

SOUČASNÝ KLINICKÝ PŘÍSTUP K NÁDORŮM NADLEDVIN

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

Diagnostika tumorů nadledvin se v důsledku obrovského rozmachu vyšetřovacích postupů posledního desetiletí zásadním způsobem změnila. Kombinace laboratorních a zobrazovacích metod umožňuje zachytit v oblasti nadledvin nejen patologické změny, ale také je poměrně spolehlivě pojmenovat. Samostatnou kapitolou jsou incidentalomy, příležitostně zachycené útvary v této lokalitě (tento název je však používán i pro náhodný nález struktur jinde, například v oblasti hypofýzy!).

Klíčová slova: nádory nadledvin, incidentalom.

CONTEMPORARY CLINICAL APPROACH TO ADRENAL TUMORS

The diagnostics of adrenal tumors changed in the last ten years because of a enormous swing in the area of outfinding technics. A connection of laboratory and visual methods makes possible not only to catch pathological changes in adrenals but also to name the change reliably. An independent chapter are incidentaloms, happen discovered in this local conditions (the name incidentaloms is also used in happen finding of structures at other areas, e.g. pituitary).

Key words: suprarenal (adrenal) tumors, incidentalom.

Nadledviny jsou tvořeny anatomicky i funkčně dvěma zcela rozdílnými tkáněmi. Korová, zevní část se třemi funkčně i morfologicky diferentními vrstvami, je odvozena od mezodermu a vylučuje hormony steroidní povahy, především glukokortikoidy a mineralokortikoidy, v menší míře estrogenu a androgeny. Dřeň nadledvin založená z neuroektodermu vytváří jako jediný produkt katecholaminy. Obě žlázy jsou lokalizovány v proximálním retroperitoneu po stranách páteře v podobě mediálního a laterálního raménka.

Pravá nadledvina je situována nad horním pólem pravé ledviny. Spodnější raménko je situováno vodorovně, ne vyjimečně v intimním kontaktu s průběhem dorzální stěny dolní duté žíly, což umožňuje, aby žilní systém pravé nadledviny ústil poměrně bezprostředně a krátce skrze zadní stěnu do dolní duté žíly. Levá nadledvina nasedá na kraniální pól levé ledviny poněkud kaudálněji a mediálněji. Bohatost arteriálního zásobení obou nadledvin odpovídá jejich mimořádnému významu. Tepny pocházejí ze tří zdrojů, kterými jsou horní nadledvinové tepny (pravá a levá) vycházející z obou bráničních tepen, mediální nadledvinové tepny (opět pravá a levá) odstupující přímo z aorty a konečně distální nadledvinové tepny zásobované z renálních arterií.

První klinické sledování funkce kůry nadledvin je spojeno s datem 1855 a jménem Thomase Addisona. Přestože rok nato prokázal Brown Sequard, že po totální adrenalektomii následuje smrt organismu, konstatoval ještě v roce 1924 Stewart, že „ačkoliv je zřejmé, že pro život je kůra nadledvin zcela nezbytná, způsob, jakým funguje, zůstává zcela nejasný“.

Obdobný vývoj provázel poznávání činnosti a důsledků poruch funkce dřeně nadledvin. Fränkel popsal v roce 1886 u náhle zemřelé dívky nález oboustranného nádoru nadledvin, ale teprve až v roce 1926 Roux v Evropě a 1927 Mayo v USA úspěšně feochromocytom operačně odstranili. Uplynul ještě velmi dlouhý čas, nežli byly vytvořeny podmínky umožňující komplexní studium funkce nadledvin. Významnými milníky v tomto údobí byla možnost určovat adrenokortikotropní hormon (ACTH) a metodiky stanovující hormony dřeně nadledvin a jejich metabolity.

Vývoj zobrazovacích metod nezůstal pozadu za rozvojem laboratorních metodik. Zatímco v počátku sedmdesátých let minulého století stále dominovaly mezi zobrazovacími metodami těžkopádné a zatěžující pneumoretroperitoneum spolu s riskantní nadledvinovou flebografií, následující roky úžasným a pozitivním způsobem předznamenaly nástup počítačové tomografie (CT). Technicky kvalitní přístroje umožňují zobrazení nadledvin v řezech po 3–5 mm prakticky u všech nemocných. Erudovanému rentgenologovi neuniknou za těchto okolností žádné chorobné změny včetně drobných nádorů. Vyšetření je však nutno provádět tak, aby byla zachycena oblast o několik centimetrů výše a níže kraniálně i kaudálně, protože jen tak se nepřehlédne oblast mediálního či laterálního raménka, kde může exofyticky růst tumor. K vlastnímu zobrazení nadledvin není potřeba aplikovat kontrastní látku. Někdy, zvláště vpravo, se dostává nadledvina do intimního kontaktu se strukturami jiného původu a vzniká obraz, označovaný jako „pseudotumor“. Tak se může jevit špička sleziny, cévní struktury, divertikl žaludku a podobně. Zde je potom místo pro vyšetření s kontrastní látkou. Někdy může být problematická i diferenciace tumoru pravé nadledviny od struktury jater.

Nukleární magnetické rezonance (MR) nastoupila vzápětí. Má sice horší prostorové rozlišovací schopnosti, pokud je však zvolen optimální přístroj s dostatečnou rozlišovací schopností, je vyšetření, podle literárních pramenů, přínosné. S touto vyšetřovací metodou nemáme v oblasti nadledvin vlastní zkušenosti.

Bylo by závažným opomenutím nezminovat přínos abdominální ultrasonografie (US). Zde náleží US všechny příznaky zdůrazňované při využití v jiných indikacích, kromě jediného a to je výtěžnost. Nadledviny jsou hypoechogenní, protože jsou ale obklopeny tukovou a pojivovou tkání, mají charakter struktur vyšší echogenity nasedajících na horní pól ledvin. Sample propracoval velmi dokonalý způsob US zobrazení nadledvin. I přes dodržení všech deklarovaných zásad je podle našich zkušeností nutno připustit, že pro odhalení patologie v oblasti nadledvin musí být heterologní struktura jednoznačně větší nežli je zmiňovaný

anatomický trojúhelník. Při zobrazení pravé nadledviny může někdy významně pomoci zjištěný útlak v přilehlé části dolní duté žily. Z uvedeného je zřejmé, že většina malých patologických struktur v oblasti nadledvin není US detekovatelná. To platí nejen pro nádory, ale také pro hyperplázii nadledvin. Rozlišovací schopnost se výrazně zlepšuje, je-li patologický útvar větší nežli 30 mm. Pak se lze vyjádřit také k ohrazení proti okolí a ke struktuře. Se značnou spolehlivostí lze US diagnostikovat angioliomy, které mají stejnou strukturu a echogenitu jako v ledvinách. I v této oblasti lze využít výhod cílené punkce tenkou jehlou o průměru 0,9 mm (FNAB) se zpracováním vzorku pro blokovanou cytologii. Kontraindikací FNAB představují především feochromocytomy.

Scintigrafie nadledvin nepatří mezi rutinně požadovaná vyšetření, přesto se neřídka setkáváme se situacemi, kdy může být v diagnostickém algoritmu zcela mimořádně přínosná. Substance značené radionuklidy jsou vychytávány a postupně inkorporovány podle chemické povahy do hormonů buď kůry a nebo dřene nadledvin. Akumulovaný radionuklid tak poskytuje nejen morfologický, ale především funkční obraz nadledvin.

Kůra nadledvin se zobrazuje pomocí 6-beta-131- jodometyl-19-norcholesterolu (NP-59) během 3–5 dnů. Zdravé nadledviny se nezobrazí.

131-metajodo-benzyl-guanidin (131-J-MIBG) patří mezi značené deriváty guanigidu. Ten vychytávají adrenergní orgány. Slouží především k detekci nádorů z chromafinní tkáně (feochromocytomy) lokalizovaných mimo nadledviny.

Radionuklidové metody mají jeden základní nedostatek a to je cena vyšetření. V našich podmínkách a při známé výtěžnosti jsou metodami spíše velmi úzce výběrovými nežli postupy, které jsou určeny pro standardní, skřínkové použití.

Pokud se nádor nadledvin klinicky manifestoval, máme většinou možnost rozhodnout již prvotně, na samém počátku volby diagnostického algoritmu, zda budeme řešit problematiku nádoru dřevného nebo korového původu. Situace, se kterými se klinik nejčastěji setkává v praxi, lze rozčlenit velmi zevrubně do 5 kategorií, kterými jsou stavy spojené s nadprodukcí kortizolu, Connův syndrom, hirsutismus, feochromocytom a příbuzné tumory. Zvláštní kategorií tvoří tzv. „incidentalomy“, náhodně nalezené útvary v oblasti nadledvin. Bývají nenadálým překvapením při sonografických či CT vyšetřeních břicha.

Dlouhodobá nadprodukce kortizolu se klinicky manifestuje typickým klinickým obrazem Cushingova syndromu provázeného obezitou, svalovou slabostí, kožními změnami, hypertenzí, diabetem a dalšími projevy. V kontextu tohoto sdělení je nutno zmínit na prvním místě ACTH nondependentní syndrom vyvolaný adenomem nebo karcinomem nadledviny. Obě jmenované příčiny tvoří o něco méně nežli 1/5 všech nemocných s Cushingovým syndromem. Jako částečně ACTH dependentní se uvádí příklad sporadicky se vyskytující nadprodukce kortizolu při nadledvinové nodulární hyperplázii. Diagnostický přístup

je třeba rozdělit do dvou kroků. Prvním je potvrzení hyperkortisolizmu. Zlatý standart, stanovení radioaktivního tetrahydrokortizolu a tetrahydrokortizonu, je rezervován pro výzkumná pracoviště. Všechny ostatní doposud užívané metody vytlačilo postupně stanovení 24hodinového odbytu volného kortizolu v moči následované vyhodnocením plazmatického kortizolového profilu (8,00–16,00–24,00) doplněné krátkým supresním dexametazonovým testem (2,00 mg dexametazonu se podává ve 23.00 večer, ráno se stanovuje kortizolémie).

Až 10 % nemocných s hypertenzí má podle literárních údajů hypertenzi jinou nežli primární. V souvislosti s nadledvinovými nádory je nutno zmínit hypertenzi s nízkou hladinou reninu a vysokou hladinou aldosteronu, Connův syndrom. Nejčastěji jej podmiňuje přítomnost korového adenomu (kolem 60 %) a idiopatický hyperaldosteronismus (kolem 35 %). Karcinom produkující aldosteron se objevuje s frekvencí pod 1 %. Diferenciální diagnóza není snadná u případů, které nemají deklarovanou hypokalcémii a alkalózu.

Problematika hirsutizmu se dotýká hlavně ženské části populace. Pro hirsutizmy spojené s nádory nadledvin je typická rychlá virilizace, výrazně narůstající hladina plazmatického testosteronu a někdy i hladina plazmatického androstendionu a dehydroepiandrosten sulfátu. Výpovědní hodnota obou jmenovaných parametrů není ale taková, jak se původně očekávalo. Do spektra chorob nadledvin manifestujících se hirsutizmem patří rovněž pozdní varianta adrenogenitálního syndromu (late-onset AGS) a problematika polycystických ovárií, o níž se dělí s endokrinologem gynekolog.

Nádory dřene nadledvin produkující katecholaminy nejsou příliš časté. U nemocných s vysokým krevním tlakem bývá jejich podíl udáván maximálně do 1 %. Kromě dřene nadledvin se mohou vyskytovat kdekoli, kde lze nalézt fragmenty neurální lišty. Mohou být rozesety kdekoli v těle, doslova od hlavy až po gonády. Někdy jsou dokonce součástí mnohočetné endokrinní adenomatózy (MEN) či neurokutánních syndromů a ne vyjimečně se mohou vyskytnout i na více místech. Klasifikace, která se opírá o histopatologické dělení s ohledem na mateřskou buňku, z níž tumor vznikl, se dělí na feochromocytom, paragangliom, ganglioneurom, ganglioneuroblastom, sympatoblastom a neuroblastom. V daných souvislostech nás budou zajímat především typicky adrenálně lokalizované sympatoadrenální nádory. Produkují vazoaktivní biogenní aminy, dopamin, adrenalin a noradrenalin. Z farmakologických účinků jednotlivých substancí lze potom odvodit klinickou symptomatologii, která je pestrá a rozhodně se neomezuje pouze na paroxysmální vzestup krevního tlaku. Feochromocytomy neprodukují pouze katecholaminy, ale jsou schopny tvorby somatostatinu, histaminu, adrenokortikotropního hormonu, parathormonu (!) a řady dalších biologicky aktivních působků např. ze skupiny vazoaktivních intestinálních peptidů (bombesin). V diagnostice feochromocytomu a nádorů příbuzných zůstává základním kamenem biochemická diagnostika. Stanovení vanilmandlové a

homovanilové kyseliny v moči nahrazuje čím dál častěji kvantitativní určování metanefrinu, normetanefrinu a dopaminu v moči. Při dodržení dietních omezení zaručuje jejich stanovování nesporně lepší výsledky. Problémem zůstávají nesekreční feochromocytomy či feochromocytomy s řídkou sekreční periodicitou. Pro ně je rezervován, po alfa blokádě, provokační test s glukagonem. Lze jej však provádět jen na lůžku za předpokladu pečlivé monitorace a s vědomím všech rizik, která s sebou takový postup nese.

S nesekrečními tumory v oblasti nadledvin byl, je a bude problém vždy. Je těžké u polymorbidního nemocného s diabetem, hypertenzí a druhotnými poruchami minerálního metabolismu vyvolanými například podáváním diuretik stanovit, nakolik se na daném klinickém obraze podílí náhodně zjištěný nádor nadledviny.

Nesporným přínosem v diferenciální diagnostice tumorů nadledvin se jeví morfologická diagnostika. Již z CT obrazu (velikost, struktura, ohraničení) lze například se značnou pravděpodobností soudit na některé typy nádorů, odlišit hyperplázii, myelolipom, cystu, krvácení, metastázu, benigní či maligní feochromocytom. Podobným způsobem údajně přispívá k diferenciálně diagnostické rozvaze i nukleární magnetická rezonance (NMR). My s ní v této indikaci nemáme vlastní zkušenosti. Pro velmi úzkou indikovanou

oblast je přínosné US vyšetření doplněné o FNAB. Určitou informací je i velikost nádoru nadledviny – jinak postupujeme v diferenciální diagnostice malého tumoru do průměru 3 cm, jinak je-li jeho velikosti mezi 3–6 cm a zcela jinak při nálezu nádoru o velikosti přesahující 6 cm, kdy se imperativně vtírá myšlenka malignity.

Zavěrem nutno konstatovat, že poslední dekády přinesly obrovský rozvoj všech metod, umožňujících poměrně přesnou diagnostiku nádorů nadledvin. Schopnost zvolit patřičný a včasný vyšetřovací algoritmus by měla zaručit co nespolehlivější odpověď na otázky, o jaký druh nádoru nadledvin se jedná, jaká je jeho biologická aktivita a zda jde o nádor zhoubný a nebo nezhojný. Lékař v první linii by neměl přehlédnout klinicky symptomatický nádor nadledvin a v případech incidentalomu by měl dát pacientovi možnost včasného a optimálního řešení. Problematika je složitá, na konečném řešení nutně musejí spolupracovat specialisté z ostatních oborů, endokrinolog a urolog. Nezbyvá, nežli si přát, aby v rozhodovacím procesu nebyla nutná účast onkologa. Onkologická léčba pozdě odhalených nebo řešených zhoubných nádorů této oblasti nebývá příliš uspokojivá.

Literatura u autora.