

Incidentalom nadledviny

Jan Čáp, Filip Gabalec

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Pavel Žák, CSc.

Souhrn

Jako incidentalom se označuje náhodně zjištěná expanze nadledviny. Vzhledem k rozvoji zobrazovacích technik se s ní setkáváme stále častěji. Její prevalence je totiž více než 1 % dospělých a roste s věkem. Při vyšetření je nutno vyloučit malignitu. K tomu slouží klasicky vyšetření CT, ev. MRI. Nověji se stále více uplatňuje PET-CT, která má senzitivitu asi 97 % a specifitu 91 %. Hormonální vyšetření má vyloučit i subklinickou nadprodukcii kortizolu (optimální je dexametazonový supresní test). Aldosteron je nutno vyšetřovat jen u nemocných s hypertenzí a katecholaminy u nádorů s vyšší nativní densitou než 10 HU. Při sledování je nutnost opakovaných CT vyhrazena jen pro vybrané případy a rutinní kontrolní laboratorní vyšetření jsou také zpochybněna.

Klíčová slova: feochromocytom – hormonální vyšetření – incidentalom nadledviny – korový adenom – zobrazovací metody

Adrenal incidentaloma

Summary

Incidentaloma is an adrenal mass discovered serendipitously. Because of increasing use of imaging techniques it is a common finding, being present in more than 1 % of adults. During work-up malignancy has to be ruled out. Classically imaging using CT or MRI is used. Recently PET-CT with FDG has been used more often as its sensitivity for diagnosis of malignancy is about 97 % and specificity 91 %. Hormonal evaluation should diagnose subclinical hypercortisolism. (Dexamethasone Suppression Test is the method of choice). Aldosterone and Renin should be measured only in patients with hypertension and catecholamines in tumours with higher native density than 10 HU. During follow-up repeated CT scan are needed only in selected patients and the need of routine biochemical follow-up has been questioned as well.

Key words: adrenal adenoma – adrenal incidentaloma – hormonal tests – imaging – pheochromocytoma

Úvod

Jako incidentalom se označuje expanze objevená náhodně při vyšetření z jiné indikace než pro podezření na onemocnění nadledvin a u nemocných bez klinických známek poruchy nadledvinové funkce. Většinou (ale ne ve všech souborech) takto není označen nález expanze u pacientů vyšetřovaných v rámci zjištění rozsahu známé extraadrenální malignity.

Prevalence

Do roku 1974 bylo popsáno ve světové literatuře 174 případů afunkčních adenomů kůry nadledviny [1]. S rozvojem zobrazovacích metod, zejména ultrazvuku, CT a nejnověji magnetické rezonance a PET, začalo od počátku 80. let minulého století přibývat případů náhodně objevených expanzí nadledviny – incidentalomů – geometrickou řadou. Již v roce 1994 hovoří Griffing ve svém editoriu o epidemii AIDS – Adrenal Incidentalomas Discovered Serendipitously [2].

Prevalence tumorů nadledviny v pitevních studiích se pohybuje v rozmezí 1–8 % [3], v největších publiko-

vaných sestavách byla 1,45 % z 9 000 pitev [4] a 1,92 % z 35 000 pitev [5]. Výskyt narůstá s věkem a je stejný u obou pohlaví. Na výpočetní tomografii (computed tomography – CT) je zjištěna expanze nadledviny v 0,35–4,36 % vyšetření z jiné indikace než podezření na onemocnění nadledvin [3]. Záleží samozřejmě na výběru souboru. Herrera et al zjistili expanzi nadledviny ve 3,38 % ze všech

Tab. 1. Histologická klasifikace operovaných případů expanze nadledviny. Upraveno podle [9]

etiologie	výskyt (%)
adenom nadledviny	40–50
metastáza	5–20
karcinom nadledviny	5
myelolipom	5–10
feochromocytom	5–10
jiná (cysty, hematom, infekce, infiltrace, ganglionerom a další)	5–15

61 054 vyšetření. Po vyloučení nemocných se známou extraadrenální malignitou nebo s klinickými známkami hyperfunkce nadledvin byla frekvence jen 0,42 % [6]. V novějším souboru z Royal Free London Hospital [7] byla prevalence více než 6,7 %, ale po vyloučení nemocných se známou malignitou 2,06 % a nových expanzí 0,95 %. Výskyt je poněkud častější u žen, což je vysvětlováno častějším rentgenovým vyšetřením a největší frekvence je v 6. decenniu. Vzhledem k lepšímu rozlišení a častější indikaci CT vyšetření může být dnes výskyt častější, ale recentní soubor z roku 2011 prokázal frekvenci 0,98 % u abdominálního CT a 0,81 % u CT hrudníku [8].

Příčina expanze nadledviny

Histologická klasifikace expanzí je uvedena v tab. 1.

Daleko nejčastější je benigní korový adenom. V sekčních souborech představuje téměř 100 %, v chirurgickém materiálu je vyšší zastoupení karcinomu jistě způsobeno výběrem nemocných k operaci.

Jako pseudoadrenální expanze jsou označovány afekce, které se peroperačně ukáží být tumorem ledviny, nádorem, zánětlivou expanzí nebo pseudocystou pankreatu, přídatnou slezinou, nádorem žaludku, nádorem nebo regeneračním uzlem jater, uzlinou či cévním útvarům.

Hormonální stav

Většina incidentalomů nadledvin nevykazuje žádnou hormonální aktivitu. Asi 10 % korových adenomů však jeví laboratorní známky autonomní sekrece kortizolu. Protože klinicky manifestní Cushingův syndrom z definice nepatří mezi incidentalomy, označuje se tento stav jako subklinický Cushingův syndrom. Je charakterizován zpětnovazebně sníženou hladinou adrenokortikotropního hormonu (adrenocorticotropic hormone – ACTH), chyběním suprese sérového nebo močového kortizolu dexametazonem a setřením diurnálního rytmu kortizolu. Do této kategorie patří i případy, u nichž je zjištěno zvýšené vylučování volného kortizolu močí za 24 hod, pokud u nich nejsou přítomny klinické příznaky Cushingova syndromu. Je též snížena odpověď ACTH a kortizolu na podání kortikoliberinu (hormon uvolňující kortikotropin/corticotropin-releasing hormone – CRH) a nízký dehydroepiandrosteron sulfát (DHEA-S) v séru [10]. Diagnostická kritéria uváděná v literatuře nejsou jednotná, většinou vyžadují přítomnost 2 z výše uvedených známek. Nejcitlivější se

zdá být dexametazonový supresní test (DST) [11]. Klinický význam subklinického hyperkortizolizmu není zcela jasný. V poslední době se však množí zprávy, že je spojený s osteoporózou, obezitou, hypertenzí a inzulínovou rezistencí. Incidence osteoporotických fraktur, hypertenze, diabetu 2. typu, ale i cévních mozkových příhod progresivně roste se stupněm hypersekrece kortizolu [12]. Nejnověji se objevila nevelká sestava prokazující zlepšení hypertenze, kontroly diabetu a obezity po adrenalectomii [13]. Jiní naopak existenci této jednotky zpochybňují [14]. I subklinický hyperkortizolizmus vede k atrofii kontralaterální nadledviny a útlumu osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny. Po operaci adenomu je proto nutno zajistit přechodně substituci hydrokortizolem.

Nadprodukce katecholaminů

Nemocní s klinickými příznaky feochromocytomu z definice nepatří mezi incidentalomy. Přesto v sestavách náhodně zjištěných expanzí nadledviny je feochromocytom zjištěn v 5–10 % případů (tab. 1). Polovina z těchto nemocných nemá hypertenzi [15]. I asymptomatický feochromocytom ovšem ohrožuje nemocného možnými až fatálními komplikacemi při podání některých léků při úvodu do anestezie, a je proto jasnou indikací k chirurgickému odstranění. Předoperační znalost diagnózy je důležitá pro anesteziologa a urologa, a proto je nutno feochromocytom vyloučit u každé zjištěné expanze nadledviny.

Nadprodukce mineralokortikoidů

Jakkoliv není vzácný primární hyperaldosteronizmus s normálními hladinami kalie, hypertenze je přítomna prakticky vždy [15].

Diagnostika malignity

Základní otázkou při rozhodování o dalším postupu po náhodném zjištění nadledvinové expanze je pravděpodobnost maligního nádoru – karcinomu kůry nadledviny nebo metastázy. Tradičním kritériem je **velikost** incidentalomu. Velikost tumoru je zejména důležitá pro rozpoznání karcinomu kůry nadledviny. Při velikosti < 4 cm je nebezpečí korového karcinomu 1,4–2 %, při velikosti > 6 cm je již okolo 25 % [15,16]. Tento vztah neplatí pro metastázy maligních nádorů. Kritérium velikosti není tedy absolutní ani pro karcinom kůry nadledviny a zcela selhává při rozpoznávání nádorů sekundárních [17].

Tab. 2. Indikace k epinefektomii. Upraveno podle závěrů konference NIH z roku 2002 [35]

epinefektomie	individuální	dispenzarizace
velikost > 6 cm	4–6 cm	< 4 cm
feochromocytom		
hyperaldosteronizmus		
malifestní Cushingův syndrom	subklinický Cushingův syndrom	žádné známky hyperfunkce
suspektní radiologické známky		RTG charakteristiky korového adenomu

Důležitým vodítkem je **RTG charakteristika nádoru**. Ta vychází z určení obsahu tuku. Benigní korové adenomy jsou většinou tukem bohaté a na CT hypodenzní. Homogenní tumory o denzitě < 10 Hounsfieldových jednotek (HU) jsou považovány za benigní adenomy (senzitivita byla určena na 71 % při zachování vysoké specifity – 98 %) [18]. Je však třeba si uvědomit, že denzita může kolísat při vyšetření na různých přístrojích až o 9 HU [19]. Pokud je obsah tuku nižší, a tedy denzita vyšší, je nutné provést dynamické skeny po podání kontrastní látky a zjistit denzitu na vrcholu syčení a za 10 nebo 15 min potom. Zatímco u adenomů dochází k rychlému vyplavení kontrastu, maligní léze zůstávají obarveny déle [20]. Počítáme **absolutní a relativní vyplavení kontrastu**:

APE: absolutní percentuální wash-out	$APW = \frac{\text{maximální} - \text{pozdní HU}}{\text{maximální} - \text{nativní HU}}$
RPE: relativní percentuální wash-out	$RPW = \frac{\text{maximální} - \text{pozdní HU}}{\text{maximální HU}}$

Technika za 15 min má při použití hranice 60 % pro APW senzitivitu 86–88 % a specifitu 92–96 % pro diagnózu adenomu a při použití hranice 40 % pro RPW má senzitivitu 96 % a specifitu 100 % [21]. Často se používá pro úsporu času protokol s měřením vyplavení kontrastu za 10 min. S použitím hranice $APW > 52\%$ a $RPW > 38\text{--}40\%$ byly popsány podobné výsledky [22], ale Sangwaiya et al [23] zjistili horší senzitivitu. Na druhou stranu byl doporučen i protokol 5minutový [24].

Zobrazení magnetickou rezonancí (magnetic resonance imaging – MRI) využívá k posouzení benignity „chemického posunu“ (chemical shift MRI) a v podstatě hodnotí také obsah tuku. Využívá se toho, že protony vody mají opačnou polaritu než protony tuku. Při vyšetření v opačné fázi se potom intenzita signálu tuku výrazně sníží. Lze počítat různé indexy, ale hodnocení je prováděno v praxi vizuálně, v porovnání s poklesem intenzity svalu nebo sleziny. V současné době se zdá, že magnetická rezonance (a to i po použití kontrastní látky) neodliší korový adenom od jiných expanzí nadledviny s větší přesností než CT, výhodu je chybění radiční zátěže [20].

Scintigrafické zobrazení korových adenomů s použitím derivátů cholesterolu (nejčastěji ^{131}I -6 β -iodomethyl-19-norcholesterolu – NP-59) se již u nás nepoužívá. Hlavním přínosem scintigrafie metabolitem cholesterolu bylo potvrzení diagnózy (benigního) korového adenomu (který akumuluje více než druhá nadledvina) od jiné expanze, včetně karcinomu kůry nadledviny, při němž je akumulace na postižené straně nižší. K zobrazení feochromocytomu (a jiných tumorů dřeně) je možno použít metaiodobenzylguanidin (MIBG), označený jodem 131. Octreoscan má senzitivitu nižší.

Pozitronová emisní tomografie (PET) za použití 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-gluózy (FDG) je velmi přínosná v odlišení benigní a maligní expanze nadledviny.

V nedávné metaanalýze byla senzitivita pro diagnózu malignity 97 % a specifita 91 % [25]. Nezáleželo přitom na tom, zda bylo hodnocení prováděno vizuálně nebo byly počítány kvantitativní indexy vychytávání. Nižší specifita je dána tím, že některé adenomy jsou PET pozitivní. I když PET může být falešně negativní u nádorů nekrotických, malých, nebo u metastáz nádorů, které nejsou FDG avidní, podobně jako krátce po chemoterapii [26] není falešná negativita častější než 3 %, a to dává možnost postupovat konzervativně u pacientů, pro něž by operace představovala velkou zátěž.

K zobrazení feochromocytomů lze využít PET-CT s ^{18}F značeným dihydroxyfenylalaninem nebo dopaminem.

Biopsie může být provedena tenkou jehlou jako aspirační cytologie nebo jde o biopsii silnou jehlou. Provádí se pod kontrolou CT nebo ultrasonografie (USG) a představuje určité riziko. Nejčastější komplikací je krvácení (2,6 % případů) a pneumotorax (0,7 %). Popsány byly také pankreatitida, hemotorax, hematurie a metastatický rozsev po punkci. Cytologie není schopna odlišit maligní a benigní lézi kůry nadledviny, a tak indikací je jen podezření na metastatický nádor.

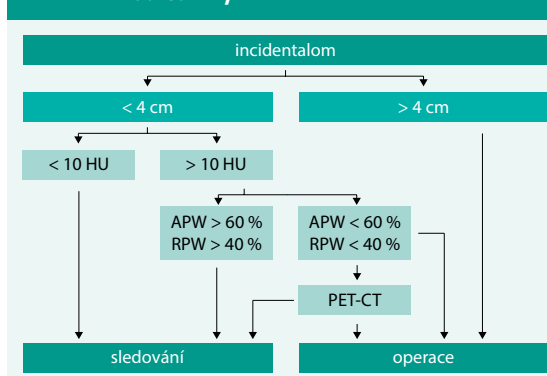
Laboratorní markery jsou pro určení biologické povahy expanze nadledviny nespolehlivé, diskutován je jen význam DHEA-S pro odlišení adenomu a karcinomu kůry nadledviny. Značná část adenomů má hladinu DHEA-S sniženu, a to buď v důsledku suprimovaného ACTH při subklinickém hyperkortizolizmu, nebo pro sníženou aktivitu 17–20 lyázy. Korové karcinomy mají hladinu DHEA-S zvýšenou. Nízká hladina DHEA-S tedy činí diagnózu korového karcinomu velmi nepravděpodobnou, i když takové případy byly rovněž popsány a nízká hladina samozřejmě nevyklučuje metastázu do nadledviny [27].

Doporučená vyšetření

Vyšetření má zodpovědět 2 otázky:

- je možno vyloučit malignitu?
- není přítomna hormonální aktivita?

Schéma 1. Zobrazovací vyšetření u incidentalomu nadledviny



HU – CT denzita v Hounsfieldových jednotkách

APW – absolutní vyplavení kontrastu v % (Absolute Percent Washout)

RPW – relativní vyplavení kontrastu v % (Relative Percent Washout)

PET-CT – pozitronová emisní tomografie s CT vyšetřením

První otázka záleží na **radiologických vyšetřeních** a postup shrnuje **schéma 1**. U expanzí větších než 4 cm nebo s nedostatečně rychlým vyplavením kontrastu volíme většinou chirurgické řešení. Stále častěji bude používána ve sporných případech PET-CT. Výjimku tvoří angiomyelolipom, který bývá větší než 4 cm a je bezpečně odlišitelný na CT.

Druhou otázkou zodpoví **laboratorní vyšetření**. Subklinický Cushingův syndrom je nejednotně definován, nejpřínosnějším testem je zřejmě chybění suprese kortizolu po dexametazonu. Kromě standardní dávky (1 mg ve 23 hod před odběrem krve na stanovení kortizolemie v 8 hod ráno následujícího dne) doporučují někteří autoři vyšší dávku (3–8 mg) s poukazem na skutečnost, že běží o autonomní sekreci z nadledviny [11,28]. Protože dnes je u nás dostupný jen Fortecortin® 4 mg tbl., je možno použít 2 mg, tj. půl tablety. Liší se také hodnota kortizolemie, od níž je test považován za pozitivní. Klasická hranice 135 nmol/l (5 µg/dl) má vysokou senzitivitu, ale malou specifitu, a proto bývá doporučována hladina nižší, 100 nebo 50 nmol/l. Normální suprese vylučuje Cushingův syndrom, abnormální je indikací k dalšímu vyšetření. Cenné je u každého korového adenomu vyšetřit vylučování kortizolu močí, protože v případě subklinického Cushingova syndromu odráží nejlépe míru hypersekrece. Suprimovaná hladina ACTH (ev. abnormální CRH test) jsou známkou zpětnovazebné suprese na úrovni hypotalamu (a indikací k substituci hydrokortizonem po operaci).

Stanovení výdeje kyseliny vanilmandlové je pro diagnózu feochromocytomu nespolehlivé, senzitivita se pohybuje okolo 50 %, tedy 1/2 histologicky ověřených případů není diagnostikována [29,30]. Vyšetření výdeje metanefrinů, adrenalinu a noradrenalinu v moči za 24 hod vyžaduje sběr do kyseliny chlorovodíkové (pH nesmí přesáhnout 1,0) a je spolehlivější. V posledních letech se ukazuje, že daleko nejspolehlivějším vyšet-

řením je stanovení hladiny volného metanefrinu a zejména normetanefrinu v séru, které má senzitivitu prakticky 100 % [31]. Zdrojem falešně pozitivních výsledků může být chyba odběru (má být nalačno a po půlhodinovém klidu vleže), dieta (vyloučit se má káva i bezkofeinová) a léky (labetalol, sotalol, acetaminofen, metyldopa, antidepresiva včetně SSRI a tricyklických). Hladinu zvyšuje nikotin, kokain a amfetamin.

Feochromocytom má typické RTG charakteristiky, zejména nemá prakticky nikdy vysoký obsah tuku, a tak nemá denzitu < 10 HU [32], a proto někteří autoři považují biochemické testy k vyloučení nadprodukce katecholaminů při tomto RTG obrazu za zbytečné [33]. Jak ukazuje **schéma 2**, u nemocného s typickým korovým adenomem bez hypertenze stačí vyšetřit sekreci kortizolu, při hypertenzi také poměr aldosteron/renin a jen u expanzí > 10 HU katecholaminu.

Protože při primárním hyperaldosteronismu je přítomna hypertenze prakticky vždy, je vyšetření poměru reninu a aldosteronu ve stoje, jako screening hyperaldosteronismu, potřebné jen u nemocných s hypertenzí nebo hypokalemií. Tento poměr je samozřejmě ovlivněn jednak polohou (optimální je vyšetřovat po příchodu nemocného, kdy byl ve vzpřímené poloze). Poměr ovlivňují hypotenziva. Optimální je nemocného převést na verapamil a alfablokátor (které ovlivňují poměr nejméně), asi v 1/2 případů se to však nedaří, a tak se v praxi první test provádí beze změny medikace. Antagonisty aldosteronu (spironolakton a eplerenon) je ovšem nutné vysadit vždy [34].

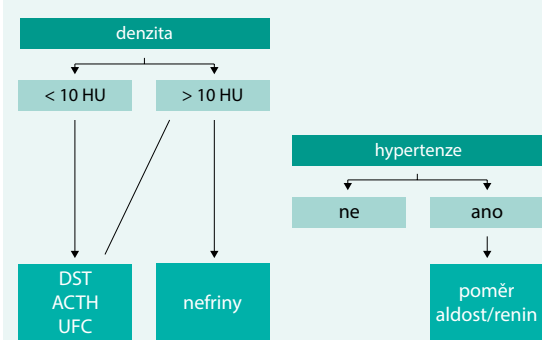
Indikace k operaci

Jasnou indikací k epinefektomii je i klinicky němý feochromocytom, primární hyperaldosteronismus a manifestní Cushingův syndrom. Indikováni jsou většinou nemocní s RTG podezřením na malignitu (alternativou je provedení biopsie) a tumory > 6 cm (s výjimkou tenkostěnných cyst a myelolipomu, jehož radiologické známky jsou tak charakteristické, že nevyžadují histologické ověření). Naopak expanze ≤ 4 cm, které splňují RTG charakteristiky korového adenomu a nejsou spojeny s endokrinní odchylkou, operaci nevyžadují. Mezi těmito dvěma póly je šedá zóna expanzí o velikosti 4–6 cm, nebo se známkami subklinické autonomní produkce kortizolu, u nichž je vhodné epinefektomii uvážit, postupujeme však s ohledem na věk pacienta a jeho stav.

Dispenzarizace

Dispenzarizace pomocí CT (pokud není adenom zobrazitelný na USG vyšetření), doporučovaná v recentních guidelines, shrnuje **tab. 3**. Nedojde-li ke zvětšení expanze za 12 měsíců, je malignita prakticky vyloučena a význam dalšího RTG sledování není doložen [16]. Objevil se i názor, že radiační zátěž způsobená opakovaním CT je nebezpečnější pro vznik dalšího nádoru než zanedbatelné riziko zjištění maligního nádoru v nadledvině [41]. I benigní adenomy a myelolipomy pomalu

Schéma 2. Hormonální vyšetření u incidentalomu nadledviny



ACTH – hladina ACTH v séru DST – dexametazonový supresní test HU – CT denzita v Hounsfieldových jednotkách nefriny – plazmatický metanefrin a normetanefrin po půlhodině v klidu na lůžku poměr aldost/renin – poměr hladin aldosteronu a aktivního reninu ve stoje UFC – výdej volného kortizolu močí za 24 hod (Urinary Free Cortisol)

Tab. 3. Doporučené sledování na CT podle recentních guidelines

autoři	zobrazení	frekvence
National Institutes of Health State, 2002 [35]	> 4–6 cm, velikost + další kritéria	za 6 měsíců, dále ne pokud stabilní
Young, 2007 [36]	> 4 cm	6, 12, 24 měsíců
The Fast Spin Echo, 2008	> 4 cm	za 1/2 roku, 2 a 5 let
American Association of Endocrine, 2009 [37]	> 4 cm	za 3–6 měsíců a 1–2krát za rok
Nieman, 2010 [38]	> 4 cm, velikost + další kritéria	1krát za 1–2 roky (za 3–12 měsíců sporné)
AME position statement on adrenal incidentaloma, 2011 [39]	2–4 cm, velikost + další kritéria	1krát za 3–6 měsíců, dále individuálně
Arnaldi, 2012 [40]	> 4 cm, velikost + další kritéria	za 1/2 roku, 3 a 5 let

Tab. 4. Doporučená laboratorní sledování

autoři	testy	frekvence	trvání
National Institutes of Health State, 2002 [35]	DST, nefriny aldosteron/renin při hypertenzi	ročně	4 roky
Young, 2007 [36]	DST, nefriny a katecholaminy aldosteron/renin při hypertenzi	ročně	4 roky
The Fast Spin Echo, 2008	DST, nefriny a glykemie aldosteron/renin při hypertenzi	za 1/2 roku, 2 a 5 let	5 let
American Association of Endocrine, 2009 [37]	DST, nefriny aldosteron/renin při hypertenzi	ročně	5 let
Nieman, 2010 [38]	DST, nefriny aldosteron/renin při hypertenzi	ročně, ne aldosteron	4 roky
AME position statement on adrenal incidentaloma, 2011 [39]	DST, nefriny aldosteron/renin při hypertenzi	individuálně	individuálně
Arnaldi, 2012 [40]	DST, nefriny aldosteron/renin při hypertenzi	ročně, ne aldosteron	5 let

rostou. Jaké zvětšení by mělo být při kontrole považováno za znepokojivé, ukázala výjimečná studie Pantealone et al [42], kteří retrospektivně zpracovali 136 adrenalektomií nebo biopsií u 132 pacientů, kteří měli 2 zobrazovací studie provedené v odstupu více než 2 měsíců. Kritérium absolutního růstu o více než 0,8 cm mělo největší senzitivitu (72 %) a specifitu (81,1 %).

Doporučení pro hormonální kontroly uvádí tab. 4.

I nutnost pravidelných laboratorních kontrol po dobu 4–5 let byla zpochybněna jako ekonomicky neefektivní a její falešně pozitivní výsledky jsou častější než vznik hyperfunkce během sledování [41]. Zejména vznik feochromocytomu je zcela raritní. Komise italských endokrinologů proto doporučuje individuální postup [39]. Tomuto závěru nahrává nejnovější práce chorvatských autorů, v níž při sledování 174 nemocných po dobu delší než 2 roky nebyla změněna počáteční RTG charakteristika a zaznamenali jen klinicky nevýznamné změny v diagnostice subklinického hyperkortizolizmu, který se objevil v 6 a naopak vymizel ve 14 případech, což se zdá spíše odrážet variabilitu testů [43].

Předneseno na IV. postgraduálním kurzu v endokrinologii v Hradci Králové 15.–17. 5. 2014

Literatura

- Lewinsky BS, Grigor KM, Symington T et al. The clinical and pathologic features of “non-hormonal” adrenocortical tumors. Report of twenty new cases and review of the literature. *Cancer* 1974; 33(3): 778–790.
- Griffing GT. A-I-D-S: the new endocrine epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6): 1530–1531.
- Kloos RT, Gross MD, Francis IR et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16(4): 460–484.
- Russí S, Blumenthal HT. Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. *Arch Intern Med* 1945; 76: 284–291.
- Russell RP, Masi AT, Richter ED. Adrenal cortical adenomas and hypertension. A clinical pathologic analysis of 690 cases with matched controls and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51(3): 211–225.
- Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991; 110(6): 1014–1021.
- Paterson F, Theodoraki A, Amajuoyi A et al. Radiology reporting of adrenal incidentalomas – who requires further testing? *Clin Med* 2014; 14(1): 16–21.
- Davenport C, Liew A, Doherty B et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. *Endocrine* 2011; 40(1): 80–83.
- Annamalai AK, Gurnell M. Adrenal incidentaloma, What's new?, Practice points. *Medicine* 2013; 41(9): 532–535.
- De Leo M, Cozzolino A, Colao A et al. Subclinical Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(4): 497–505.
- Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(1): 43–56.

12. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(4): 669–677.
13. Iacobone M, Citton M, Viel G et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery* 2012; 152(6): 991–997.
14. Stewart PM. Is Subclinical Cushing's Syndrome an Entity or a Statistical Fallout from Diagnostic Testing? Consensus Surrounding the Diagnosis Is Required before Optimal Treatment Can Be Defined. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2618–2620.
15. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 637–644.
16. Lau J, Balk E, Rothberg M et al. Management of clinically inapparent adrenal mass. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2002; (56): 1–5.
17. Mansmann G, Lau J, Balk E et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25(2): 309–340.
18. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171(1): 201–204.
19. Hammarstedt L, Thilander-Klang A, Muth A et al. Adrenal lesions: variability in attenuation over time, between scanners, and between observers. *Acta Radiol* 2013; 54(7): 817–826.
20. McDermott S, O'Connor OJ, Cronin CG et al. Radiological evaluation of adrenal incidentalomas – Current methods and future prospects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(1): 21–33.
21. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002; 222(3): 629–633.
22. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology* 2006; 238(2): 578–585.
23. Sangwaiya MJ, Boland GW, Cronin CG et al. Incidental adrenal lesions: accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT – 10-minute delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. *Radiology* 2010; 256(2): 504–510.
24. Kamiyama T, Fukukura Y, Yoneyama T et al. Distinguishing adrenal adenomas from nonadenomas: combined use of diagnostic parameters of unenhanced and short 5-minute dynamic enhanced CT protocol. *Radiology* 2009; 250(2): 474–481.
25. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology* 2011; 259(1): 117–126.
26. Kandathil A, Wong KK, Wale DJ et al. Metabolic and anatomic characteristics of benign and malignant adrenal masses on positron emission tomography/computed tomography: a review of literature. *Endocrine* 2015; 49(1): 6–26.
27. Bencsik Z, Szabolcs I, Kovacs Z et al. Low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(5): 1726–1729.
28. Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T et al. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. *Horm Metab Res* 2001; 33(7): 444–450.
29. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999; 340(24): 1872–1879.
30. Masumori N, Adachi H, Noda Y et al. Detection of adrenal and retroperitoneal masses in a general health examination system. *Urology* 1998; 52(4): 572–576.
31. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(3): R109–R119.
32. Leung K, Stamm M, Raja A et al. Pheochromocytoma: The Range of Appearances on Ultrasound, CT, MRI, and Functional Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(2): 370–378. Erratum in *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(3):705.
33. Sane T, Schalin-Jantti C, Raade M. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 2077–2083.
34. Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M et al. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12(1): 43–48.
35. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma“). *NIH Consens State Sci Statements* 2002; 19(2).
36. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356(6): 601–610.
37. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009; 15(5): 450–453.
38. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4106–4113.
39. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(6): 851–870.
40. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(4): 405–419.
41. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D et al. 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? *Eur J Endocrinol* 2009; 161(4): 513–527.
42. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. *Endocr Pract* 2010; 16(4): 577–587.
43. Kastelan D, Kraljevic I, Dusek T et al. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *Eur J Endocrinol* 2015; 173(2): 275–282.

prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.

✉ capj@lfhk.cuni.cz

IV. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 17. 8. 2015

Přijato po recenzi 25. 9. 2015