

---

Bojan Marković<sup>1</sup>, Jovana Babić<sup>1</sup>, Sanja Klet<sup>1</sup>, Tamara Janić<sup>1</sup>,  
Ivana Đurković<sup>1</sup>, Mirjana Stojković<sup>1,2</sup>, Biljana Nedeljković Beleslin<sup>1,2</sup>,  
Jasmina Ćirić<sup>1,2</sup>, Miloš Žarković<sup>1,2</sup>

## SEMPLOVANJE IZ ADRENALNIH VENA KOD BILATERALNIH ADRENALNIH TUMORA SA AUTONOMNOM HIPERKORTIZOLEMIJOM

**Sažetak:** Bilateralni adrenalni tumori predstavljaju retku patologiju, ali se sve češće otkrivaju zahvaljujući širokoj primeni dijagnostičkih vizuelizacionih procedura kao što su ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca. Promene mogu da budu maligne ili benigne, ali i da imaju sposobnost autonomne proizvodnje hormona. Ranije je tuberkuloza bila jedan od vodećih uzročnika bilateralnih promena zbog nižeg socio-ekonomskog statusa i lošije higijene.

Kod pacijentkinje je dijagnoza hipertenzije postavljena u njenoj 38. godini, inicijalno je razmišljano u pravcu sekundarnih endokrinoloških uzročnika hipertenzije, tj. primarnog aldosteronizma. Kompjuterizovanim tomografijom su opisane obostrano uvećane nadbubrežne žlezde, sa više nodularnih promena apsolutnog i relativnog wash-out indeksa karakterističnog za adenom, od kojih je najveća veličine: desno 17x23 mm i levo 21x23 mm. Najniže vrednosti kalijuma su bile do 3.3 mmol/L. Navodi da joj se javljaju spontane modrice na rukama i nogama, kao i da se goji u stomaćnom delu. Učinjeno je testiranje kojim je zaključeno da kod pacijentkinje postoji ACTH-nezavisni hiperkorticizam. Zbog precizne lokalizacije hiperprodukcije kortizola učinjeno je **semplovanje adrenalnih vena**.

### *Uvod:*

Bilateralni adrenalni tumori predstavljaju retku patologiju, a prethodne studije su pokazale da su promene uglavnom bile porekla metastaza udaljenih karcinoma. Međutim, razvojem dijagnostičkih procedura, poput ultrazvuka (UZ), kompjuterizo-

---

<sup>1</sup> Bojan Marković, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Odeljenje za bolesti štitaste žlezde

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

vane tomografije (CT) i magnetne rezonance (MR), povećana je stopa otkrivanja bilateralnih promena. U jednoj retrogradnoj studiji, od ukupno 18 pacijenata sa obostranim tumorima nadbubrežnih žlezda, 6 pacijenata je imalo feohromocitom, 4 pacijenta primarni limfom, 4 pacijenta nefunkcionalni kortikalni adenom, 2 pacijenta metastaze primarnih tumora i 1 *Cushing*-ov sindrom. U drugu etiologiju se ubrajaju tuberkuloza, infiltrativne i infektivne bolesti, kao mogući uzročnici ovog kliničkog entiteta.

U odnosu na unilateralne promene, učestalost bilateralnih tumora je ređa pojava, dok u etiopatogenezi genetski faktor igra značajnu ulogu u njihovom formiranju. Predstavljamo Vam pacijentkinju sa bilateralnim adrenalnim promenama i *Cushing*-ovim sindromom sa kliničkim pitanjem da li je reč o unilateralnoj ili bilateralnoj kortizolskoj produkciji.

### ***Prikaz slučaja:***

Pacijentkinja 48 godina, hospitalizovana na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u cilju funkcionalnog ispitivanja nadbubrežnih žlezda. Zbog ranije postavljene dijagnoze hipertenzije u 38. godini i registrovane hipokalijemije do 3,3 mmol/L, razmišljano je u pravcu sekundarnih endokrinoloških uzročnika hipertenzije. U martu 2024. g. najpre ultrazvučno, a zatim i CT-om abdomena, opisane su obostrano uvećane nadbubrežne žlezde, sa više nodularnih promena apsolutnog i relativnog wash-out indeksa karakterističnog za adenom, od kojih je najveća veličina desno 17x23 mm i levo 21x23 mm. Primetila je da joj se javljaju spontane modrice na rukama i nogama, kao i da se goji u stomaćnom delu.

Tokom hospitalizacije je učinjeno testiranje kojim je zaključeno da kod pacijentkinje postoji ACTH nezavisni hiperkorticizam (ACTH 0.4 pmol/L; DEX screening: 354 i 349 nmol/L) *dif. dg* poreklom iz jednog od opisanih adenoma nadbubrega ili AIMAH. Vrednosti ostalih hormona su bile uredne, dok je u jednom uzorku bio povišen dopamin (ALDO 154.6... 96.6 ng/L; PRA 22.90... 16.20ng/ml/h). Budući da je dokazana autonomna produkcija kortizola, indikovano je operativno lečenje, ali u cilju lokalizacije dijagnostike kortizolske hipersekrecije najpre je učinjeno adrenalno vensko semplovanje (Tabela 1 i 2). U fizikalnom nalazu bez osobitosti, osim prisustva 3 hematoma na donjim ekstremitetima uz centripetalnu gojaznost. Nema druge kliničke znake *Cushing*-ovog sindroma.

U ličnoj anamnezi navodi da leči astmu od 2012. godine, koja je stabilna sa terapijom, ali u periodu od godinu dana nije uzimala kortikosteroidnu terapiju. Porođična anamneza je pozitivna za hipertenziju. Bivši pušač.

**Tabela 1. Rezultati laboratorijskih analiza**

Parametar	Rezultat	Parametar	Rezultat
WBC	7.8	PLT	373
RBC	4.51	CRP	2.5
HGB	136	Glc	5.0
HCT	0.415	<b>HbA1c</b>	<b>5.6</b>
MCV	92.0	Urea	2.8...5.0
RDW	14.7	Cr	61...62
GFR	> 60	Mokraćna kiselina	366
Bilirubin	5.4	Bilirubin-D	1.8
Protein	70	Albumin	43
<b>Na</b>	<b>138...142...141</b>	<b>Na-ureza</b>	<b>169.3mmol/24h</b>
<b>K</b>	<b>3.1...4.1...4.2...4.4</b>	<b>K-ureza</b>	<b>63mmol/24h</b>
Cl	97...102	Ca	2.39
PO4	1.08	Mg	0.76
<b>HCO3</b>	<b>23</b>	<b>Osm. seruma</b>	<b>288mOsmol/kg</b>
AST	21	ALT	20
ALP	55	g-GT	8
Holesterol	5.72	HDL	1.76
LDL	3.49	Trigliceridi	1.04
Proteinurija	72mg/24h	Albuminurija	5.4mg/24h
Vitamin D	40	PTH	44
TSH	1.370	ft4	17.4
At-TPO	6.00	At-TG	12.00
FSH	4.4	LH	2.8
E2	1280	Testosteron	0.61

DHEA-S	0.2	$\beta$ hCG	< 2.3
<b>ACTH</b>	<b>0.4pmol/L</b>	<b>Profil kortizol</b>	<b>413...304...339nmol/L</b>
<b>DEX screening</b>	<b>354...349nmol/L</b>	AFP	2.9
CEA	2.4...< 1.73	CA 125	18...14
CA 19-9	6	Cyfra 21-1	0.7
HE4	55.1	ROMA indeks (pre)	9.17
ROMA indeks (meno)	12.04	NSE	7.4
Urin	b.o.	<b>Osmolalitet urina</b>	<b>819mOsmol/kg</b>
ADR	8.5...13.2	NOR	511.7...246.7
DOP	3748.7...1170.4	CgA	99.2 ng/mL
17-OH Pg	1.8	Androstenedion	0.3 ng/mL
Aldo/PRA	0,6		

**Tabela 2. Vrednosti kortizola dobijenih u semplovanju adrenalnih vena**

Lokalizacija uzorkovanja	Vrednosti kortizola (nmol/L)
Periferija	587
Ispod <i>V. Cava</i>	566
Iznad <i>V. Cava</i>	515
<i>V. suprarenalis sinistra</i>	2583
<i>V. suprarenalis dextra</i>	477
<i>CAV/Cperipheral sin</i>	4.56
<i>CAV/Cperipheral dex</i>	0.84
CRL	5.42

## Diskusija:

*Cushing*-ov sindrom (CS) podrazumeva autonomnu endogenu hipersekreciju kortizola, koja može da bude ACHT zavisnog i nezavisnog oblika. U kliničkoj praksi postoje stresori poput fizičkih, mentalnih i metaboličkih poremećaja koji dovode organizam u stanje hiperkortizolemije, tj. *pseudo-Cushing*-ov sindrom, te je neophodno da se utvrdi uzrok povišenih vrednosti kortizola. Najčešći dijagnostički testovi koji se koriste su: određivanje dnevnog ritma kortizola i slobodnog kortizola u 24h urinu, prekoćni supresioni test sa 1mg deksametazona. U slučaju da su dobijeni rezultati nekonkluzivni, evaluacija CS treba da se dopuni analizom salivarnog kortizola, uz dodatne supresione ili stimulacione testove.

ACTH nezavisni oblik predstavlja endogenu hiperkortizolemiju iz primarnih lezija nadbubrežnih žlezda (adenom, karcinom, makronodularna-MAH ili mikronodularna adrenalna hiperplazija). Pored hipersekrecije kortizola, ove promene mogu pojačano da luče i androgene, što nas najpre navodi da razmišljamo u pravcu karcinoma, ali to nije bio slučaj kod naše pacijentkinje. Postoji redak oblik CS, poznatiji *McCune-Albright* sindrom, kojeg karakteriše prerani pubertet nastao kao posledica adrenalne hiperfunkcije.

Pored gorenavedenog, etiologija bilateralnih promena nadbubrežnih žlezda može ukazati na: 1) metastaze iz dojke, pluća, debelog creva, jednjaka, itd; 2) krvarenje; 3) kongenitalnu hiperplaziju; 4) feohromocitom; 5) infiltracione bolesti. Zato je važno utvrditi etiologiju promena u nadbubrežnim žlezdama, kao i da li imaju autonomnu aktivnost, u slučaju hipersekrecije da li postoji jednostrana ili obostrana funkcionalnost.

Kao kod naše pacijentkinje, u literaturi kod bilateralnih nadbubrežnih promena i CS nezavisnim od ACTH, uzroci hiperkortizolemije mogu da budu MAH, bilateralni adenomi ili pojedinačni adenom sa kontralateralnim nefunkcionalnim adenomom. U cilju utvrđivanja lokalizacije hipersekrecije, neophodno je da se uradi semplovanje adrenalnih vena ili scintigrafija  $^{131}\text{I}$ -NP-59.

Adrenalno vensko semplovanje (AVS) je invazivna dijagnostička procedura kojom se plasira mali kateter venskim putem do nadbubrežnih žlezda. Najčešće mesto punkcije je *v. femoralis*, u slučaju da je taj put onemogućen pristupa se kroz regiju vrata *v. jugularis*. Prvo, da bi se AVS rezultati tumačili neophodno je isključiti nepravilno uzorkovanje dobijenih vrednosti kortizola. Budući da se uzorci kortizola, osim adrenalnih vena (CAV), dobijaju iz *v. cave inferior* (*Cperipheral*), računa se indeks selektivnosti ( $SI = \text{CAV}/\text{Cperipheral}$ ), u kojem vrednosti CAV treba da budu veći nekoliko puta od kortizola u *v. cave inferior*. Preporučeni indeks (SI) treba da bude  $>2$ .

Inicijalno, kod naše pacijentkinje registrovana je hipokalijemija, uz podatak o ranoj dijagnozi hipertenzije, što je prethodno kliničare prvo navelo da razmišljaju u pravcu aldosteronizma, koji je isključen dobijanjem vrednosti ALDO/PRA, a fenomen hipokalijemije u *Cushing*-ovom sindromu je objašnjen delovanjem kortizola

na mineralokortikoidne receptore. U nekim slučajevima sa bilateralnim promenama nadbubrežnih žlezda može da postoji koegzistirajuća produkcija kortizola i aldosterona iz jednog adenoma ili iz različitih adrenalnih tumora, ali i jednostrana produkcija aldosterona sa bilateralnom autonomnom produkcijom kortizola. Uzimajući u obzir navedeno, *AVS* zauzima značajno mesto u dijagnostici.

Autori *Young et al.* u radu *The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses*, preporučuju da merenje adrenalina takođe daje podatak o uspešnosti izvedene procedure, te tako koncentracija adrenalina u adrenalnoj veni treba da bude za 100pg/ml viša od uzorka u *v. cavi inferior (AV-IVC >100 pg/ml)*, da bi se procedura smatrala uspešnom.

U ovom slučaju autonomna sekrecije kortizola se procenjuje indeksom lateralizacije, odnosno meri se nivo kortizola u adrenalnim venama i na perifernim venama (*CAV/Cperipheral*). Ako je odnos kortizola među nadbubrežnim žlezdama  $\geq 2,3$ , to nam ukazuje na jednostrano pojačano lučenje kortizola, a odnos  $\leq 2$  ukazuje na bilateralnu hipersekreciju kortizola.

### **Zaključak:**

U ovom prikazu slučaja se najverovatnije radi o **bilateralnoj makronodularnoj hiperplaziji**, koja se u literaturi opisuje kao više čvorova većih od 1cm, uz uvećanje mase nadbubrežnih žlezda. S obzirom na dobijene rezultate semplovanja adrenalnih vena, postoji autonomna kortizolska sekrecija. Međutim, ne može se decidirano tvrditi da se radi o unilateralnoj ili bilateralnoj produkciji kortizola jer rezultati ukazuju da je kortizol iz desne nadbubrežne žlezde ili suprimovan ili neadekvatan usled tehničkih nedostataka (*CAV2/ Cperipheral2=0.84*).

Budući da se kod pacijentkinje radi o bilateralnim promenama nadbubrežnih žlezda i da je leva žlezda veća, veličine 21x23 mm, u ovom trenutku savetovana je levostrana adrenelektomija.

### **Literatura**

1. Young Jr, W. F., du Plessis, H., Thompson, G. B., Grant, C. S., Farley, D. R., Richards, M. L., Erickson, D., Vella, A., Stanson, A. W., Carney, J. A., Abboud, C. F., & Carpenter, P. C. (2008). The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses. *World Journal of Surgery*, 32(5), 856–62.
2. Laurent, I., Astère, M., Zheng, F., Chen, X., Yang, J., Cheng, Q., & Li, Q. (2019). Adrenal venous sampling with or without adrenocorticotrophic hormone stimulation: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 104(4), 1060–1068.

3. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB & Nieman LK 2006. Cushing's syndrome. *Lancet* 367: 1605–1617.
4. Young WF Jr, du Plessis H, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Richards ML, Erickson D, Vella A, Stanson AW & Carney JA et al. 2008. The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses. *World Journal of Surgery* 32: 856–862. 10.1007/s00268-007-9332-8
5. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr & Montori VM 2008. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93: 3266–3281.
6. Daunt N 2005. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics*, 25: S143–S158.
7. Zhou J, Ye D, Wu M, Zheng F, Wu F, Wang Z, Li H. Bilateral adrenal tumor: causes and clinical features in eighteen cases. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41(3): 547–51.
8. Mundada, O.P., Aron, M., Sivaramakrishna, B. et al. Bilateral adrenal metastases from a primary hepatocellular carcinoma. *Int Urol Nephrol* 35, 303–305 (2003).