

**INCIDENTALOMI SURRENALICI BILATERALI:
APPROCCIO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO**Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Gli incidentalomi surrenalici sono masse surrenaliche riscontrate occasionalmente durante indagini radiologiche eseguite per altri motivi. La prevalenza è maggiore nei soggetti obesi, diabetici e affetti da ipertensione e aumenta progressivamente con l'età, fino a interessare il **10% dei soggetti > 70 anni**. Seppur prevalentemente unilaterali, **fino al 15% delle masse surrenaliche è bilaterale**, con una prevalenza dello 0.3-0.6% nella popolazione generale, e la loro gestione è stata recentemente approfondita dal gruppo di esperti Canadesi coordinati da André Lacroix (1).

EZIOLOGIA

Rispetto alle forme monolaterali, prevalentemente rappresentate da adenomi surrenalici non secernenti, la maggior parte degli incidentalomi surrenalici bilaterali è dovuta a metastasi, iperplasia macro-nodulare bilaterale, feocromocitomi bilaterali e iperplasia surrenalica congenita o ACTH-dipendente.

Metastasi surrenaliche

I **tumori primitivi** più frequentemente associati a metastasi surrenaliche sono quelli renali, polmonari, gastro-intestinali e della mammella, ma sono descritti anche casi secondari a melanoma, carcinoma della tiroide, della vescica ed epato-cellulare sarcomatoide. Più raramente, infine, si possono riscontrare carcinomi surrenalici bilaterali e linfomi surrenalici.

In tutti i pazienti con incidentalomi surrenalici bilaterali con caratteristiche radiologiche sospette e storia oncologica, dopo aver escluso la possibile diagnosi di feocromocitoma, per un adeguato inquadramento clinico è fortemente indicata la **biopsia surrenalica**, che ha sensibilità e specificità dell'87% e 100%, rispettivamente (2). Inoltre, va sempre **indagata la possibile presenza di insufficienza surrenalica**, per porre il paziente in adeguata terapia ormonale sostitutiva, soprattutto in previsione di chirurgia.

Iperplasia surrenalica bilaterale

Escludendo le forme micro-nodulari (con nodi < 1 cm), come la malattia nodulare pigmentata surrenalica (PPNAD) e le forme di iperaldosteronismo primario da iperplasia bilaterale, che solitamente non si presentano come incidentalomi surrenalici, le **forme macro-nodulari** sono caratterizzate da iperplasia surrenalica bilaterale spesso con nodi multipli > 1 cm. Tale categoria, una volta denominata *ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia* (AIMAH), si associa a incompleta soppressione del cortisolo al test con 1 mg desametasone (DST) con diversi gradi di severità di ipercortisolismo. La secrezione di cortisolo in questi casi è regolata dalla presenza di recettori aberranti accoppiati a proteine G, responsivi a diversi stimoli (vasopressina, serotonina, LH/βhCG, β agonisti adrenergici, angiotensina II, GIP e glucagone) e in grado di attivare la via di trascrizione solitamente regolata dall'ACTH. È stata, inoltre, riportata una certa secrezione di cortisolo stimolata in modo autocrino e paracrino da ACTH prodotto localmente, che ha portato a denominare più correttamente tali forme come *bilateral macronodular adrenal hyperplasia* (BMAH).

In alcuni casi clinicamente più severi sono state, infine, descritte mutazioni dei geni *PRKACA* e *GNAS*, responsabili di un'attivazione costitutiva della via di segnale che regola la steroidogenesi, e del gene *ARMC5*, responsabile della tumorigenesi surrenalica.

Feocromocitomi bilaterali

Sono prevalentemente ereditari, associati a MEN-2A e 2B, sindrome di von Hippel-Lindau, neurofibromatosi tipo 1 e anche a mutazioni del gene *MAX* (3). Tali forme, pertanto, ancor più di quelle monolaterali, devono essere sempre indagate dal punto di vista genetico.



Iperplasia surrenalica congenita

Tali forme sono secondarie a diversi **deficit** enzimatici della steroidogenesi, il più comune dei quali è quello della **21-idrossilasi**. Il secondario aumento cronico di ACTH può associarsi all'insorgenza di nodi surrenalici mono o bilaterali in oltre l'80% dei casi. Tali riscontri sono comuni anche alla sindrome di Cushing ACTH-dipendente, soprattutto con l'avanzare dell'età e della durata della malattia.

Altre cause

I **mielolipomi surrenalici** entrano spesso nella diagnostica differenziale degli incidentalomi surrenalici, ma solo raramente risultano bilaterali.

Tra le cause non tumorali, le **infezioni** (come tubercolosi, istoplasmosi e blastomicosi) e le **malattie infiltrative** (come l'amiloidosi) possono spesso portare a ingrossamento surrenalico bilaterale e determinare insufficienza surrenalica.

Anche l'**emorragia surrenalica**, dovuta a trauma, sepsi (come nella sindrome di Waterhouse-Friderichsen), terapie anti-coagulanti o sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, può essere bilaterale, con ingrandimento surrenalico e insufficienza surrenalica acuta; in questi casi, il quadro radiologico va rivalutato nel tempo, per escludere possibili sottostanti patologie tumorali.

INDAGINI BIOCHIMICHE E GENETICHE

L'approccio diagnostico è sovrapponibile a quello per gli incidentalomi monolaterali: bisogna **indagare se le masse sono causa di ipersecrezione ormonale e se sono maligne** (2). In aggiunta, va sempre considerata la possibilità che le masse surrenaliche abbiano natura e comportamento diverso tra loro e che richiedano, pertanto, ulteriori approcci diagnostici biochimici, per esempio con cateterismo delle vene surrenaliche, o radiologici di secondo livello.

In tutti i pazienti è raccomandato il dosaggio delle **metanefrine plasmatiche e/o urinarie** (per escludere il feocromocitoma) e del **cortisolo dopo test di soppressione overnight con desametasone 1 mg (DST)** (per escludere forme di ipercortisolismo). A tal riguardo, se la sindrome di Cushing florida non è pressoché mai diagnosticata a partire da incidentalomi surrenalici, lo è invece la forma subclinica, specie nei quadri bilaterali. Data l'eterogeneità dei criteri diagnostici per l'ipercortisolismo subclinico, le più recenti linee guida sull'incidentaloma surrenalico (2) hanno proposto un valore di cortisolemia post DST > 5 µg/dL come diagnostico di "secrezione autonoma certa di cortisolo", mentre valori inferiori, ma comunque > 1.8 µg/dL sono indicativi di "secrezione autonoma possibile di cortisolo". Tali quadri, pur non presentando il corteo di sintomi e segni caratteristici delle forme clinicamente manifeste, sembrano comunque associarsi a un aumentato rischio cardiovascolare, di fratture osteoporotiche e mortalità per tutte le cause a lungo termine (4), e vanno pertanto periodicamente controllati dal punto di vista clinico e biochimico, anche per valutare un possibile approccio chirurgico.

Nei soggetti ipertesi con eventuale ipokaliemia va valutato il **rapporto aldosterone/renina**, previo adeguato *wash-out* da farmaci/sostanze interferenti, per escludere forme di iperaldosteronismo primitivo.

Se sono presenti segni di iperandrogenismo nella donna o **ginecomastia** nell'uomo e caratteristiche radiologiche sospette, è raccomandato il dosaggio di **DHEAS, androstenedione, testosterone totale ed estradiolo**.

Inoltre, negli incidentalomi surrenalici bilaterali vanno **sempre esclusi l'iposurrenalismo** e quadri di **iperplasia surrenalica congenita** (soprattutto da deficit della 21-idrossilasi che può passare anche del tutto inosservato negli uomini): è, pertanto, raccomandato in tutti i pazienti il dosaggio sierico basale al mattino di **17-idrossiprogesterone, cortisolo e ACTH, eventualmente approfondito con ACTH test**.

Nei quadri di BMAH, la prevalenza del **gene ARMC5 mutato** è molto elevata e si associa a fenotipi multi- e macro-nodulari di maggiori dimensioni, con ipercortisolismo più severo e possibile presenza di altri tumori, in particolare meningiomi, suggerendo una possibile nuova sindrome da neoplasie multiple (5). Considerando le possibili ripercussioni cliniche e di gestione dei pazienti affetti e il fatto che si tratti di una mutazione con trasmissione autosomica dominante, è verosimile che lo *screening* per **ARMC5**, al momento eseguito solo in alcuni centri di terzo livello, verrà presto esteso non solo ai pazienti con BMAH, ma anche ai loro familiari per un corretto inquadramento diagnostico precoce.

Un recente studio multicentrico francese (6) ha evidenziato un 5% di incidenza di **mutazioni** in eterozigosi **del gene NR3C1**, codificante il recettore dei glucocorticoidi, nei pazienti con incidentalomi surrenalici bilaterali e quadri di modesta resistenza ai glucocorticoidi, caratterizzati da ipertensione e/o ipercortisolismo biochimico senza segni clinici di Cushing. Tale riscontro è di grande interesse, perché incide fortemente sul corretto inquadramento diagnostico di forme di sospetto ipercortisolismo subclinico o pseudo-Cushing e sulla successiva gestione di tali pazienti, che non sarà pertanto chirurgica ma eventualmente medica con anti-aldosteronici (dato il quadro di pseudo-iperaldosteronismo).

TRATTAMENTO

Forme tumorali

Nei pazienti oncologici con metastasi surrenaliche l'unica opzione terapeutica è l'approccio chirurgico, da valutare tenendo conto delle condizioni cliniche e della prognosi del paziente. I pazienti con linfoma surrenalico, invece, sono trattati con chemioterapia.

BMAH

Se per le forme monolaterali, i criteri chirurgici sono le dimensioni > 4 cm, l'ipersecrezione ormonale e ovviamente le caratteristiche radiologiche sospette, nella BMAH l'approccio chirurgico è molto dibattuto. Nelle forme associate a ipercortisolismo florido (con cortisolemia > 3-4 volte il valore massimo di norma) è raccomandata la surrenectomia bilaterale, mentre nelle forme di ipercortisolismo lieve (con cortisolemia < 2-3 volte il valore massimo di norma) viene solitamente considerata la mono-surrenectomia con eventuale surrenectomia parziale controlaterale, di cui sono stati evidenziati i benefici in termini di riduzione delle comorbidità correlate all'ipercortisolismo anche nelle forme con alterato DST (7,8).

La scelta di **quale surrene asportare** può dipendere dalle dimensioni, dalla diversa captazione alla scintigrafia con selenio o iodo-colesterolo o dal gradiente di secrezione di cortisolo valutato al cateterismo delle vene surrenaliche (utilizzando le catecolamine come criterio di adeguata cateterizzazione). In questi casi, il periodico *follow-up* post chirurgico è fondamentale per la conferma della remissione dal Cushing e la valutazione di possibili recidive, ma anche per l'insorgenza di iposurrenalismo.

Feocromocitomi bilaterali

Solitamente è indicata la surrenectomia bilaterale, ma nelle forme ereditarie, come la MEN-2 e la sindrome di von Hippel-Lindau, dato il basso rischio di malignità, può essere eseguita una mono-surrenectomia con surrenectomia parziale controlaterale *cortical sparing*, per evitare l'instaurarsi di iposurrenalismo.

Altre cause

L'iperaldosteronismo primario da iperplasia bilaterale solitamente viene trattato con anti-aldosteronici (spironolattone e derivati); nelle forme infettive, infiltrative e associate a emorragia va instaurata la terapia ormonale sostitutiva glucocorticoide e mineralcorticoide per l'iposurrenalismo e trattata la patologia di base.

CONCLUSIONI

Gli incidentalomi surrenalici bilaterali rappresentano una non rara patologia endocrina, che richiede un particolare sforzo diagnostico e terapeutico da parte dello specialista, date le diverse cause eziologiche, spesso maligne oppure benigne ma con ripercussioni cliniche incerte (come nella BMAH) e richiedenti anche un *counselling* genetico, e le strategie di *follow-up* e chirurgiche ancora dibattute. Considerata la crescente letteratura su tale argomento, l'obiettivo dei prossimi studi sarà definire specifiche linee guida per la corretta valutazione e gestione di tali forme.

BIBLIOGRAFIA

1. Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* [2018, 179: R57-67](#).
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* [2016, 175: G1-34](#).
3. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res* [2012, 18: 2828-37](#).
4. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol* [2015, 173: M61-71](#).
5. Elbelt U, Trovato A, Kloth M, et al. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: E119-28](#).
6. Vitellius G, Trabado S, Hoeffel C, et al; investigators of the MUTA-GR Study. Significant prevalence of NR3C1 mutations in incidentally discovered bilateral adrenal hyperplasia: results of the French MUTA-GR Study. *Eur J Endocrinol* [2018, 178: 411-23](#).
7. Albiger NM, Ceccato F, Zilio M, et al. An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a single-centre experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2015, 82: 808-15](#).
8. Perogamvros I, Vassiliadi DA, Karapanou O, et al. Biochemical and clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients with subclinical hypercortisolism and bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* [2015, 173: 719-25](#).