



Roma, 8-11 novembre 2018

# Simposio 2

**Venerdì 9 novembre, 16:30-18:00**



ITALIAN CHAPTER



## **L'incidentaloma surrenalico: abbiamo capito tutto?**

### **1) Valutazione biochimica**

Chiara Sabbadin

Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova



Roma, 8-11 novembre 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



- Shire (iscrizione congresso AME 2018)



Roma, 8-11 novembre 2018

# Agenda



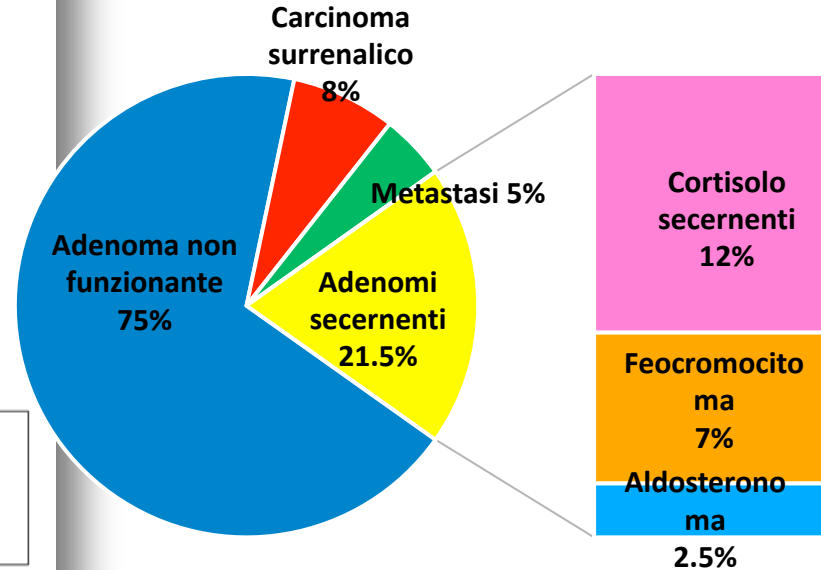
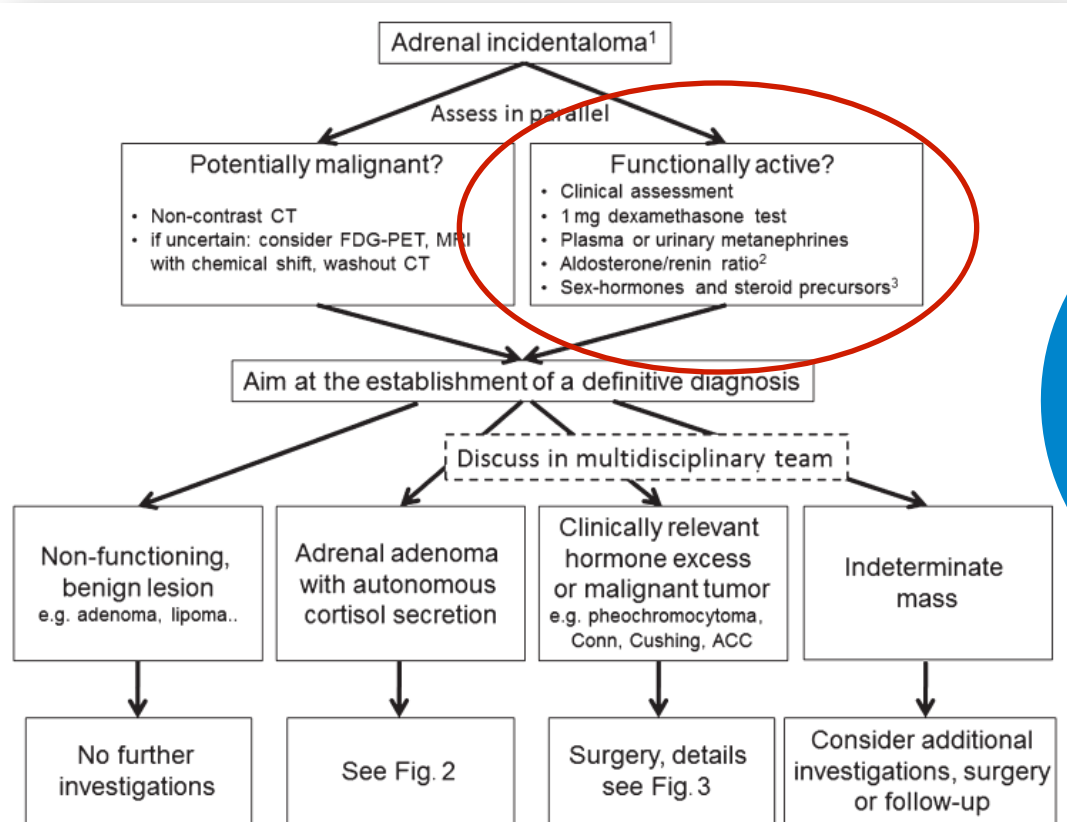
ITALIAN CHAPTER



- Valutazione clinica
- Valutazione biochimica
  - screening iperaldosteronismo
  - screening feocromocitoma
  - screening secrezione autonoma cortisolo
- Speciali avvertenze
- Follow-up biochimico



# Algoritmo dell'incidentaloma surrenalico



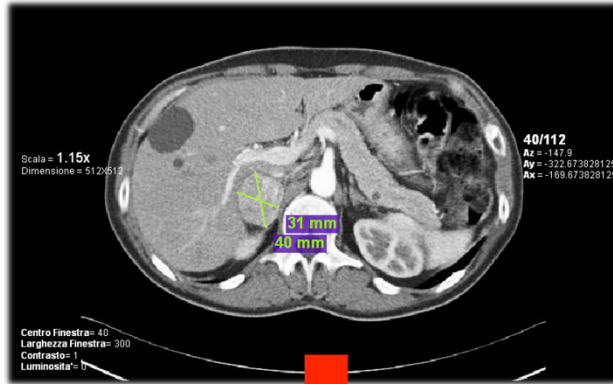


# Valutazione clinica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



- Ricerca segni e sintomi evocativi di disendocrinopatia
- Eventuale durata e modalità di insorgenza dei disturbi
- Anamnesi patologica dettagliata
- Eventuali complicanze metaboliche e cardiovascolari presenti
- Anamnesi farmacologica



# Screening iperaldosteronismo



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Raccomandato solo nei pazienti ipertesi e/o con ipokaliemia ingiustificata
- Screening con ARR



	PRA, ng/mL/h	PRA, pmol/L/min	DRC, mU/L <sup>2</sup>	DRC, ng/L <sup>2</sup>
PAC (as ng/dL)	20	1.6	2.4	3.8
	30 <sup>b</sup>	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
PAC (as pmol/L)	750 <sup>b</sup>	60	91	144
	1000	80	122	192



Factor	Effect on Aldosterone Plasma Levels	Effect on Renin Levels	Effect on ARR
Medications <sup>a</sup>			
β-Adrenergic blockers	D	D D	U (FP)
Central agonists (eg, clonidine, α-methyl dopa)	D	D D	U (FP)
NSAIDs	D	D D	U (FP)
K <sup>+</sup> -wasting diuretics	R U	U U	D (FN)
K <sup>+</sup> -sparing diuretics	U	U U	D (FN)
ACE inhibitors	D	U U	D (FN)
ARBs	D	U U	D (FN)
Ca <sup>2+</sup> blockers (DHPs)	R D	U	D (FN)
Renin inhibitors	D	D U	U (FP) D (FN)
Potassium status			
Hypokalemia	D	R U	D (FN)
Potassium loading	U	R D	U
Dietary sodium			
Sodium restriction	U	U U	U (FN)
Sodium loading	D	D D	U (FP)
Advancing age	D	D D	U (FP)
Premenopausal women (vs males) <sup>b</sup>	R U	D	U (FP)
Other conditions			
Renal impairment	R	D	U (FP)
PHA-2	R	D	U (FP)
Pregnancy	U	U U	D (FN)
Renovascular HT	U	U U	D (FN)
Malignant HT	U	U U	D (FN)



# Primary aldosteronism in patients with adrenal incidentaloma: Is screening appropriate for everyone?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

## Studio prospettico

Characteristics	Total sample (n = 269)	Primary aldosteronism (n = 9)	Without primary aldosteronism (n = 260)
Sex (males)	45%	44.4%	45%
Age (y)	65 (56.5-71.0)	58.8 ± 10	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.1 (26.5-33.3)	31.1 ± 5.9	
Waist Circumference (cm)	108 (100-115)	110 ± 12.5	
Smoking	23.2%	11.1%	23.5%
Hypertension*	48.7%	100%	46.9%
SBP (mm Hg) <sup>†</sup>	138.7 ± 16.5	152.7 ± 11.2	138.2 ± 16.5
DBP (mm Hg)*	80 (72-86)	100.8 ± 5.2	78.9 ± 9.8
HR (beats/min)	74 (64-82)	72.8 ± 10.4	75 (67-82)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	83.3 (67.3-98.6)	71.1 (49.7-91.9)	83.6 (67.4-98.8)
Potassium (mmol/L)*	4.3 (4.0-4.6)	3.6 ± 0.5	4.3 (4.0-4.7)
Sodium (mmol/L)*	142.5 ± 7.8	145.0 ± 1.4	142.5 ± 7.8
Glucose (mg/dL)	145 (123-183.5)	139 (130-235)	145 (122.5-182.0)
Total cholesterol (mg/dL)	185.4 ± 43.9	189 ± 35.7	185.3 ± 44.3
Triglycerides (mg/dL)	132 (101-180)	161 ± 62.5	132 (101-179)
LDL (mg/dL)	100 (78-125)	98.4 ± 25.4	105.3 ± 36.3
HDL (mg/dL)	49 (42-58)	54.4 ± 11.9	49 (42-58)
PAC (ng/dL)*	7.0 (5.2-9.3)	46 ± 24.6	6.9 (5.2-9.0)

1 IPA resistente + ipoK  
4 IPA resistente  
4 IPA + ipoK

- Diagnosi di iperaldosteronismo primitivo ancora sottostimata nella popolazione di ipertesi a rischio
- Bassa prevalenza negli incidentalomi surrenalici (3.3%)
- Nessun caso senza sintomi/ segni caratteristici



# Screening feocromocitoma



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Raccomandato **in tutti i pazienti con incidentaloma surrenalico**, anche con storia oncologica e imaging suggestivo di metastasi
- Possibile rischio di forme silenti → alto rischio operatorio o in caso di biopsia!!
- **Screening con metanefrine plasmatiche e/o urinarie**



Possibile un 20% di FP, che si riduce se  
 → aumento sia di meta che di normetanefrine  
 → aumento di 3 vv il valore massimo di norma



	Plasma		Urine	
	NMN	MN	NMN	MN
Acetaminophen <sup>a</sup>	++	-	++	-
Labetalol <sup>a</sup>	-	-	++	++
Sotalol <sup>a</sup>	-	-	++	++
α-Methyldopa <sup>a</sup>	++	-	++	-
Tricyclic antidepressants <sup>b</sup>	++	-	++	-
Buspirone <sup>a</sup>	-	++	-	++
Phenoxybenzamine <sup>b</sup>	++	-	++	-
MAO-inhibitors <sup>b</sup>	++	++	++	++
Sympathomimetics <sup>b</sup>	+	+	+	+
Cocaine <sup>b</sup>	++	+	++	+
Sulphasalazine <sup>a</sup>	++	-	++	-
Levodopa <sup>c</sup>	+	+	++	+





Roma, 8-11 novembre 2018

# Screening ipercorticismo



ITALIAN CHAPTER



- **Raccomandato in tutti i pazienti con incidentaloma surrenalico**
- **Screening con test di soppressione con 1 mg desametasone**
  - F < 50 nmol/L (1.8 µg/dL): normale
  - F 51-138 nmol/L (1.9-5 µg/dL): *possibile secrezione autonoma*
  - F > 138 nmol/L (5 µg/dL): *secrezione autonoma di cortisolo*



Farmaci che inducono CYP 3A4	Farmaci che inibiscono CYP 3A4	Farmaci che ↑ CBG e possono dare FP
Fenobarbital	Itraconazolo	Estrogeni
Fenitoina	Ritonavir	Mitotane
Carbamazepina	Fluoxetina	
Mitotane	Diltiazem	
Pioglitazone	Aprepitant/Fosaprepitant	

ACTH, CLU 24h,  
F salivare h 23, DST con 1  
o più mg a 3-12 mesi,  
comorbidità



# Adrenal Incidentaloma: Picking out the High-Risk Patients

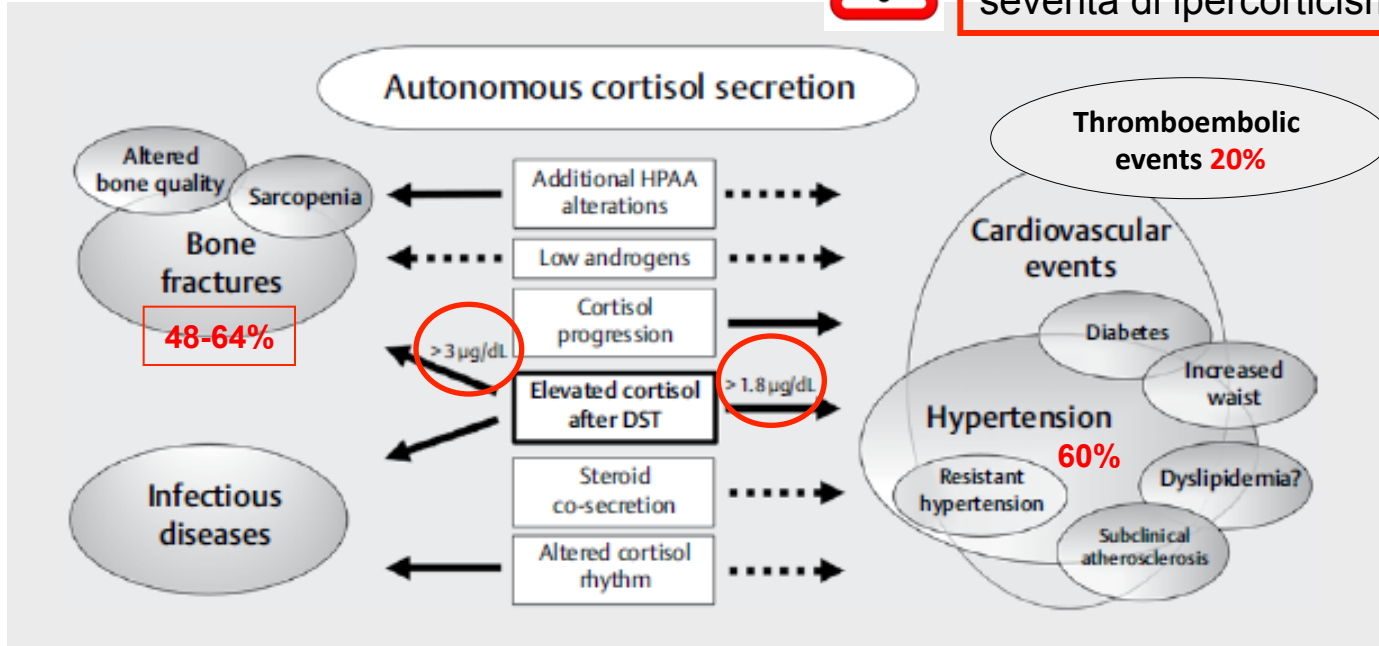


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Mortalità CV indipendente dalla severità di ipercorticismo!



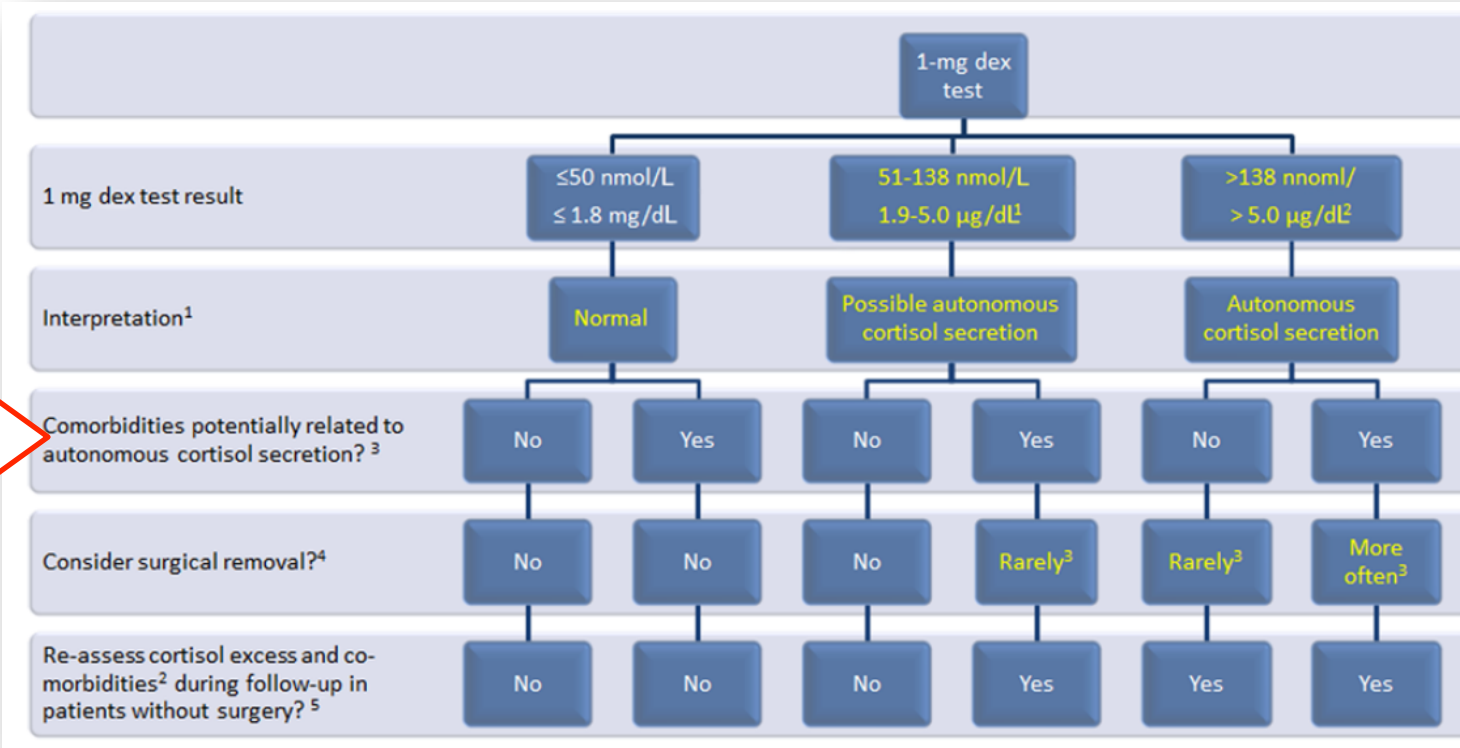


# Secrezione autonoma cortisolo



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



IPA  
IFG  
DM2  
dislipidemia  
BMI  
WHR  
osteoporosi





Roma, 8-11 novembre 2018

**Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?**



ITALIAN CHAPTER



Revisione di 14 studi dal 1980-2008

1410 pazienti con adenoma surrenalico non secernente

Follow-up di almeno 2 aa

- Basso rischio di sviluppo di malignità (0.2%) e di iperfunzione (0.9%):
  - 0.3% sviluppo di ipercorticismismo subclinico o manifesto
  - 0-2% sviluppo di feocromocitoma
  - Nessun caso di sviluppo di aldosteronoma
- %FP 50 vv maggiore di quella dei VP durante il follow-up
- Rischio cancerogeno per esposizione a raggi ionizzanti TAC durante il follow-up sovrapponibile al rischio di evoluzione maligna della massa surrenalica in 3 aa



# Long-Term Follow-Up in Adrenal Incidentalomas: An Italian Multicenter Study



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Studio multicentrico retrospettivo
- 206 pazienti con AI senza segni di Cushing
- Follow-up  $\geq 5$  aa
- Diagnosi di SH se:
  - $F > 138$  nmol/L post 1 mg DST
- OPPURE
  - 2 criteri tra:  $\downarrow$  ACTH,  $\uparrow$  CLU,  $F > 83$  nmol/L post DST

11.6% SH basale  
8.9% sviluppo SH

	Baseline	
	Patients Without SH	Patients Who Developed SH During Follow-Up
n	167	15
Age, y	58.5 $\pm$ 10.1 (25–79)	59.3 $\pm$ 12.6 (40–76)
Females	119 (71.3)	13 (86.7)
Duration of follow-up, mo		
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.9 $\pm$ 5.0 (17.3–44.7)	28.0 $\pm$ 4.7 (20.2–36.3)
Obese subjects	46 (27.5)	6 (40)
Bilateral adenomas	18 (10.8)	4 (26.7)
Diameter of adenoma, cm	2.2 $\pm$ 0.7 (1.0–4.0)	2.8 $\pm$ 0.7 (1.5–4.0) <sup>2</sup>
ACTH, pg/mL	16.1 $\pm$ 11.5 (2.8–78.8)	11.8 $\pm$ 3.5 (4.8–15.8)
1 mg-DST, $\mu$ g/dL	1.6 $\pm$ 0.8 (0.2–4.9)	1.9 $\pm$ 0.6 (1.1–3.2)
UFC%	-42.0 $\pm$ 36.0 (-90.9 to 134.0)	-40.4 $\pm$ 30.6 (-85.7 to 17.6)
Hypertensive patients	90 (53.9)	10 (66.7)
Diabetic patients	28 (16.8)	5 (33.3)
Dyslipidemic patients	70 (41.9)	8 (53.3)
Patients with prevalent CVEs	10 (6.0)	2 (13.3)



$\uparrow$  rischio di sviluppo di SH per adenomi  $> 2.4$  cm  
(Sens 73.3%; Spec 60.5%;  $P .014$ )



# "Nonfunctional" Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes

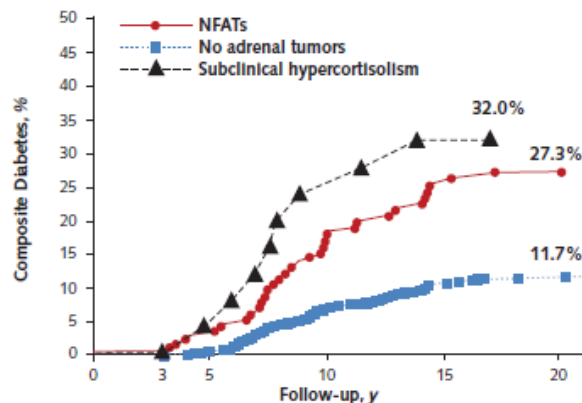
A Cohort Study



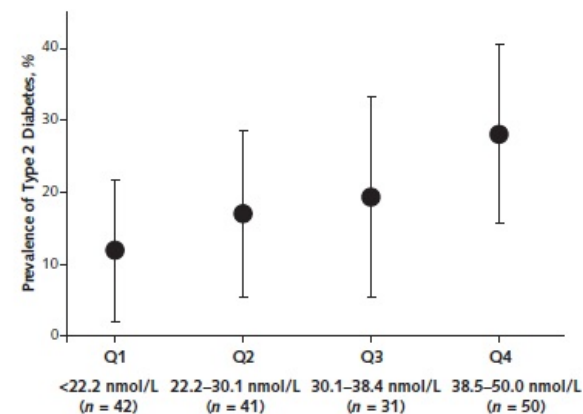
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Characteristic	"Nonfunctional" Adrenal Tumor	No Adrenal Tumor	P Value†
Participants, n	242	1237	
Mean age (SD), y	56.8 (11.4)	59.6 (14.6)	0.005
Female	77.7	70.7	0.028
Race			0.002
White	60.7	62.3	
Black	15.7	8.9	
Hispanic	8.3	6.7	
Other	15.3	22.1	
Mean body mass index (SD), kg/m <sup>2</sup>	30.9 (7.3)	28.1 (6.8)	<0.001
Smoking status			
Nonsmoker‡	68.6	72.4	0.24
Current smoker	31.4	27.6	
Hypertension	54.6	50.4	0.26
Prediabetes§	7.9	3.1	<0.001
Type 2 diabetes	20.7	14.2	0.014
Composite diabetes¶	28.5	17.3	<0.001
Hyperlipidemia	46.3	39.9	0.074
Coronary artery disease	11.2	10.2	0.64
Stroke	2.1	3.8	0.25
Atrial fibrillation	3.7	6.4	0.136
Chronic kidney disease	6.2	5.7	0.76
History of cardiovascular event**	16.9	18.1	0.71
Medication classes used			
Antihypertensive	48.8	48.3	0.94
Antidiabetes††	15.3	10.3	0.033
Agents for hyperlipidemia or coronary heart disease‡‡	35.6	27.9	0.013



At risk, n	25	24	19
Subclinical hypercortisolism	25	24	19
NFATs	110	106	91
No adrenal tumors	615	611	57



Follow-up medio ≥ 7 aa

Lopez D



Roma, 8-11 novembre 2018

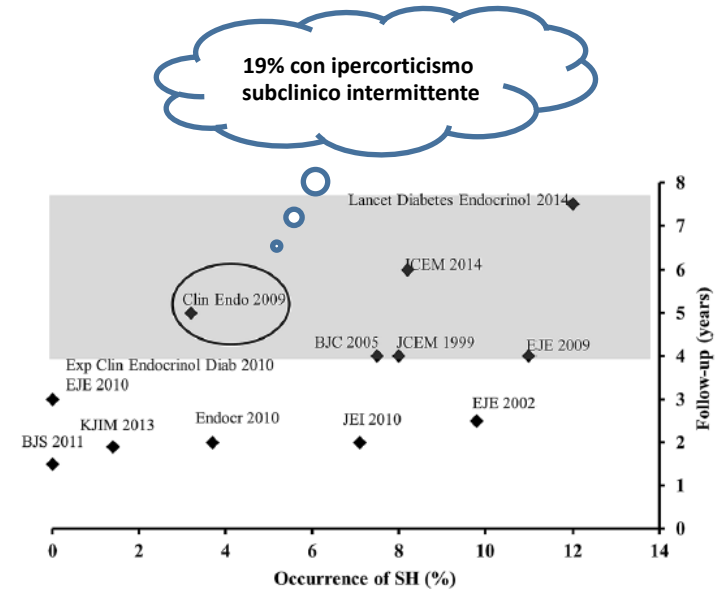
## Follow-up of patients with adrenal incidentaloma, in accordance with the European society of endocrinology guidelines: Could we be safe?



ITALIAN CHAPTER



- Valutare le comorbilità anche nei pazienti con masse «non funzionanti» (potenziale secrezione continua di steroidi)
- Stabilire il grado di ipercorticismo (ACTH?)
- Controllo DST annuale se  $F \geq 51-138$  nmol/L, a 2 aa se  $F < 50$  nmol/L
- Follow-up radiologico delle masse  $< 4$  cm almeno per 5 aa (possibile aumento di 1 cm nel 3.5-20% delle masse)



**Studi con f-up di almeno 4 aa evidenziano insorgenza di SH nel 7.5-12%**



Roma, 8-11 novembre 2018

# Speciali avvertenze



ITALIAN CHAPTER



- Rapida valutazione in bambini, giovani (< 40 aa) o donne incinte  
→ alta probabilità di malignità!
- Per masse con caratteristiche radiologiche incerte o associate a segni di iperandrogenismo nella donna e ginecomastia nell'uomo:  
→ dosaggio di DHEAS, 17-OH progesterone, androstenedione, testosterone ed estradiolo (negli uomini e donne in menopausa)
- Per masse surrenaliche bilaterali (oltre alle abituali valutazioni ormonali):  
→ dosaggio di 17-OH progesterone e ACTH per escludere SAG da iperplasia macronodulare bilaterale e forme maligne
- Se malattia infiltrativa bilaterale o emorragie surrenaliche:  
→ studio riserva funzionale per escludere un iposurrenalismo





Roma, 8-11 novembre 2018

# Follow-up biochimico



ITALIAN CHAPTER



Pubblicazione	Test endocrini	Frequenza follow-up	Test endocrini di controllo	Durata follow-up
<b>AME Position, 2011</b>	1 mg DST P-U meta e normetanefrine ARR solo se IPA	In base al giudizio clinico	1 mg DST se ACS controllo comorbidità	In base al giudizio clinico
<b>Arnaldi &amp; Boscaro, 2012</b>	1 mg DST P-U meta e normetanefrine ARR e K solo se IPA	Annuale	1 mg DST P-U meta e normetanefrine	5 anni
<b>ESE/ENSAT Guideline, 2016</b>	1 mg DST P-U meta e normetanefrine ARR solo se IPA	Annuale se DST basale alterato	1 mg DST se ACS e comorbidità P-U meta e normetanefrine	2 – 4 anni
<b>Morelli et al. Opinion, 2017</b>	1 mg DST P-U meta e normetanefrine ARR solo se IPA	Annuale	1 mg DST P-U meta e normetanefrine controllo comorbidità	5 anni