

## MASSE SURRENALICHE: NON SOLO ADENOMI, CARCINOMI E FEOCROMOCITOMI

**Coordinatori**  
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

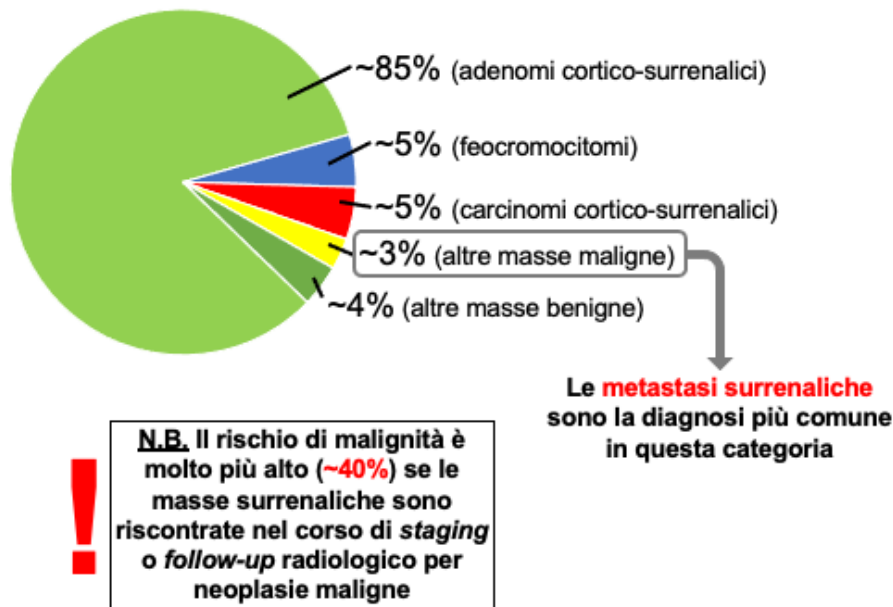
### Introduzione

La maggior parte delle masse surrenaliche viene riscontrata in maniera incidentale (incidentalomi surrenalici, fino al 5-7% della popolazione adulta) (1). L'**incidenza** delle masse surrenaliche è aumentata di dieci volte nel corso delle ultime due decadi, in maniera parallela alla diffusione di TC e RM nella pratica clinica (2).

Le masse surrenaliche possono essere suddivise in cinque **categorie** (figura 1):

- adenomi cortico-surrenalici (inclusa l'iperplasia nodulare);
- altre lesioni surrenaliche benigne (come mielolipomi, cisti, ematomi e infezioni);
- carcinomi cortico-surrenalici;
- altri tumori surrenalici maligni (come metastasi, sarcomi e linfoma);
- tumori della midollare surrenalica (feocromocitomi, ganglioneuromi).

Di seguito vengono discusse le caratteristiche delle metastasi surrenaliche (importante diagnosi differenziale, soprattutto in pazienti con anamnesi positiva per neoplasie) e di altre masse surrenaliche di riscontro "inusuale" nella pratica clinica.



**Figura 1: Eziologia di masse surrenaliche di nuovo riscontro** (le percentuali riportate sono un'approssimazione e sono tipiche di centri di riferimento per la gestione di patologie surrenaliche; pertanto, non sono rappresentative della popolazione generale).

**Rischio di malignità.** L'anamnesi positiva per neoplasie maligne aumenta sostanzialmente il rischio che masse surrenaliche di nuovo riscontro siano metastasi (soprattutto in caso di masse bilaterali). Ulteriori fattori associati col rischio di malignità includono:

- età (pazienti più giovani, soprattutto se < 40 anni, sono più a rischio);
- dimensioni della massa (diametro > 4 cm aumenta considerevolmente il rischio);
- unità Hounsfield in corso di TC senza mezzo di contrasto (se < 10 il rischio di malignità è pressoché nullo);
- sindromi genetiche che predispongono allo sviluppo di carcinoma cortico-surrenalico e feocromocitoma maligno.

### Metastasi surrenaliche

Le metastasi surrenaliche sono il tipo di massa surrenalica più frequente dopo gli adenomi cortico-surrenalici e – di conseguenza – costituiscono l'**eziologia più comune in caso di lesioni surrenaliche sospette per malignità** (3). Un recente studio di popolazione ha dimostrato come i tumori maligni costituiscono l'8.6% delle masse surrenaliche di nuovo riscontro, di cui la maggior parte (86%) è costituita da metastasi e solo lo 0.3% da carcinomi cortico-surrenalici (2). Questo dato è in contrasto con l'esperienza di endocrinologi che operano in centri di II e III livello, dove la maggior parte dei pazienti con tumori maligni del surrene viene diagnosticata con carcinoma cortico-surrenalico e solo una minoranza con altri tumori maligni (figura 1). Questo è probabilmente legato al fatto che i pazienti con sospette metastasi o altri tumori maligni (linfoma, sarcoma, ecc) vengono valutati direttamente da altri specialisti, quali oncologo, pneumologo, chirurgo e urologo.

Le neoplasie che **più frequentemente metastatizzano** ai surreni sono i carcinomi (in particolar modo adenocarcinomi) e l'eziologia più comune è il tumore polmonare (~35% dei casi; tabella 1) (4).

<b>Tabella 1</b> <b>Origini principali delle metastasi surrenaliche</b> (% approssimativa dei casi)
<p style="text-align: center;"><b>Carcinomi (~90%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• polmone <sup>a</sup> (~35% <sup>c</sup>)</li> <li>• stomaco (~14% <sup>c</sup>)</li> <li>• esofago (~12% <sup>c</sup>)</li> <li>• fegato/vie biliari (~11% <sup>c</sup>)</li> <li>• pancreas (~7% <sup>c</sup>)</li> <li>• colon (~5% <sup>c</sup>)</li> <li>• rene (~4% <sup>c</sup>)</li> <li>• mammella (~3% <sup>c</sup>)</li> <li>• altre neoplasie (&lt; 10% <sup>c</sup>)</li> </ul>
<p><b>Altre neoplasie maligne (~10%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neoplasie ematologiche (~77% <sup>b</sup>)</li> <li>• sarcomi (~16% <sup>d</sup>)</li> <li>• melanoma (~7% <sup>d</sup>)</li> </ul>
<p><sup>a</sup> In ordine decrescente di frequenza: adenocarcinoma (~70% dei casi di metastasi surrenaliche da carcinoma del polmone), carcinoma squamoso, carcinoma a grandi cellule, microcitoma.</p> <p><sup>b</sup> In ordine decrescente di frequenza: linfoma non-Hodgkin (~85% dei casi di metastasi surrenaliche da neoplasie ematologiche), linfomi di Hodgkin, leucemie.</p> <p><sup>c</sup> Espressa come percentuale dei pazienti con carcinomi.</p> <p><sup>d</sup> Espressa come percentuale dei pazienti con altre neoplasie maligne.</p>

Anche se la maggior parte delle metastasi surrenaliche viene diagnosticata nel corso dello *staging* e *follow-up* di neoplasie maligne, **il 36% è di riscontro incidentale** (5). Solitamente, il periodo di latenza tra diagnosi del tumore e il riscontro di metastasi surrenaliche è breve (7 mesi in media) (4). Tuttavia, non è infrequente diagnosticare metastasi surrenaliche oltre 2 anni dopo il riscontro del tumore primitivo e sono stati descritti rari casi di diagnosi dopo i 5 anni (fino a 22 anni) (3,5).

Vi sono alcune **caratteristiche clinico-radiologiche** che vale la pena sottolineare in quanto di possibile **aiuto nella diagnosi differenziale** e gestione clinica delle metastasi surrenaliche (1,5,6):

- **dimensioni:** solitamente sono modeste al momento della diagnosi (diametro mediano 3 cm), anche se variano considerevolmente (da 0.5 a 20 cm);
- **accrescimento:** tende a essere **rapido** (> 1 cm ogni 3-6 mesi), contrariamente ad adenomi cortico-surrenalici, feocromocitomi e altre masse benigne;
- **bilateralità:** è di riscontro comune (24% al momento della diagnosi; 43% nel corso del *follow-up*);

- **densità radiologica:** unità Hounsfield (HU) alla TC pre-contrasto > 10 nel 100% dei casi (e > 20 nel 96-98%).
- Il 12% dei pazienti con metastasi surrenaliche bilaterali sviluppa iposurrenalismo (5).** Pertanto, è essenziale seguire i pazienti nel tempo e investigare la comparsa di segni e sintomi di iposurrenalismo. L'utilizzo della PET-TC (in particolar modo con <sup>18</sup>F-FDG) è spesso utile nel confermare la diagnosi di metastasi surrenaliche, soprattutto nel corso di *staging* di neoplasie maligne. Carcinoma cortico-surrenalico, feocromocitoma maligno e altre neoplasie maligne (linfoma surrenalico, sarcomi, ...) sono ovviamente importanti diagnosi differenziali in caso di masse surrenaliche di grandi dimensioni con ipercaptazione di <sup>18</sup>F-FDG. Tuttavia, possono esserci:
- **falsi positivi** per ipercaptazione in corso di <sup>18</sup>F-FDG-PET-TC di lesioni benigne: adenomi cortico-surrenalici (soprattutto se funzionanti e/o di grandi dimensioni), iperplasia surrenalica (es. sindrome di Cushing ACTH-dipendente), feocromocitomi, emorragia surrenalica acuta o cronica (probabilmente per reazione infiammatoria locale), mielolipomi, ganglioneuromi, emangiomi e infezione tubercolare;
  - **falsi negativi** da mancata captazione di <sup>18</sup>F-FDG da parte di alcune neoplasie maligne: esempi includono carcinoma a cellule renali, carcinoma bronchiolo-alveolare, carcinoidi e carcinoma epato-cellulare.

### Mielolipoma surrenalico

È un tumore benigno, contenente elementi di tessuto adiposo e midollo osseo. Mielolipomi surrenalici sono diagnosticati nel **3-7% dei pazienti con masse surrenaliche (7):**

- massa ben circoscritta con all'interno aree ipodense compatibili con tessuto adiposo (HU < -20);
- calcificazioni in ~25% dei casi;
- quasi sempre unilaterale (95%), con diametro < 3 cm (alcuni casi raggiungono dimensioni > 15 cm).

Pazienti con iperplasia surrenalica congenita possono sviluppare mielolipomi bilaterali, spesso di grandi dimensioni. Pertanto, **in caso di riscontro di mielolipomi bilaterali è consigliato misurare il 17OH-progesterone** per escludere difetti congeniti della steroidogenesi surrenalica.

I mielolipomi di maggiori dimensioni tendono a crescere nel tempo e vi è un **rischio (modesto) di sanguinamento e di sviluppare sintomi compressivi se il diametro supera i 6 cm.** Pertanto, nei mielolipomi di maggiori dimensioni è ragionevole considerare la ripetizione di TC o RM nel corso del *follow-up*, soprattutto in caso di comparsa di sintomi locali.

### Ganglioneuroma surrenalico

È un raro tumore benigno della midollare surrenalica (0.2-0.4% dei tumori surrenalici), costituito da cellule gangliari, cellule di Schwann e fibre nervose. I ganglioneuromi sono spesso difficili da distinguere da altre masse surrenaliche, in quanto mancano di caratteristiche radiologiche specifiche; infatti, vengono spesso diagnosticati a seguito di rimozione chirurgica di masse con caratteristiche di sospetto. Alcune considerazioni di rilievo (8):

- il **10-45%** dei ganglioneuromi ha **caratteristiche composite**, che includono elementi istologici tipici sia di ganglioneuroma che di feocromocitoma. Questi tumori **possono secernere catecolamine** ed essere sintomatici;
- distribuzione simile tra i sessi;
- più frequenti in adolescenti e giovani adulti (anche se i tumori con caratteristiche istologiche composite sono tipici di soggetti > 60 anni);
- quasi invariabilmente unilaterali (99%);
- HU solitamente > 20;
- omogenei all'*imaging* nel ~70% dei casi, tipicamente con intensificazione di segnale dopo mezzo di contrasto;
- calcificazioni nel ~40% dei casi;
- lobulati nel ~40% dei casi.

### Oncocitoma surrenalico

Tumore surrenalico estremamente raro (poco più di 100 casi descritti in letteratura) (9). Si tratta perlopiù di tumori unilaterali di grandi dimensioni (diametro mediano 8.5 cm). In circa il 30% dei casi l'oncocitoma è stato associato a ipersecrezione ormonale (eccesso di cortisolo, virilizzazione e femminilizzazione) (9). L'oncocitoma surrenalico **ha potenziale di malignità**. I criteri isto-patologici di Lin-Weiss-Bisceglia (tabella 2), proposti per definire il rischio di malignità, permettono di distinguere oncocitomi (9):

- benigni (~30% dei casi);
- a potenziale incerto di malignità (~45% dei casi), con recidiva/metastasi nell'8% dei casi;
- maligni (~20% dei casi), con recidiva/metastasi nel 75% dei casi.

Tabella 2 Criteri istopatologici di Lin-Weiss-Bisceglia	
Criteri	Definizione del rischio di malignità negli oncocitomi
<b>Maggiori:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 5 mitosi per 50 HPF</li> <li>• figure mitotiche atipiche</li> <li>• invasione venosa</li> </ul>	<b>Benigni:</b> nessun criterio presente.  <b>A potenziale incerto di malignità:</b> ≥ 1 criteri minori presenti.  <b>Maligni:</b> ≥ 1 criteri maggiori presenti.
<b>Minori</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diametro &gt; 10 cm e/o peso &gt; 200 g</li> <li>• necrosi microscopica</li> <li>• invasione capsulare</li> <li>• invasione sinusoidale</li> </ul>	

### Linfoma primitivo surrenalico

Il coinvolgimento dei surreni è piuttosto comune nei pazienti con linfoma non-Hodgkin con malattia disseminata (fino al 25% dei casi). Al contrario, il linfoma primitivo surrenalico è un'entità estremamente rara (< 1% di tutti i casi di linfoma non-Hodgkin). L'istotipo più frequente è il **linfoma non-Hodgkin a cellule B** (~90% dei casi), in particolare il sottotipo **diffuso a grandi cellule B** (~75% dei casi) (10):

- il sesso maschile è più frequentemente interessato (70% dei casi);
- l'età alla diagnosi è solitamente > 60 anni;
- sintomi più comuni: sintomi B (febbre, sudorazione notturna, perdita di peso: 55%), astenia (45%), dolore addominale (35%);
- massa/e solitamente di grandi dimensioni (diametro mediano 8 cm), omogenea o eterogenea in corso di TC, HU in media > 30, spesso invade le strutture circostanti;
- **interessamento surrenalico bilaterale** in circa la metà dei casi, in cui il rischio di iposurrenalismo è sostanziale (70%);
- **coinvolgimento extra-surrenalico** presente al momento della diagnosi nell'80% dei pazienti. La <sup>18</sup>F-FDG-PET-TC è **utile nell'individuare** in una percentuale sostanziale di pazienti, mentre la TC da sola non è in grado di identificare localizzazioni a distanza nel 50% dei pazienti;
- **LDH** può essere d'aiuto nel sospettare la diagnosi (elevata in circa l'80% dei pazienti). Altri parametri di laboratorio spesso alterati includono **β2-microglobulina, proteina C reattiva e ferritina**.

### Emorragie surrenaliche

Sono eventi relativamente rari, le cui possibili cause includono (11):

- traumi addominali (la causa più comune);
- uso di anti-coagulanti;
- coagulopatie (es. sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi);
- infezioni e *stress* maggiori (es. sepsi da meningococco, COVID-19, ustioni estese);

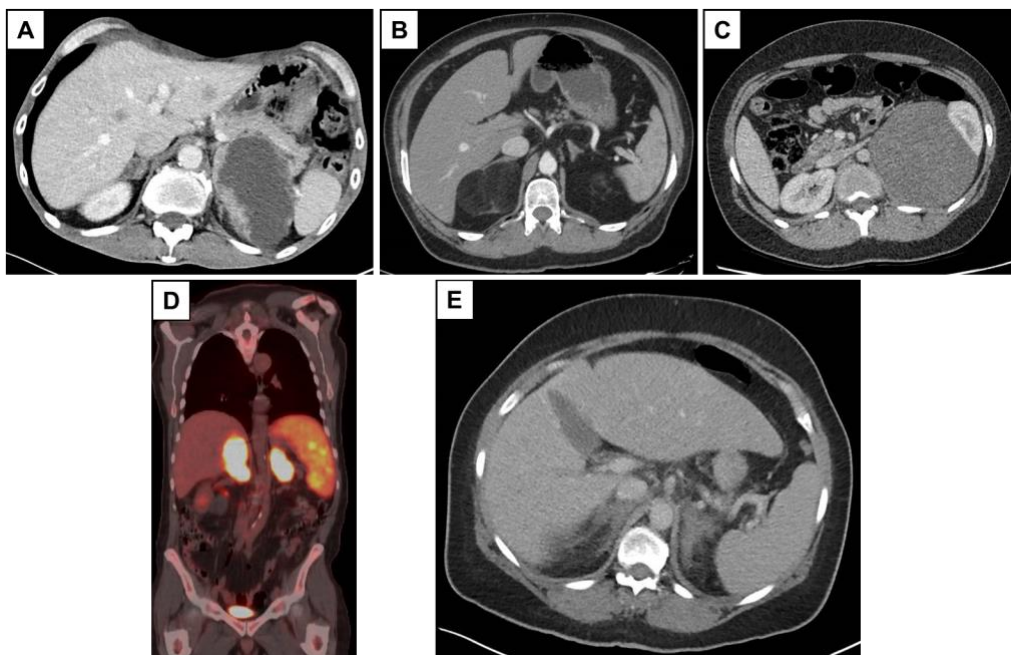
- emorragia nel contesto di un tumore surrenalico (soprattutto maligno);
- emorragia nel contesto di una cisti surrenalica;
- emorragia idiopatica.

L'emorragia **unilaterale** è solitamente post-traumatica o associata con una lesione surrenalica pre-esistente (es. tumore maligno, cisti), mentre emorragie **bilaterali** sono solitamente associate ad eventi non traumatici (farmaci, coagulopatie, infezioni, *stress*, ustioni estese).

Sia TC che RM permettono in genere di confermare agevolmente la diagnosi nell'adulto, mentre l'esame di scelta nel neonato è l'ecografia (11). La RM è inoltre in grado di differenziare sanguinamenti più o meno recenti (11). In casi dubbi, è spesso utile ripetere l'esame radiologico a distanza: l'evoluzione temporale (con il riassorbimento dell'emorragia e la conseguente riduzione volumetrica) rafforza infatti la diagnosi. Masse surrenaliche (soprattutto maligne) possono sanguinare; pertanto, è **essenziale escludere che vi sia una componente solida nel contesto dell'emorragia**.

### Tubercolosi surrenalica

Il *Mycobacterium tuberculosis* è una delle principali cause di iposurrenalismo primario, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. L'infezione tubercolare dei surreni è solitamente bilaterale (~90%) e caratterizzata da ingrandimento che rassomiglia a masse, piuttosto che a iperplasia (12). La TC frequentemente documenta lesioni con centro ipodenso (necrosi caseosa) e bordo che capta il mezzo di contrasto. Nel lungo termine l'ingrandimento dei surreni tende a ridursi e compaiono calcificazioni, che sono infatti tipiche di una pregressa infezione tubercolare.



**Figura 2: Masse surrenaliche.**

A: metastasi surrenaliche bilaterali con ampie aree di necrosi (diagnosi di adenocarcinoma polmonare).

B: mielolipoma surrenalico destro di 9 cm con macro-aree di tessuto adiposo.

C: ganglioneuroma surrenalico sinistro di 16 cm.

D: linfoma surrenalico diffuso a grandi cellule B bilaterale; la <sup>18</sup>F-FDG-PET-TC dimostra intensa ipercaptazione surrenalica bilaterale (massa destra 7 cm/ sinistra 4 cm), nonché milza ingrandita con aree focali di ipercaptazione.

E: ingrandimento surrenalico bilaterale secondario a emorragia spontanea in paziente con sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.

**Bibliografia**

1. Bancos I, Prete A. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab [2021](#), DOI: [10.1210/clinem/dgab512](#).
2. Ebbehøj A, Li D, Kaur RJ, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol [2020](#), **8**: 894-902.
3. Cingam SR, Mukkamalla SKR, Karanchi H. Adrenal metastasis. StatPearls. Treasure Island (FL) [2021](#).
4. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. Clin Endocrinol (Oxf) [2002](#), **56**: 95-101.
5. Mao JJ, Dages KN, Suresh M, Bancos I. Presentation, disease progression and outcomes of adrenal gland metastases. Clin Endocrinol (Oxf) [2020](#), **93**: 546-54.
6. Dong A, Cui Y, Wang Y, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT of adrenal lesions. AJR Am J Roentgenol [2014](#), **203**: 245-52.
7. Hamidi O, Raman R, Lazik N, et al. Clinical course of adrenal myelolipoma: A long-term longitudinal follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf) [2020](#), **93**: 11-8.
8. Dages KN, Kohlenberg JD, Young WF Jr, et al. Presentation and outcomes of adrenal ganglioneuromas: A cohort study and a systematic review of literature. Clin Endocrinol (Oxf) [2021](#), **95**: 47-57.
9. Wong DD, Spagnolo DV, Bisceglia M, et al. Oncocytic adrenocortical neoplasms--a clinicopathologic study of 13 new cases emphasizing the importance of their recognition. Hum Pathol [2011](#), **42**: 489-99.
10. Majidi F, Martino S, Kondakci M, et al. Clinical spectrum of primary adrenal lymphoma: results of a multicenter cohort study. Eur J Endocrinol [2020](#), **183**: 453-62.
11. Mehmood KT, Sharman T. Adrenal Hemorrhage. StatPearls. Treasure Island (FL) [2021](#).
12. Guo YK, Yang ZG, Li Y, et al. Addison's disease due to adrenal tuberculosis: contrast-enhanced CT features and clinical duration correlation. Eur J Radiol [2007](#), **62**: 126-31.
13. Prete A. Masse surrenaliche: cosa considerare in aggiunta ad adenomi, carcinomi e feocromocitomi? [Endowiki](#).