

## Adrenal incidentaloma

คือการตรวจพบ adrenal mass จากการตรวจทาง imaging โดยไม่ได้ทำ เนื่องจากสงสัยโรคทาง adrenal ซึ่งส่วนมากก้อนที่พบมักเป็น non functioning adrenocortical adenoma

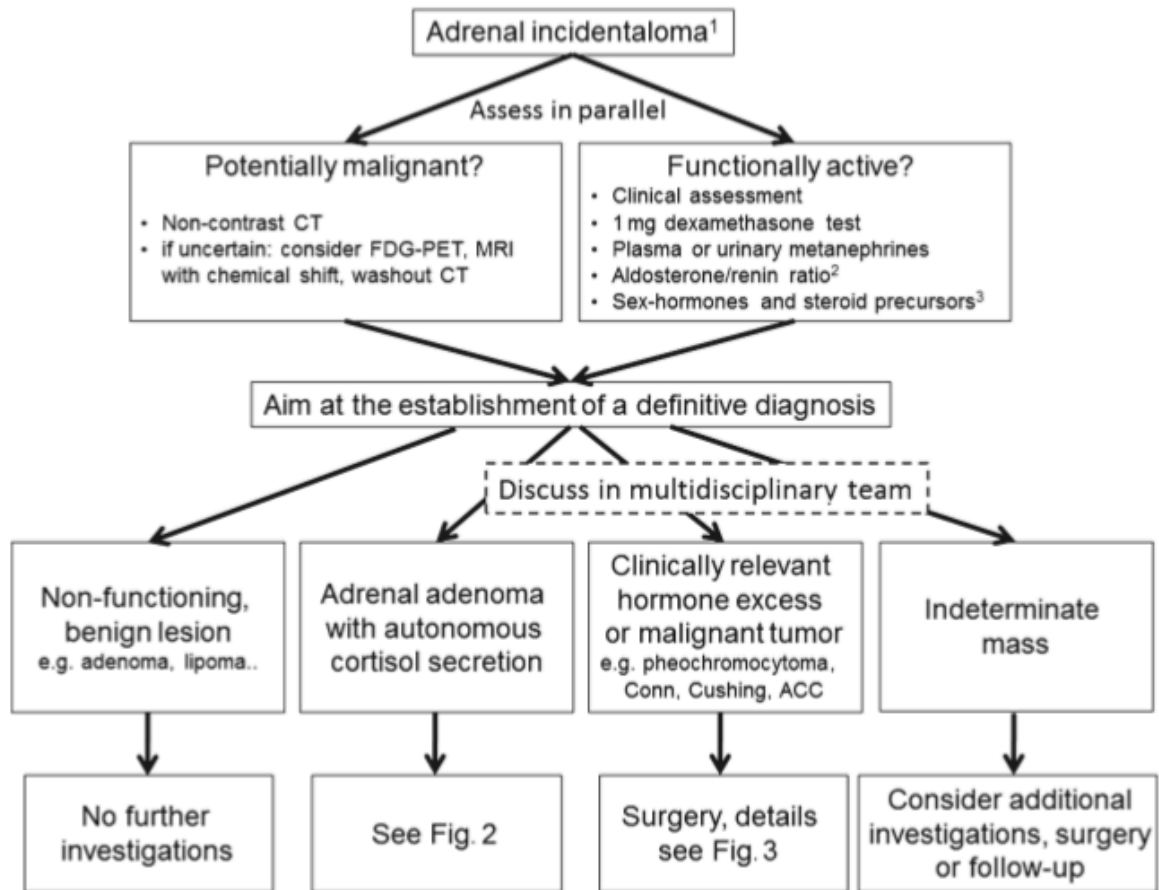
โดยไมถือวาก้อนที่พบจากการตรวจ imaging จาก extra adrenal malignancy อื่นเป็น adrenal incidentaloma

โดยการตรวจต่อเพิ่มเติมปัจจุบันพิจารณาทำในก้อนที่มีขนาดมากกว่า เท่ากับ 1 เซนติเมตร หรือมีอาการของภาวะ hormone สูงผิดปกติ

สาเหตุของ Adrenal incidentaloma ที่สามารถพบได้ ดังนี้

Tumor entity	Median (%)	Range (%)
Series including all patients with an adrenal mass*		
Adenoma	80	33–96
Nonfunctioning	75	71–84
Autonomously cortisol-secreting	12	1.0–29
Aldosterone-secreting	2.5	1.6–3.3
Pheochromocytoma	7.0	1.5–14
Adrenocortical carcinoma	8.0	1.2–11
Metastasis	5.0	0–18
Surgical series**		
Adenoma	55	49–69
Nonfunctioning	69	52–75
Cortisol-secreting	10	1.0–15
Aldosterone-secreting	6.0	2.0–7.0
Pheochromocytoma	10	11–23
Adrenocortical carcinoma	11	1.2–12
Myelolipoma	8.0	7.0–15
Cyst	5.0	4.0–22
Ganglioneuroma	4.0	0–8.0
Metastasis	7.0	0–21

## แนวทางการสืบค้นภาวะ adrenal incidentaloma



<sup>1</sup>For patients with history of extra-adrenal malignancy, see special section 5.6.4.

<sup>2</sup>Only in patients with concomitant hypertension and/or hypokalemia.

<sup>3</sup>Only in patients with clinical or imaging features suggestive of adrenocortical carcinoma.

**Figure 1**

Flowchart on the management of patients with adrenal incidentalomas (overview).

## 1. ประเมินความเสี่ยงการเป็นมะเร็ง โดยใช้ลักษณะจาก imaging ซึ่งมี 3 วิธีหลักๆ

- **CT scan** ; เป็นการใช้ประโยชน์จากความจำเพาะใน pattern การ uptake perfusion ของ adenomas คือ adenomas จะมีการ uptake IV contrast ได้เร็ว แต่ก็มี การปล่อยออกเร็วเช่นกัน เรียกว่า contrast enhancement washout ส่วนก้อนในกลุ่ม malignancy จะมีการ enhance ของ contrast ที่เร็ว แต่มีการ ปล่อยออกช้า ซึ่งสามารถประเมินการ washout contrast ได้ เรียกว่า contrast washout value เป็นการวัด attenuation ณ จุดเวลานึง ก่อนฉีด contrast, ที่ 60s หลังฉีด contrast และ ที่ 10-15 นาทีหลังฉีด contrast และคำนวณออกมาเป็น relative risk contrast enhancement wash out และ absolute contrast enhancement washout ตามสูตรด้านล่าง

- Relative contrast enhancement washout ( $=100 \times (HU_{max} - HU_{10/15min}) / HU_{max}$ ) ; > 40% คิดถึง benign lesion

- Absolute contrast enhancement washout ( $=100 \times (HU_{max} - HU_{10/15min}) / (HU_{max} - HU_{nativ})$ ) ; > 60% คิดถึง benign lesion

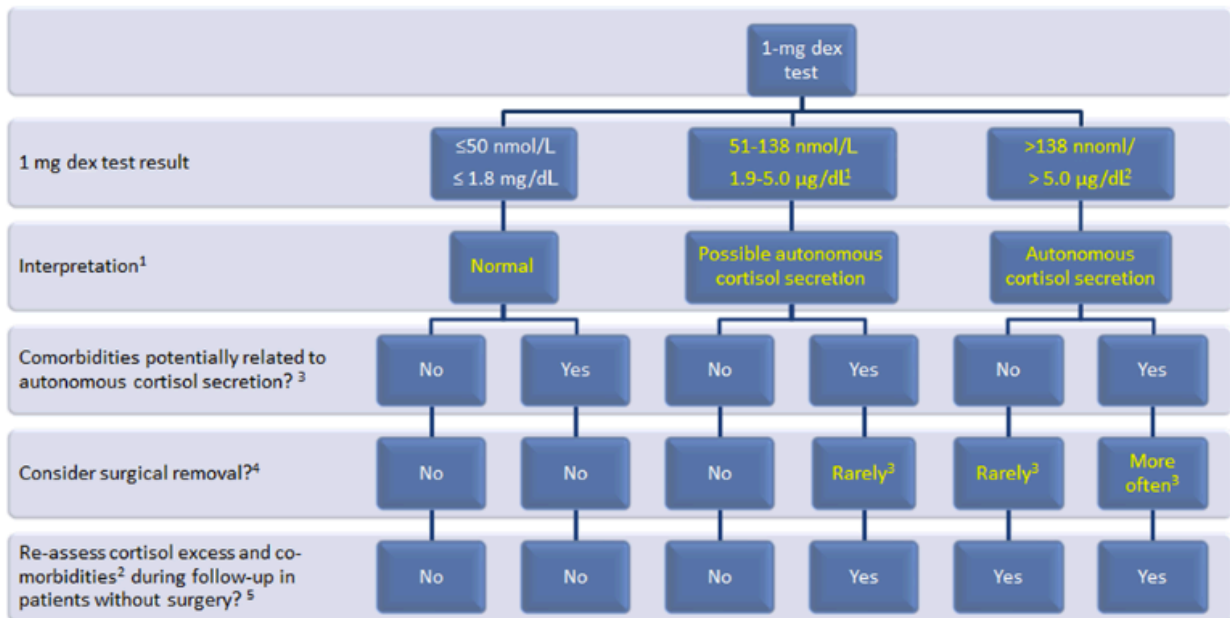
- MRI ; ข้อดีที่เหนือกว่าการ CT คือลดการสัมผัสรังสี ไม่ต้องใช้ iodine based contrast media โดยในการแยกระหว่าง benign และ malignant adrenal mass นั้นใช้เทคนิค chemical shift imaging หลักการคือ ในสนามแม่เหล็ก โปรตอนในน้ำจะมีการสั่นที่ความถี่ต่างจาก โปรตอนในไขมัน ทำให้เกิดการสั่นของ โปรตอนในระดับต่างกัน แล้วก็ใช้ค่า parameter ที่เหมาะสมในการแยกภาพออกจากกัน

adrenal adenomas จะมี intracellular lipid สูงกว่าทำให้ lose signal intensity

- 18F-FDG-PET เป็นการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์โดยการฉีดสาร beta-radiation-emitting radiotracer (18-Fluorine) ซึ่งถูก label บน 2-deoxy-d-glucose rendering uoro-deoxyglucose (18F-FDG) โดยทั้ง glucose และ deoxyglucose จะเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง glucose transporter และเกิดการ phosphorylation แต่ในขณะที่ glucose ถูกนำไปสลาย deoxyglucose จะติดอยู่ในเซลล์ ซึ่ง cancer cell จะมีความต้องการ glucose ที่เพิ่มมากขึ้น ทำให้มีการ take up glucose และ deoxyglucose มากกว่าในเซลล์ปกติ การวัดค่า 18F ใช้ standard uptake value (SUV) เป็นการเปรียบเทียบการ uptake ของ 18F ที่ adrenal เทียบกับทั่วทั้งร่างกาย
  
- ประเมิน non contrast CT ก่อนเพื่อประเมินว่าเป็นก้อน homogeneous และ lipid rich หรือไม่
  
- ถ้าจาก non contrast CT เข้าได้กับ benign adrenal mass ( $\leq 10$  HU) , homogenous และก้อนเล็กกว่า 4 cm ไม่ต้องตรวจ imaging เพิ่มเติม
  
- ถ้าลักษณะก้อน indeterminate จาก non contrast CT และผลการตรวจ hormone ปกติ สามารถพิจารณาได้ 3 ทาง
  1. Imaging ด้วย technique อื่นๆ
  2. ติดตาม imaging ใน 6-12 เดือน
  3. ผ่าตัด
  
- ไม่แนะนำให้ทำ adrenal biopsy ในการวินิจฉัย adrenal masses ยกเว้นมีประวัติของ extra adrenal malignancy

## 2. ประเมิน autonomous cortisol secretion

ผู้ป่วย adrenal incidentaloma ทุกราย ควรได้รับการประเมินภาวะ hormone excess โดยการซักประวัติ และตรวจร่างกายทุกราย และทำการตรวจ 1 mg overnight dexamethasone suppression test ในผู้ป่วยทุกราย



- โดยถ้าหลังการทำ 1 mg overnight dexamethasone suppression test
- cortisol ≤ 1.8 mcg/dL ถือว่าสามารถวินิจฉัยแยกภาวะ autonomous cortisol secretion ออกได้
  - cortisol 1.9-5.0 mcg/dL ถือว่ามีภาวะ possible autonomous cortisol secretion
  - cortisol > 5 mcg/dL ถือว่ามีภาวะ autonomous cortisol secretion ซึ่งควรได้รับการตรวจทาง biochemical อื่นเพิ่ม

ในกลุ่ม autonomous cortisol secretion และ possible autonomous cortisol secretion แนะนำให้ตรวจหาความดันโลหิตสูง และ เบาหวานร่วมด้วย  
ในกลุ่ม autonomous cortisol secretion แนะนำให้ตรวจหา asymptomatic vertebral fracture ร่วมด้วย

การพิจารณาการรักษาผู้ป่วย adrenal incidentaloma ที่มีลักษณะเป็น benign มี autonomous cortisol secretion และ comorbidities อื่นๆจาก cortisol ให้พิจารณาเป็นรายๆ และในรายที่พิจารณาเลือกการผ่าตัดควรยืนยันว่าเป็นภาวะ ACTH-independency แล้ว

แนะนำให้วินิจฉัยแยกภาวะ pheochromocytoma ด้วยการตรวจ plasma free metanephrines หรือ urinary fractionated metanephrines

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypertension หรือ hypokalemia ร่วมด้วย แนะนำให้ตรวจ aldosterone/renin เพื่อวินิจฉัยแยกภาวะ primary aldosteronism

แนะนำให้ตรวจ sex hormones และ steroid precursors ในรายที่สงสัย adrenocortical carcinoma

## การรักษาโดยการผ่าตัด

- การรักษาหลักในก้อนที่ต่อมหมวกไตข้างเดียวที่มีภาวะการหลั่งฮอร์โมนผิดปกติ ยังแนะนำเป็น adrenalectomy

- ไม่แนะนำการผ่าตัด adrenalectomy ใน asymptomatic, nonfunctioning unilateral adrenal mass และมีลักษณะเข้าได้กับ benign features

- แนะนำการผ่าตัดแบบ laparoscopic adrenalectomy ใน unilateral adrenal masses ที่มี radiologic malignancy โดยไม่มี local invasion

- แนะนำการผ่าตัดแบบ open adrenalectomy ใน unilateral adrenal masses ที่มี radiologic malignancy และมี local invasion

- แนะนำให้ perioperative glucocorticoid ในผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการผ่าตัด adrenalectomy ที่สงสัยภาวะ autonomous cortisol excess

- Individualized approach ในผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ข้างต้น

- แนะนำให้ preoperative ด้วย glucocorticoid ในขนาด major stress doses ในผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัด adrenal tumor ทุกรายที่มีหลักฐานของ autonomous cortisol secretion

## การติดตามในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดหลังจากประเมนครั้งแรก

- ไม่แนะนำให้ทำการติดตาม imaging ในผู้ป่วยที่ก้อนขนาดเล็กกว่า 4 cm และลักษณะ imaging เข้าได้กับ benign
- ในรายที่เป็น undeterminate adrenal mass และเลือกที่จะยังไม่ผ่าตัดจากการประเมนครั้งแรก แนะนำให้ทำ non contrast CT หรือ MRI ซ้ำที่ 6-12 เดือนเพื่อประเมินการโตของก้อน แนะนำให้ทำการผ่าตัดหากพบว่าก้อนโตขึ้นมากกว่า 20% ในการประเมนซ้ำ แต่หากพบว่าก้อนโตขึ้นน้อยกว่า 20% แนะนำให้ทำการติดตาม imaging อีกครั้งที่ 6-12 เดือน
- ไม่แนะนำให้ทำการตรวจทาง hormone ซ้ำในผู้ป่วยที่การตรวจทาง hormone เบื้องต้นอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นมีอาการที่ผิดปกติ หรือมี comorbidity ที่แย่ขึ้น เช่น เบาหวาน ความดัน
- ในผู้ป่วยที่มี autonomous cortisol secretion โดยไม่มีอาการของ cushing's syndrome แนะนำให้ clinical assessment ทุกปีหา comorbidities จากภาวะ cortisol excess



- Case report 1

ชายอายุ 48 ปี มาด้วยอาการอ่อนแรงทั่วๆ รั่วมกับประวัติ heavy alcohol drinking ไม่มีประวัติความดันโลหิตสูง หรือปวดศีรษะนำมาก่อน

ทำ CT scan abdomen for alcoholic chronic pancreatitis พบ incidental 6 cm left adrenal mass ตรวจเพิ่มเติม

- Plasma aldosterone, plasma renin activity, androstenedione, DHEA : normal
- overnight dexamethasone suppression test, cortisol 4 ug/dL
- **Urinary metanephrine level 2931 ug/day** (normal 52-341ug/d), **normetanephrine level 1309 ug/day** (normal 88-444 ug/d)
- Urine VMA 9.1 mg/d (normal 0-8 mg/d)
- 24 hr urinary excretion of calcium was normal
- **I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) marked uptake in left adrenal gland**

Compatible with Pheochromocytoma

Chest roentgenogram : bilateral symmetric hilar enlargement

Chest CT : pulmonary parenchymal infiltrate but without obvious pulmonary fibrosis, suggestive stage II pulmonary sarcoidosis

- Serum angiotensin converting enzyme (ACE) : 73.6 U/L (normal 18-55 u/L)

- Spirometry, diffusion capacity and arterial blood gas : normal

Imp : Systemic sarcoidosis and incidental adrenal pheochromocytoma

Mediastinoscopic biopsy of the right lower mediastinal lymph node was done

Patho : noncaseating inflammation and granulomas, establishing the diagnosis of sarcoidosis

Staining for AFB and fungi : negative

Laparoscopic left adrenalectomy was done.

Pathology : typical of pheochromocytoma (not found sarcoid granulomas within the adrenal tumor mass)

หลังได้รับการผ่าตัดผู้ป่วยมีความดันปกติ และไม่มีอาการ ต่อจากนั้นอีก 3 เดือนจึงได้รับการรักษาด้วย steroid เนื่องจากมี posterior uveitis และ pulmonary infiltrates in both lower lobes ทำให้ decrease in the hilar and mediastinal lymphadenopathy and pulmonary infiltration

การพบ bilateral huge hilar and mediastinal lymphadenopathy คิดถึงเป็นลักษณะของ systemic infiltrative disorder ของ adrenal gland แม้ว่าลักษณะของ adenopathy จะพบร่วมกับ malignancy หรือ tuberculosis ได้ แต่หากผู้ป่วยไม่มีอาการสาเหตุของ adenopathy มักเกิดจาก sarcoidosis

- Case report 2

ชายอายุ 29 ปี ไปตรวจด้วยเรื่อง upper respiratory tract infection พบมีความดันโลหิตสูง BP 250/180 mmHg เคยมีอาการแน่นหน้าอก เป็นๆหายๆมาในช่วง 1 ปีก่อนมารพ. โดยอาการเกิดขึ้นเอง ประมาณ 4 ครั้งต่ออาทิตย์ ไม่สัมพันธ์กับกิจกรรมหรืออาหาร ไม่มีอาการปวดศีรษะ หน้าแดง อาการเป็นประมาณ 30 นาทีต่อครั้ง ตรวจร่างกาย BP 170/122 mmHg, fundoscopic and slit lamp : no abnormality, no peripheral lymphadenopathy

Chest x ray : bilateral symmetric hilar adenopathy and no pulmonary parenchymal infiltrate

- Serum angiotensin-converting enzyme level 147 units (normal <125)
- Urine vanillylmandelic acid level 21.6 ng/ml (0.5-12)
- Urine metanephrine level 5.9ng/ml (normal 0.3-0.9)
- Gallium 67 scan : increased uptake in the hilarious areas

Pulmonary function test and arterial blood gas : normal

Tuberculin test : negative

Abdominal CT scan : tumor mass 6.5\*5.5\*4.5 cm at right adrenal gland, no evidence of intra-abdominal or retroperitoneal adenopathy

Laparotomy right adrenalectomy was done

Pathology : Typical of pheochromocytoma ( several noncaseating granulomas containing Langhans-type giant cells )

จากการพบ non caseating granulomas ใน regional lymph nodes ที่ต่อมาจากก้อน tumor ทำให้คิดว่า granuloma เหล่านี้เป็น immunologic response ต่อ tumor antigen จึงเชื่อว่าอาจมีความเป็นไปได้ที่มีความสัมพันธ์กันระหว่าง sarcoidosis และ neoplasm

- Case report 3

ชายอายุ 33 ปี ได้รับการ refer มาเนื่องจาก routine chest x-ray พบ widening mediastinum การตรวจร่างกาย พบมีความดันโลหิตสูง ที่เหลืออยู่ในเกณฑ์ปกติ

Spirometry and DLCO : no alteration

CT scan for evaluate widening mediastinum : multiple enlarged mediastinal lymph nodes and adrenal nodule

MRI : Solid adrenal nodule measuring 5 cm in larger axis

MIBG whole body : compatible with a neuroendocrine tumor at the right adrenal

- Elevated level of catecholamine products in blood and urine

Presume diagnosis pheochromocytoma

Endobronchial ultrasound biopsy of mediastinal lymph node

pathology : chronic inflammatory granulomatous process (negative for neoplastic cells, fungi, AFB and immunohistochemistry for hematopoietic neoplasm)

Diagnosis : Sarcoidosis

Patient underwent surgical resection adrenalectomy

Pathology : pheochromocytoma

## Reference

1. Clinical practice guideline : management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with European Network for the Study of Adrenal Tumors
2. Kim K, Kim S, Park G, Kwak Bet al. Simultaneous Adrenal Pheochromocytoma and Sarcoidosis. Southern Medical Journal
3. KevinM. Murray. Sarcoidosis and pheochromocytoma. Western Journal Med 1987 June
4. R.B. Sarcoidosis illustrative case and clinical series. Sarcoidosis and concomitant Pheochromocytoma