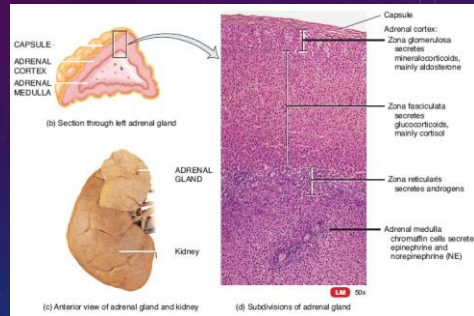


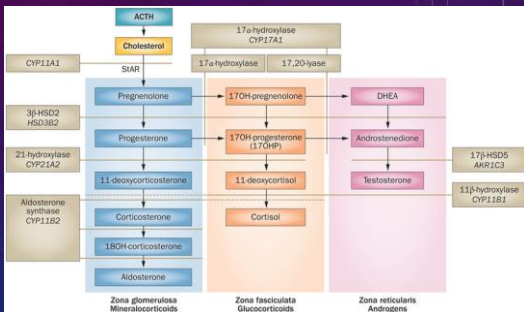
INCIDENTALOME SURRENALIEN: QUELLE ATTITUDE PROPOSER?

BETTINA KÖHLER BALLAN
FMH ENDOCRINOLOGIE/DIABÉTOLOGIE, MÉDECIN INSTALLÉE EN CABINET

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

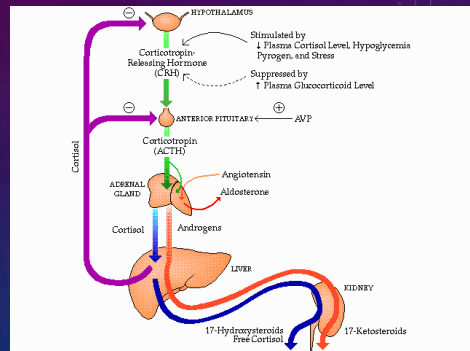


STÉROÏDOGÈNESE



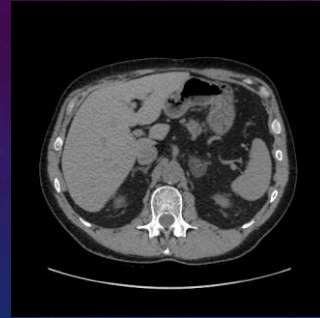
Thang S. Han; nature 2014

RÉGULATION ET SÉCRÉTION



VIGNETTE

- Patient de 56 ans, chez qui lors d'un CT thoraco-abdominal pour un bilan d'extension d'une masse de l'angle colique droit, on met en évidence un nodule surrénalien de 26 mm de grand axe, homogène avec une densité spontanée (avant l'injection de produit de contraste) à 5 UH, après l'injection de produit de contraste sa densité était de 39UH mais 10 minutes plus tard à 15 UH.
- Le patient est fumeur à 30UPA, léger surpoids, BMI à 26.4kg/m², avec une TA normale, pas de diabète
- S/p hémicolectomie droite en juin 2013 pour une masse tumorale de l'angle colique droit.
- AF: obésité, HTA, D2NIR chez son père.



PARMI LES INVESTIGATIONS SUIVANTS LAQUELLE SERA À FAIRE EN PREMIÈRE

- PET CT au 18 FDG
- Ponction biopsie diagnostique
- Dosage du cortisol libre urinaire de 24 heures
- Métanéphrines libres plasmatiques
- Acide vanillylmandélique urinaire

PARMI LES INVESTIGATIONS SUIVANTS LAQUELLE SERA À FAIRE EN PREMIÈRE

- PET CT au 18 FDG
- Ponction biopsie diagnostique
- Dosage du cortisol libre urinaire de 24 heures
- Métanéphrines libres plasmatiques
- Acide vanillylmandélique urinaire

PARMI LES AFFIRMATIONS SUIVANTES LAQUELLE EST LA PLUS EXACTE

- a) La taille de plus de 2 cm est en faveur d'une malignité.
- b) La densité spontanée à 5 UH est plutôt rassurante.
- c) La densité 10 minutes après l'injection de produit de contraste (WASH OUT) n'a pas assez diminué.
- d) La présence d'un nodule pulmonaire indique que ce nodule est une métastase surrénalienne.
- e) L'obésité et l'hypertension ne sont pas en relation avec la présence de ce nodule surrénalienne.

PARMI LES AFFIRMATIONS SUIVANTES LAQUELLE EST LA PLUS EXACTE

- a) La taille de plus de 2 cm est en faveur d'une malignité.
- b) La densité spontanée à 5 UH est plutôt rassurante.
- c) La densité 10 minutes après l'injection de produit de contraste (WASH OUT) n'a pas assez diminué.
- d) La présence d'une histoire de cancer du colon indique que ce nodule est une métastase surrénalienne.
- e) L'obésité et l'hypertension ne sont pas en relation avec la présence de ce nodule surrénalienne.

INCIDENTALOMES SURRÉNALIENS

- **Définition :**
 - Découverte d'une masse surrénalienne égale ou supérieure à 1cm de grand axe découverte fortuitement lors d'un examen d'imagerie abdominale

INCIDENTALOME SURRÉNALIEN

° **Prévalence:** dépend de l'âge → ~4% (1% si < 30 ans; 7% si > 70 ans), F=H

° **Questions:** 1. Bénin vs Malin : carcinome surrénalien: rare (< 2%)

2. Non-sécrétant (70-80%) vs Sécrétant

- | | |
|-------------------------------|---|
| - adénome non-sécrétant | - adénome de Conn (hyperaldo.1) |
| - myéolipome | - adénome de Cushing (Cushing ACTH-indépendant) |
| - kyste | - phéochromocytome |
| - hématome | - carcinome sécrétant: |
| - carcinome | ° cortisol |
| - métastase | ° androgènes |
| - infiltration granulomateuse | |

INCIDENTALOME SURRENALIEN: Etiologies

Table 4 Etiology and relative frequency of adrenal incidentalomas.

Etiology	Frequency (%)
Adrenal cortical tumors	
Adenoma	36-94
Nodular hyperplasia	7-17
Carcinoma	1.2-11
Adrenal medullary tumors	
Pheochromocytoma	1.5-23
Ganglioneuroma	0-6
Ganglioneuroblastoma, neuroblastoma, carcinoma	<1
Other adrenal tumors	
Myelolipoma	7-15
Lipoma	0-11
Lymphoma, hemangioma, angiomylipoma, hamartoma, liposarcoma, myoma, fibroma, neurofibroma, teratoma	<1
Cysts and pseudocysts	
Hematoma and hemorrhage	4-22
Infections, granulomatosis	0-4
Metastases (breast, kidney, lung, ovarian cancer, melanoma, Lymphoma, leukemia)	<1
Pseudoadrenal masses (stomach, pancreas, kidney, liver, lymph node, vascular lesions, technical artifacts)	0-21
	0-10

Modified from Barzon & Boscaro 2000 (76).

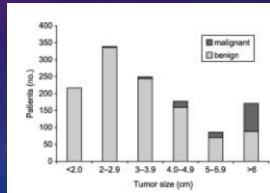
INCIDENTALOME SURRENALIEN

Caractéristiques:

1. Importance de la taille →
2. 10% (5-25%) des adénomes non-sécrétants vont croître
3. Jusqu'à 20% vont développer une sécrétion de cortisol avec le temps (« mild Cushing »)
4. Pas de transformation maligne d'un adénome avec le temps

Carcinome:

- 2% si tumeur ≤ 4cm
- 6% si tumeur 4-6 cm
- 25% si tumeur > 6cm



Barzon, EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (2003)

TAILLE RISQUE D'HYPER-SÉCRÉTION HORMONALE

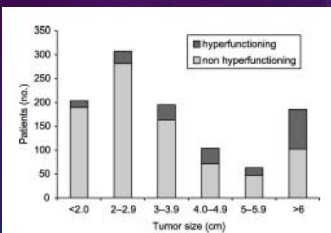


Figure 2 Distribution of adrenal incidentalomas ($n = 987$) according to size and functional status (hyperfunctioning vs non-hyperfunctioning). For review of the literature see references 16, 20, 53, 56, 63, 65. The prevalence of hormone hyperfunction was significantly higher among masses ≥ 4 cm in diameter (χ^2 ; $P < 0.001$).

Barzon, EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (2003)

INCIDENTALOME SURRENALIEN

Bilan radiologique

1. Imagerie des surrénales: CT ou IRM

- ° Taille: < 4cm → rarement malin
- ° Densité spontanée au CT: homogène, < 10 UH → bénin et adénome
- ° Densité après injection de PC:
Si wash-out > 60% entre temps précoce et tardif → bénin
P.ex
- densité spontanée: 20 UH
- densité précoce (1') après PC: 60 UH
- densité tardive (15') après PC: 30 UH
→ wash-out > 60% → bénin

INCIDENTALOME SURREALIEN

Bilan radiologique

1. Imagerie des surrénales: CT ou IRM

° Adénome typique: lésion homogène, aspect bénin

- Adénome de Conn: généralement < 2 cm
- Adénome de Cushing: souvent > 2cm (surtout si clinique de Cushing)



Adénome (Cushing)



Hyperplasie macronodulaire bilatérale (AIMAH)

INCIDENTALOME SURREALIEN

Bilan radiologique

1. Imagerie des surrénales: CT ou IRM

° Myéolipome, kyste: - aspect typique (densité négative)
- diagnostic radiologique



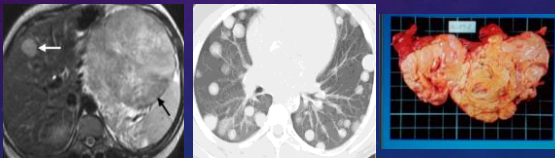
Myéolipome

INCIDENTALOME SURREALIEN

Bilan radiologique

1. Imagerie des surrénales: CT ou IRM

° Carcinome: - grosse lésion hétérogène, densité spontanée > 10 UH
- invasion locale, métastases fréquentes



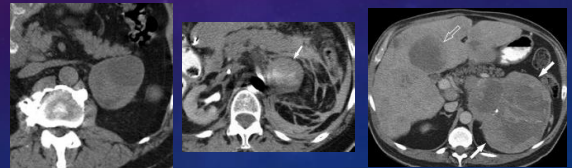
° Métastases: - lésion souvent hétérogène, densité spontanée > 10 UH
- parfois bilatérales

INCIDENTALOME SURREALIEN

Bilan radiologique

1. Imagerie des surrénales: CT ou IRM

° Phéochromocytome: - lésion hétérogène, densité spontanée souvent > 10 UH
- imagerie spécifique: scintigraphie au MIBG



Phéo

Phéo malin

INCIDENTALOME SURRENALIEN

Bilan biologique

1. Le plus important: rechercher **le phéochromocytome**
! Ne jamais opérer/biopsier une lésion surrenalienne avant d'exclure un phéo !

→ Dépistage:

→ méthanéphrines fractionnées urinaires (urines de 24 h)

OU

→ méthanéphrines libres plasmatiques

Attention : conditions préanalytiques; arrêt tabac, théine, caféine min 12h avant, patient allongé 15 min pour dosage des méthanéphrines plasmatiques libres

INCIDENTALOME SURRENALIEN

Bilan biologique

2. Si patient hypertendu: rechercher **l'adénome de Conn**
! Seuls (9 to 37%)¹ des hyperaldo 1 ont une hypokaliémie !

Dépistage:

- rapport: aldostérone plasmatique AP/activité rénine plasmatique APR^{*}
AP ≥15 ng/dl ou ≥416pmol/l (550 pmol/l) ?? avec APR <1ng/ml/h.

Rapport AP/APR: >20 ng/dl per ng/ml/h ou >555 pmol/l per ng/ml/h

Confirmation: Tests dynamiques:

- stimulation de la rénine par Lasix
- suppression de l'aldostérone par surcharge en NaCl (2000cc/4 h)

→ Hyperaldo I si: rénine non-stimulable et aldo non-freinable

•Stop spironolactone 6 sem avant, IEC-sartans-diurétiques-ββ 2 sem avant le test.
•Employer un traitement anti-HTA neutre pour le SRAA (Prazosin, doxazosin, terazosin, Verapamil, hydralazine)

¹ Funder et al, Guidelines on Primary Aldosteronism, J Clin Endocrinol Metab, May 2016

Table 3. Factors That May Lead to False-Positive or False-Negative ARR Results

Factor	Effect on Aldosterone Plasma Levels	Effect on Renin Levels	Effect on ARR
Medications^a			
β-Adrenergic blockers	D	D	U (FP)
Central agonists (eg, clonidine, α-methyldopa)	D	D	U (FP)
NSAIDs	D	D	U (FP)
K ⁺ -wasting diuretics	R	U	D (FN)
K ⁺ -sparing diuretics	U	U	D (FN)
ACE inhibitors	D	U	D (FN)
ARBs	D	U	D (FN)
Ca ²⁺ blockers (DHPs)	R	U	D (FN)
Renin inhibitors	D	U	D (FN)
Potassium status			
Hypokalemia	D	R	D (FN)
Potassium loading	U	R	U
Dietary sodium			
Sodium restriction	U	U	U (FN)
Sodium loading	D	D	U (FP)
Advancing age	D	D	U (FP)
Premenopausal women (vs males) ^b	R	D	U (FP)
Other conditions			
Renal impairment	R	D	U (FP)
PHA-2	R	D	U (FP)
Pregnancy	U	U	D (FN)
Renovascular HT	U	U	D (FN)
Malignant HT	U	U	D (FN)

¹ Funder et al, Guidelines on Primary Aldosteronism, J Clin Endocrinol Metab, May 2016

Table 5. Medications With Minimal Effects on Plasma Aldosterone Levels That Can Control Hypertension During Case Finding and Confirmatory Testing for PA

Drug	Class	Usual Dose	Comments
Verapamil slow-release	Non-dihydropyridine slow-release	90–120 mg twice daily	Use singly or in combination with the other agents listed in this table
Hydralazine	antagonist calcium channel Vasodilator	10–12.5 mg twice daily, increasing as required	Commence verapamil slow-release first to prevent reflex tachycardia. Commencement at low doses reduces risk of side effects (including headaches, flushing, and palpitations)
Prazosin hydrochloride	α-Adrenergic blocker	0.5–1 mg two or three times daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension
Doxazosin mesylate	α-Adrenergic blocker	1–2 mg once daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension
Terazosin hydrochloride	α-Adrenergic blocker	1–2 mg once daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension

[Adapted from I. W. Funder et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3266–3281 (3), with permission. © Endocrine Society.]

¹ Funder et al, Guidelines on Primary Aldosteronism, J Clin Endocrinol Metab, May 2016

INCIDENTALOME SURRENALIEN

Bilan biologique

3. Rechercher un **syndrome de Cushing**

→ Dépistage:

- ° cortisol salivaire à minuitx2 (N < 6.1 nmol/l)
- ° cortisolurie de 24 heures (N < 220 nmol/j)
- ° freinage avec 1mg de Dexaméthasone à 23h00 >>> cortisol plasmatique le lendemain à 8h00: N < 50 nmol/l

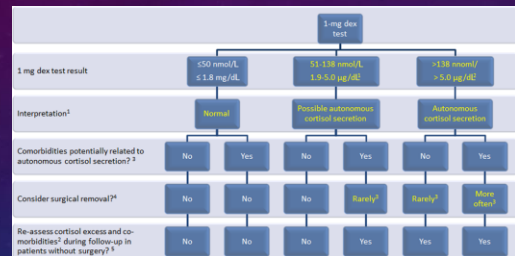
→ Cushing si 1 test anormal > confirmer par 1 (ou 2) autre test et exclure pseudo-Cushing (dépression, OH chronique, ...)

→ Confirmer l'ACTH-indépendance par un dosage de l'ACTH < 5 ng/dl

→ Intérêt de la DHEA-S diminuée en cas de Cushing ACTH-indépendant

INCIDENTALOME SURRENALIEN

Suspicion de Cushing



¹The majority of, but not all, panel members preferred additional biochemical tests to better judge the degree of cortisol secretion. In patients with comorbidities, we suggest to measure plasma ACTH and to repeat the dexamethasone test in 3-12 months.

²We suggest additional biochemical tests to better judge the degree of cortisol secretion: plasma ACTH, 24-h urinary-free cortisol, 1- and/or late-night salivary cortisol and repetition of the dexamethasone test in 3-12 months.

³See Table 2 for potentially cortisol-related comorbidities.

⁴Choice for surgery should always be individualized.

⁵Based of follow-up by an endocrinologist for 2-4 years.

Martin Fassnacht . European Journal of Endocrinology, 2016

INCIDENTALOME SURRENALIEN

Bilan biologique

4. Si suspicion de **carcinome surrénalien**

→ Rechercher hypersécrétion de:

- ° cortisol
- ° aldostérone
- ° androgènes (DHEA, testostérone totale)

nb: clinique souvent très parlante (Cushing, hirsutisme, virilisation) et rapidement progressive

INCIDENTALOME SURRENALIEN

Bilan complémentaire

2. Aspiration à l'aiguille fine ?

- ° A discuter si contexte de cancer (sein, poumon, rein), sans métastase connue avec suspicion de métastase surrénalienne
- ° Toujours écarter le phéochromocytome avant !!

INCIDENTALOMES SURRENALIENS BILATERAUX

15% incidentalomes

1. Etiologies

- Hyperplasie surrénalienne macronodulaire
- Phéochromocytomes bilatéraux (MEN 2, maladie Van Hippel Lindau, Neurofibromatose)
- Hyperplasie des surrénales : congénitale ou sur maladie de Cushing
- Hémorragie, infections, métastases

2. Bilan spécifique

- Même attitude diagnostique que incidentalome
- Exclure insuffisance surrénalienne avec dosage du cortisol basal plasmatique
- (Dosage de la 17 OH progesterone pour exclure une hyperplasie congénitale des surrénales)

INCIDENTALOME SURRENALIEN

Traitement

1. Chirurgie

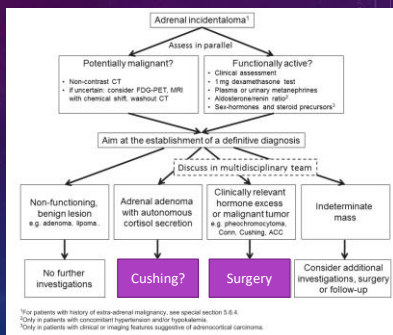
- Adénome sécrétant (Cushing, Conn)
- Lésion non-sécrétante avec imagerie suspecte (p.ex hétérogène)
- Toute lésion > (4)-6 cm
- Phéochromocytome (après préparation par alpha ops bêta-bloquant)
- Carcinome/Métastase

2. Surveillance

- Adénome non-sécrétant → Pas de surveillance si < 4cm et < 10 UI et absence de sécrétion, entre 4-6 cm : Surveillance CT à 6 mois à 1 an, recherche régulière hypersécrétion de cortisol, suivi clinique
- Parfois: adénome de Conn avec HTA contrôlée par spironolactone
- Myéolipome, kyste

INCIDENTALOME SURRENALIEN

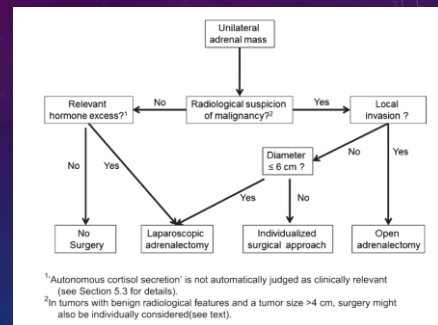
Algorithme



Martin Fassnacht, European Journal of Endocrinology, 2016

INCIDENTALOME SURRENALIEN

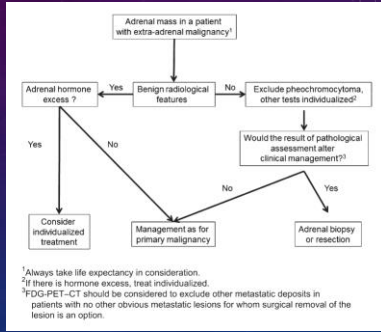
Chirurgie ou non?



Martin Fassnacht, European Journal of Endocrinology, 2016

INCIDENTALOME SURRENALIEN

Évaluation d'une masse surrénalienne en présence de cancer extra-surrénalien



Martin Fassnacht - European Journal of Endocrinology, 2016

ET NOTRE PATIENT ??

Volume (L) :	Durée (min) :	Créatinine (mmol/L) :	pH :
		Résultats	Val. de Réf.
Plasma (mmol/L)			
Métanéphrines libres			
Métanéphrine		0.17	0.03 - 0.83
Normétanéphrine		0.27	0.04 - 1.39
Méthoxytyramine		0.01	< 0.06

En l'absence d'HTA et hypokaliémie : pas de recherche d'hyperaldo primaire

RAPPORT D'ANALYSES FINAL

Analyse	Résultat	Valeurs de référence	Graphie	Rem	Visa
FOICTION SURRENALIENNE					
Désagés 18h heures					
Cortisol 24 heures	3.7	nmol/l			SRU
Cortisol 11h urine					
Cortisol 11h excrétion urine *					
SDT (voir volume) fiable non représentatif. Résultat à considérer avec réserve.					

Prélèvement du 30.01.2022 à 12:00
 Contrôlement du 1200 le 05.02.2022

RAPPORT D'ANALYSES FINAL

Analyse	Résultat	Valeurs de référence	Graphie	Rem	Visa
FOICTION SURRENALIENNE					
Désagés 18h heures					
Volume urine	1040	ml			SRU
durée de la récolte d'urine	24	h			SRU
Cortisol 11h urine	97.0	nmol/l			SRU
Cortisol 11h excrétion urine *	116.5	nmol/24h			SRU

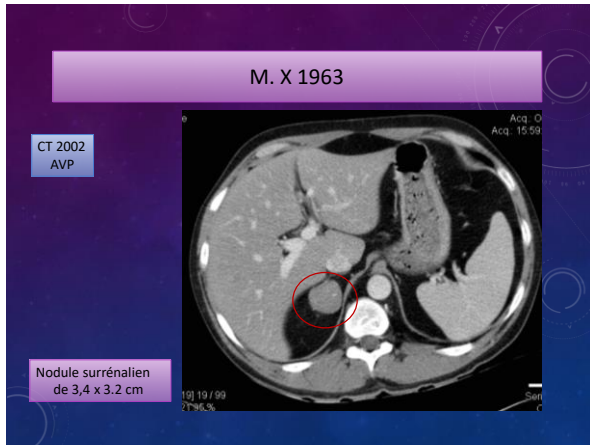
RAPPORT D'ANALYSES FINAL

Analyse	Résultat	Valeurs de référence	Graphie	Rem	Visa
FOICTION HYPOTHYSAIRE					
Désagés sanguins					
ACTH	9	ng/l			PRU
9 - 50 (4.80)					
4 - 30 (4.17)					

Minéralométrie

Conclusion(s):

- ° Ostéopénie
- ° Aspect cunéiforme léger de T8 à contrôler radiologiquement
- ° Fracture grade I de T8
- ° BMI = 26.4



M. X 1963

Juillet 2011

- hospitalisé pour baisse de l'état général avec des malaises et nausées (*Ulcère antral Forest III, Passage en tachycardie atriale, dysautonomie diabétique, état anxio-dépressif et hypertension*)
- Demande de consultation HTA labile et incidentalome surrénalien droit de 3 cm

M. X 1963

Anamnèse

- HTA
 - Apparue à l'âge de 30 ans, fluctuante
 - Essai de ttt sans succès depuis 2004
 - MAPA en 2007 sous Rasilez 300 mg/j, Tenoretic 100/25/j, TA moy 143/106 mmHg
 - Normalisation de la TA sous spironolactone en 2008
 - Pas de flush ni de transpiration, céphalées
 - Pas de réglisse, sympatomimétiques ni AINS
- Prise pondérale importante entre 2007-2010, environ 10kg pour BMI max à 25 kg/m2
- Asthénie avec « faiblesse des jambes » progressive plus marquée les 2 dernières années

M. X 1963

Co-morbidités

- DM 2 depuis 2005
- Probable de NASH
- Dyslipidémie
- Etat anxio-dépressif
- Lombocruralgie droite avec hernie discale lombaire L4-L5

AA familiale

- Grand-mère avec DM 2 tarif

AA sociale

- Aide-soignant, marié, 3 enfants

M. X 1963

Traitement

- Janumet 50/500 2x/j,
- ASA 100mg/j
- Cosaar 25/j
- Beloc Zok 25mg1x/j
- Sortis 40 mg/j
- Nexium 40 mg/j

Habitudes

- Tabac : nihil, OH : occ, Allergie : nihil

M. X 1963

Status

- TA 150/100 mmHg, pouls 80/min
- Poids : 86 kg, T 185 cm, BMI 25 kg/m²
- Cutané : érythème facial
- Comblement des creux susclaviculaires
- Obésité tronculaire
- Amyotrophie des mm proximaux MI>MS
- Humeur triste

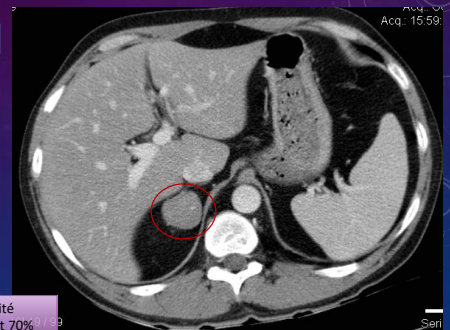
M. X 1963

Examens complémentaires

- Normétanéphrines/métanéphrines plasmatiques : normales (2x en 2007 et 2011)
- Recherche hyperaldostéronisme :
 - Dosage de aldostérone debout 0.58 nmol/l, activité plasmatique de la rénine 8.23, rapport 0.07 (normal)
 - Aldostéronurie 26 nmol/24h, natriurie 140 mmol/24h, K 3.6 mmol/l
- AngioIRM des artères rénales : normal
- US cardiaque : normal, pas d'hypertrophie ventriculaire

M. X 1963

CT 2011



M. X 1963

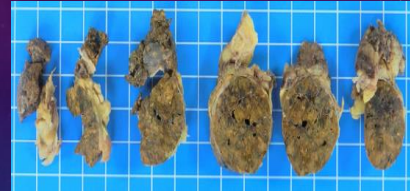
Recherche d'un hypercortisolisme

- **Cortisolurie 24h** : 1010 nmol/l (01.09.2011) et 1592 nmol/24h (N 20-220)
- **Test de suppression à la dexaméthasone 1mg (minuit) avec cortisol plasmatique à 8h** : 421 nmol/l (07.2011) et 474 nmol/l (10.2011) (N<50nmol/l)
- **Cortisol salivaire à minuit** : 18.9 nmol/l (17.10.2013) et 8.9 nmol/l (5.7.2011) (N: <6.1nmol/l)

Dosage de l'ACTH après confirmation d'un hypercortisolisme

- **ACTH** : 3 ng/ml (08.2011) et <2 ng/ml (10.2011) (N : 10-60ng/ml)

M. X 1963



Adénome surrénalien droit
5 x 4 x 3.5 cm

M. X 1963

Evolution

- Insuffisance corticotrope secondaire au syndrome de Cushing, sevrage des corticoïdes difficile
- Arrêt de tous les ttt
 - Intolérance au glucose HbA1c 6%
 - TA limite supérieure 140/90mm/hg
 - Perte pondérale de 15kg, BMI 20 kg/m
 - Normalisation des tests hépatiques
 - Disparition de l'érythème et pléthore faciale
- Ostéopénie avec T score minimal à -2 col fémoral
- Persistance d'une amyotrophie au niveau proximal avec troubles de la marche s'inscrivant dans le contexte de hernie discale

KEY CLINICAL POINTS**ADRENAL INCIDENTALOMA**

- All patients with an adrenal mass that is discovered during diagnostic testing for another condition (an "incidentaloma") should undergo biochemical testing to detect pheochromocytoma and excess cortisol secretion, and those who also have high blood pressure should undergo biochemical testing to detect primary hyperaldosteronism.
- Patients with pheochromocytoma should undergo adrenalectomy after adequate presurgical alpha-blockade and beta-blockade, if necessary.
- Patients with mild autonomous cortisol excess and primary hyperaldosteronism may benefit from adrenalectomy, but treatment should be individualized.
- Nonfunctioning adrenal tumors that have an attenuation of 10 Hounsfield units or less on computed tomographic (CT) evaluation and that are smaller than 4 cm in greatest diameter generally do not warrant intervention or long-term follow-up.
- All other adrenal incidentalomas with indeterminate features on imaging may warrant additional imaging with contrast-enhanced CT, magnetic resonance imaging with chemical-shift analysis, positron-emission tomography-CT with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, or all of these tests. The management of these masses should be individualized and should involve a multidisciplinary team consisting of an endocrinologist, an endocrine surgeon, and a radiologist.

Kebebew, NEJM, 2021

