

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ  
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ**Όγκος του φλοιού των επινεφριδίων  
σε βρέφος 10 μηνών**

**Α. Παυλάκη<sup>1</sup>**  
**Α. Καϊμάρα-Παπαθανασίου<sup>2</sup>**  
**Γ. Ντάλη<sup>2</sup>**  
**Ε. Χαρμανδάρη<sup>1</sup>**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Οι όγκοι του φλοιού των επινεφριδίων είναι σπάνιοι στην παιδική ηλικία και έχουν δυσμενή πρόγνωση όταν είναι κακοήθεις. Η γενετική προδιάθεση σε καρκίνο, όπως οι μεταλλάξεις του γονιδίου p53, καθώς και συγκεκριμένα γενετικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann, συνοδεύονται από αυξημένη συχνότητα της νόσου. Οι φλοιοεπινεφριδιακοί όγκοι στα παιδιά, συνήθως, εκδηλώνονται κλινικά σε μικρή ηλικία, σε κορίτσια και με συμπτώματα και σημεία αρρενοποίησης ή/και συνδρόμου Cushing. Οι συγκεντρώσεις των 17-κετοστεροειδών σε ούρα 24-ωρου και της θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης στο πλάσμα είναι αυξημένες στο 90% των περιπτώσεων και βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση της νόσου. Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου αποτελεί την πιο σημαντική παρέμβαση που μπορεί να οδηγήσει σε επιτυχή θεραπεία. Η μιτοτάνη, η οποία αποτελεί τον πιά συχνά χρησιμοποιούμενο χημειοθεραπευτικό παράγοντα, δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και συνοδεύεται από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω της ετερογένειας και της σπανιότητας των όγκων αυτών στην παιδική ηλικία, δεν έχουν στοιχειοθετηθεί προγνωστικοί παράγοντες. Ασθενείς με ατελή χειρουργική εξαίρεση του όγκου ή μεταστατική νόσο κατά τη διάγνωση, έχουν δυσμενή πρόγνωση. Σε ασθενείς με πλήρη χειρουργική εξαίρεση του όγκου και εντοπισμένη νόσο κατά τη διάγνωση, η πρόγνωση εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου. Στο άρθρο αυτό, παρουσιάζεται η περίπτωση μιας ασθενούς με όγκο του φλοιού των επινεφριδίων και ακολουθεί σύντομη ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας. (**Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2010, 57(4):430-437**)

**Λέξεις κλειδιά:** Όγκοι φλοιού των επινεφριδίων, Cushing.

**Adrenocortical tumor in a 10-months-old baby**  
**A. Pavlaki, A. Kaimara-Papathanasiou, G. Dali, E. Harmandari**  
**(Ann Clin Paediatr 2010, 57(4):430-437)**

*Adrenocortical tumors (ACTs) are rare in childhood and have a poor*

<sup>1</sup>Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»

<sup>2</sup>Ενδοκρινολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδων «Αγλαΐα Κυριακού»

*prognosis when malignant. Genetic predisposition to cancer (p53 mutations) and specific genetic syndromes (Beckwith-Wiedemann syndrome) have been associated with increased predisposition to ACTs in childhood. Most affected children are young girls with symptoms and signs of virilization or Cushing syndrome. The concentrations of urinary 17-ketosteroids and plasma dehydroepiandrosterone sulfate are abnormal in approximately 90% of the cases. The most characteristic imaging findings consist of a large, well-defined suprarenal tumor containing calcifications, with a thin capsule and central necrosis or hemorrhage. The pathologic classification of childhood ACTs and their differentiation between adenomas and carcinomas might be difficult. Surgical removal of the tumor represents the single most important procedure that might lead to successful treatment. The role of chemotherapy has not been established, although occasional tumors are responsive to mitotane or cisplatin-containing regimens. In view of the heterogeneity and rarity of these tumors, prognostic factors have been difficult to establish in childhood ACTs. In general, patients with incomplete resection of the tumor or metastatic disease at diagnosis have a poor prognosis, while in patients with localized and completely resected tumors, the prognosis depends primarily on the size of the tumors. In this article, we present the case of a young girl diagnosed with adrenocortical carcinoma and we review the recent literature on this topic.*

**Key words:** Adrenocortical tumors, Cushing.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι φλοιοεπινεφριδιακοί όγκοι μπορεί να εμφανισθούν σε οποιαδήποτε ηλικία, ωστόσο η μέγιστη συχνότητά τους παρατηρείται στην πρώτη 5ετία καθώς και στην 4η με 5η δεκαετία της ζωής<sup>1-5</sup>. Οι φλοιοεπινεφριδιακοί όγκοι της παιδικής ηλικίας είναι σπάνιοι, και η ετήσια συχνότητά τους παγκοσμίως είναι 0,34 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο παιδιών ηλικίας μικρότερης των 15 ετών<sup>1-6</sup>. Στις Η.Π.Α., επιδημιολογικά δεδομένα του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου δείχνουν ότι οι όγκοι αυτοί αντιπροσωπεύουν περίπου το 0,2% όλων των κακοηθειών της παιδικής ηλικίας<sup>7</sup>. Στην νότια Βραζιλία η συχνότητά τους είναι υψηλότερη και φθάνει τις 4,2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο παιδιών ηλικίας μικρότερης των 15 ετών, με σαφή υπεροχή σε κορίτσια ηλικίας 0-4 ετών<sup>3</sup>.

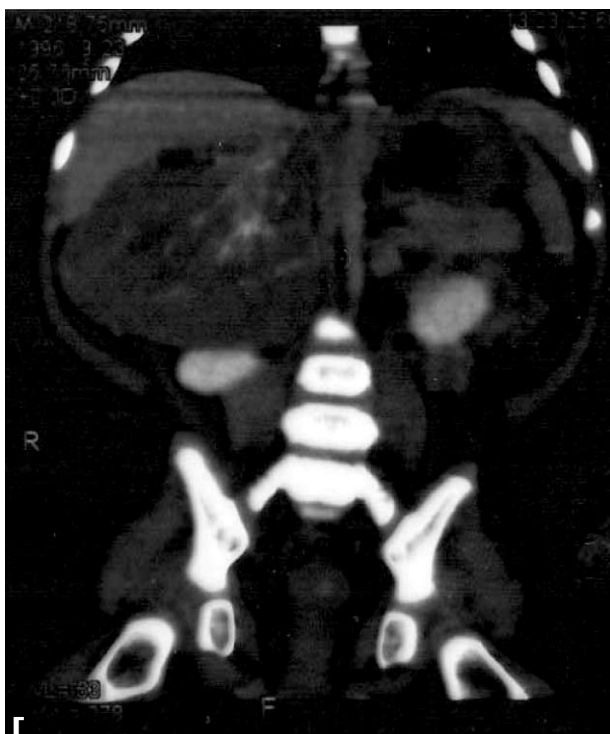
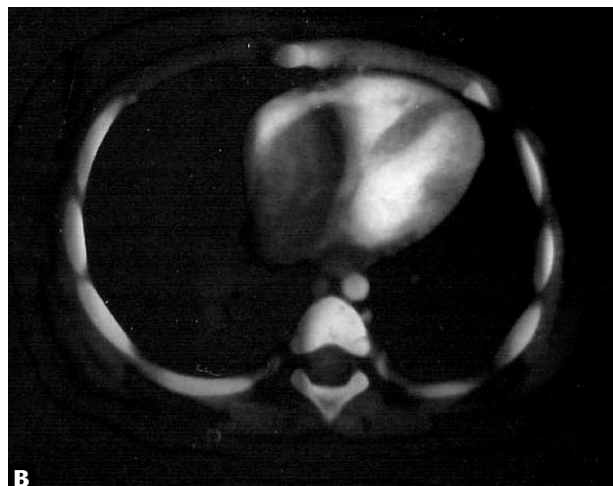
## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Θήλυ βρέφος, ηλικίας 10 μηνών προσήλθε στα

ιατρεία λόγω εμφάνισης έντονης ακμής προσώπου και τρίχωσης εφηβαίου από τρίμηνο. Το ιστορικό ήταν αρνητικό για σπασμούς, κεφαλαλγίες, ναυτίες και εμέτους, καθώς επίσης και για συστηματική ή τοπική χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν ανδρογόνα. Η ασθενής γεννήθηκε μετά από τελειόμνηνη κύηση 40 εβδομάδων, με καισαρική τομή λόγω μη προόδου του τοκετού, και με βάρος γεννήσεως 2.850g (25η Ε.Θ.). Η περιγεννητική και νεογνική περίοδος ήταν ελεύθερες νόσου. Ήταν το πρώτο παιδί της οικογένειας και οι γονείς δεν είχαν συγγενική σχέση μεταξύ τους. Ο πατέρας πάσχει από αιμορροφιλία Α, ενώ ένας μακρινός εξάδελφος νόσησε από λευχαιμία στην παιδική ηλικία αλλά θεραπεύθηκε πλήρως.

Κατά την αντικειμενική εξέταση, η ασθενής είχε μήκος σώματος 75,5cm (75-90η Ε.Θ.), βάρος σώματος 10,7kg (90-97η Ε.Θ.) και περίμετρο κεφαλής 43,8cm (25-50η Ε.Θ.). Τοποθέτηση των σωματομετρικών παραμέτρων στις καμπύλες αύξησης, έδειξε επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης μετά την ηλικία των 3 μηνών. Η ασθενής εμφάνιζε τρίχωση του εφηβαίου σταδίου 3 κατά Tanner και τρίχωση μασχαλών σταδίου 2 κατά Tanner, ενώ δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη των μαστών (στάδιο 1 κατά Tanner). Επίσης, παρατηρήθηκε πληθωρικό προσωπίο, έντονη ακμή, δέρμα ερυθροιώδες στην κοιλιά, το περίνεο και τα κάτω άκρα, εκσεσημασμένη κλειτοριδομεγαλία με φυσιολογική είσοδο κόλπου, και υψηλή αρτηριακή πίεση (114/78mmHg). Η οστική ηλικία ήταν 18 μηνών σε χρονολογική ηλικία 10 μηνών.

Ο ενδοκρινολογικός έλεγχος έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις τεστοστερόνης [10,600ng/dL, φυσιολογικές τιμές (φ.τ.) 2-5ng/dL], ανδροστενεδιόνης (86,06ng/mL, φ.τ. 0,05-0,25ng/mL), δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) (65ng/mL, φ.τ. 0,1-0,5ng/mL), 17-υδροξυπρογεστερόνης (16,4ng/mL, φ.τ. 0,25-1,55ng/mL), οιστραδιόλης (101pg/mL, φ.τ. 0-10pg/mL) και κορτιζόλης (38,1μg/dL, φ.τ. 6,2-19,4μg/dL), και κατεσταλμένες συγκεντρώσεις φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) (1,27pg/mL, φ.τ. 9-52pg/mL). Οι συγκεντρώσεις ρενίνης και αλδοστερόνης ήταν φυσιολογικές, καθώς και η β-χοριακή γοναδοτροπίνη (β-hCG<0,1 mU/mL, φ.τ.<3mU/mL) και η α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (AFP) (7,1 ng/mL, φ.τ.<15 ng/mL). Οι συγκεντρώσεις των κατεχολαμινών και των μεταβολιτών τους σε δείγμα τυχαίας ούρησης ήταν φυσιολογικές [νοραδρεναλίνη: 216μg/gr Creat (φ.τ. 19-250), ντοπαμίνη: 437μg/gr Creat (φ.τ. 96-2441), μετανεφρίνη: 76μg/gr Creat (φ.τ. 45-419), νορμετανεφρίνη: 1211μg/



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Ευρήματα αξονικής τομογραφίας στην ασθενή. Μεγάλη υπερνεφρική μάζα δεξιά, διαστάσεων 7,9x6,1x8cm **(Α)**, με επέκταση στην κάτω κοίλη φλέβα και το δεξιό κόλπο της καρδιάς **(Β)** και διείσδυση διαμέσου της τριγλώχινας βαλβίδας. Οι διαστάσεις της μάζας εντός του δεξιού κόλπου ήταν 4,8x2,5cm. Ο δεξιός νεφρός εμφανίστηκε διπλημένος και απωθημένος προς τα κάτω **(Γ)**, ενώ υπήρξε υποψία διήθησης και της κάτω επιφάνειας του ήπατος, καθώς επίσης και υποψία διπλημένου λεμφαδένα στη δεξιά πύλη του πνεύμονα.

gr Creat (φ.τ. 527-2730), VMA: 16,4mg/gr Creat (φ.τ. 6,1-20), HVA: 22,1mg/gr Creat (φ.τ. 11,2-33)]. Η ελεύθερη κορτιζόλη σε συλλογή ούρων 24-ωρου ήταν φυσιολογική (133μg/24-ωρο, φ.τ. 55,5-286μg/24h).

Στη συνέχεια έγινε απεικονιστικός έλεγχος με υπερηχογράφημα άνω-κάτω κοιλίας, τα ευρήματα του οποίου επιβεβαιώθηκαν με αξονική τομογραφία θώρακος και άνω-κάτω κοιλίας μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού. Η αξονική τομογραφία ανέδειξε μεγάλη υπερνεφρική μάζα δεξιά, διαστάσεων 7,9x6,1x8cm (Εικόνα 1Α) με επέκταση στην κάτω κοίλη φλέβα και το δεξιό κόλπο

της καρδιάς (Εικόνα 1Β), και διείσδυση διαμέσου της τριγλώχινας βαλβίδας. Οι διαστάσεις της μάζας μέσα στο δεξιό κόλπο ήταν 4,8x2,5cm. Ο δεξιός νεφρός εμφανίστηκε διπλημένος και απωθημένος προς τα κάτω (Εικόνα 1Γ), ενώ υπήρξε υποψία διήθησης και της κάτω επιφάνειας του ήπατος, καθώς επίσης και υποψία διπλημένου λεμφαδένα στη δεξιά πύλη του πνεύμονα. Δεν αναδείχθηκαν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τα ευρήματα αυτά του ενδοκρινολογικού και απεικονιστικού ελέγχου ήταν ενδεικτικά φλοιοεπινεφριδιακού όγκου.

Ακολούθησε ανοικτή χειρουργική επέμβαση κατά την οποία διενεργήθηκε δεξιά νεφρεκτομή και

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΩΝ ΟΓΚΩΝ\*

Κλινικές εκδηλώσεις	Ποσοστό (%)
• Τρίχωση εφηβαίου	91
• Υπερτροφία	
- Κλειτορίδας	62
- Πέους	22
• Ακμή	72
• Υπέρταση	55
• Βράγχος φωνής	55
• Υπέρταση	55
• Τρίχωση προσώπου	50
• Πληθωρικό προσωπείο	48
• Ψηλαφητός όγκος	48
• Αύξηση βάρους σώματος	38
• Υπερτρίχωση	36
• Πανσελαιοειδές προσωπείο	33
• Επιτάχυνση ρυθμού αύξησης	29
• Κεντρική κατανομή λίπους	24
• "Buffalo hump" αυχένα	19
• Σπασμοί	12

\*Τροποποίηση από τη βιβλιογραφική αναφορά 4.

επινεφριδεκτομή, με πλήρη αφαίρεση του όγκου μακροσκοπικά (διαστάσεις όγκου: 12,0 x 9,0 x 8,0cm, βάρος όγκου: 307,6g) και χωρίς διασπορά, καθώς επίσης και καρδιακό bypass για την αφαίρεση του ενδοκαρδιακού τμήματος του όγκου. Προεγχειρητικά και διεγχειρητικά η ασθενής καλύφθηκε με υδροκορτιζόνη ενδοφλέβια σε δόση 2mg/kg ανά 6 ώρες για την αποφυγή Αδισσόνιας κρίσης. Η δόση της υδροκορτιζόνης σταδιακά μειώθηκε τις επόμενες μέρες σε 1mg/kg ανά 6 ώρες και διακόπηκε την 4η μετεγχειρητική ημέρα.

Η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε τη διάγνωση φλοιοεπινεφριδιακού καρκινώματος σταδίου IIIB, το οποίο επεκτεινόταν στην κάτω κοίλη φλέβα και το δεξιό καρδιακό κόλπο. Μικροσκοπικά τα όρια της χειρουργικής εκτομής δεν ήταν ελεύθερα. Η πρόγνωση χαρακτηρίστηκε εξαιρετικά πτωχή, καθώς το καρκίνωμα ήταν υψηλής επιθετικότητας και με μεγάλη πιθανότητα υποτροπής. Ο γενετικός έλεγχος έδειξε ότι η ασθενής έφερε ετερόζυγη μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 (c.375+1G>A), η οποία ήταν μετάλλαξη de novo καθώς κανένας από τους δύο γονείς δεν ήταν θετικός ως προς αυτήν. Ο γενετικός έλεγχος για σύνδρο-

μο Beckwith-Wiedemann ήταν αρνητικός. Λόγω της έλλειψης επαρκών στοιχείων για την αποτελεσματικότητα της μετεγχειρητικής θεραπείας με μιτοτάνη σε τόσο μικρή ηλικία, καθώς επίσης και της μεγάλης τοξικότητας του φαρμάκου, ύστερα από έγγραφη πληροφορημένη συγκατάθεση των γονέων αποφασίσθηκε να μη δοθεί μετεγχειρητική χημειοθεραπευτική αγωγή.

Η μετεγχειρητική πορεία της ασθενούς ήταν ελεύθερη επιπλοκών. Την 3η μετεγχειρητική ημέρα αποκαταστάθηκε ο βιορυθμός έκκρισης της κορτιζόλης καθώς και οι μεταβολίτες των στεροειδών των ούρων, με εξαίρεση την ανδροστενεντιόλη (160 μg/24h, φ.τ. < 80 μg/24h). Την 3η μετεγχειρητική εβδομάδα η μαγνητική τομογραφία θώρακος και άνω-κάτω κοιλίας δεν ανέδειξε υπολειμματική νόσο, ούτε άλλα ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα. Την 4η μετεγχειρητική εβδομάδα ο ενδοκρινολογικός έλεγχος (τεστοστερόνη, ανδροστενενδιόνη, θειϊκή DHEA (DHEAS), 17-υδροξυπρογεστερόνη, κορτιζόλη, ACTH) ήταν σε φυσιολογικά για την ηλικία επίπεδα.

Έκτοτε, η ασθενής τέθηκε σε τακτική ενδοκρινολογική παρακολούθηση με μέτρηση των συγκεντρώσεων των επινεφριδιακών ορμονών ανά 3-4 εβδομάδες και απεικονιστικό έλεγχο ανά 3 μήνες και παραμένει ελεύθερη νόσου 10 μήνες μετά το χειρουργείο.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι όγκοι του φλοιού των επινεφριδίων στο 90% των περιπτώσεων είναι λειτουργικοί, και εκδηλώνονται κλινικά με συμπτώματα και σημεία αυξημένης παραγωγής ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων, ενώ στο 10% των περιπτώσεων είναι μη λειτουργικοί, και εκδηλώνονται κλινικά ως ψηλαφητές μάζες. Οι λειτουργικοί όγκοι με τα συνοδά κλασικά ενδοκρινολογικά σύνδρομα αρρενοποίησης, Cushing, Conn και θηλεοποίησης αποτελούν την πιο συχνή εκδήλωση στην πρώτη παιδική ηλικία. Αν και οι κλινικές εκδηλώσεις ενός ενδοκρινικού συνδρόμου μπορεί να υπερισχύουν, οι όγκοι αυτοί συνήθως εκδηλώνονται κλινικά με συμπτώματα και σημεία υπερέκκρισης πολλών ορμονών<sup>3-5</sup>.

Τα κλινικά σημεία αρρενοποίησης, όπως η τρίχωση του εφηβαίου, η υπερτροφία της κλειτορίδας ή του πέους, η ακμή και η επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης, αποτελούν την πιο συχνή εκδήλωση φλοιοεπινεφριδιακών όγκων και παρατηρούνται σε ποσοστό 80-90% των περιπτώσεων<sup>3-5</sup> (Πίνακας 1). Η υπερέκκριση ανδρογόνων στο 50% των

περιπτώσεων δεν συνοδεύεται από υπερέκκριση άλλων ορμονών, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις συνοδεύεται από υπερέκκριση και άλλων ορμονών, και κυρίως κορτιζόλης. Το σύνδρομο Cushing παρατηρείται συνήθως στο 33% των ασθενών, αλλά μόνον το 8% αυτών παρουσιάζουν μεμονωμένη υπερκορτιζολαιμία. Το σύνδρομο Conn ή πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός είναι πιο συχνό σε αμφοτερόπλευρη υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων. Αδενώματα ή καρκινώματα που παράγουν αλδοστερόνη είναι σπάνια σε παιδιά και εκδηλώνονται κλινικά με υπέρταση, σπασμούς ή/και υπερτασική εγκεφαλοπάθεια. Η θηλεοποίηση αποτελεί επίσης σπάνια εκδήλωση και εμφανίζεται σε ποσοστό 2,2% των περιπτώσεων. Η πιο συχνή εκδήλωσή της είναι η γυναικομαστία<sup>3-5</sup>.

Σε πολλές περιπτώσεις, η επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης των παιδιών αυτών σε συνδυασμό με την καλή γενική τους κατάσταση αποτρέπουν τον κλινικό γιατρό από την πιθανότητα της κακοήθειας. Για το λόγο αυτό, και για να αποφευχθεί η καθυστέρηση στη διάγνωση, κάθε παιδί με πρώιμη τρίχωση του εφηβαίου, ιδιαίτερα όταν είναι ηλικίας μικρότερης των 5 χρόνων, θα πρέπει να παραπέμπεται σε Παιδιάτρο Ενδοκρινολόγο για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση. Επιπλέον, η παρουσία ακμής σε βρέφος θα πρέπει να θεωρείται παθολογική όγκου του φλοιού των επινεφριδίων<sup>8</sup>. Επίσης, δεδομένου ότι το σύνδρομο Cushing είναι σπάνιο στα παιδιά, θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό φλοιοεπινεφριδιακού όγκου σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 10 ετών<sup>9,10</sup>.

Οι όγκοι του φλοιού των επινεφριδίων της παιδικής ηλικίας αποτελούν συχνά την πρώτη ένδειξη οικογενούς προδιάθεσης σε καρκίνο. Προδιαθεσικοί γενετικοί παράγοντες έχουν ανευρεθεί σε περίπου 50% των παιδιών με φλοιοεπινεφριδιακούς όγκους. Δύο γενετικά σύνδρομα που συσχετίζονται στενά με την πάθηση αυτή είναι το σύνδρομο Li-Fraumeni και το σύνδρομο Beckwith-Wiedeman. Σε οικογένειες με σύνδρομο Li-Fraumeni η συχνότητα φλοιοεπινεφριδιακών όγκων είναι 100 φορές υψηλότερη από ότι στον γενικό πληθυσμό<sup>11</sup>.

Το σύνδρομο Li-Fraumeni αποτελεί σπάνια νόσο που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη ποικίλων όγκων, όπως σάρκωμα, καρκίνο του μαστού, όγκους του εγκεφάλου, φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνο, λευχαιμία και οστεοσάρκωμα. Η μοριακή βάση του συνδρόμου αυτού έχει αποδοθεί σε γαμετικές μεταλλάξεις του γονιδίου TP53, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p53, έναν μεταγραφικό

παράγοντα που παίζει σημαντικό ρόλο στο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, απόπτωση και γενωμική σταθερότητα<sup>12</sup>. Η πρωτεΐνη p53, είναι πρωτεΐνη 393 αμινοξέων, η οποία ενεργοποιείται από ποικίλλα στρεσογόνα ερεθίσματα που μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή της αντιγραφής του DNA και της κυτταρικής διαίρεσης. Τα στρεσογόνα αυτά ερεθίσματα μεταφέρονται στην πρωτεΐνη p53 με μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις και οδηγούν σε ενεργοποίησή της και στη συνέχεια σε αναστολή του κυτταρικού κύκλου, γήρανση και απόπτωση. Μεταλλάξεις του γονιδίου TP53 προκαλούν απενεργοποίηση αυτού του μονοπατιού μεταγωγής σήματος, με αποτέλεσμα την αδυναμία επιδιόρθωσης του DNA και τη γενετική προδιάθεση σε καρκίνο<sup>13</sup>.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση των όγκων του φλοιού των επινεφριδίων στηρίζεται τόσο σε ενδοκρινολογικό όσο και σε απεικονιστικό έλεγχο. Η παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων κορτιζόλης και ανδρογόνων στο πλάσμα αποτελεί ισχυρή ένδειξη για τη διάγνωση της νόσου.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις που συνιστώνται σε ασθενείς με πιθανό όγκο του φλοιού των επινεφριδίων περιλαμβάνουν:

- 1) προσδιορισμό των 17-κετοστεροειδών (17-KS), 17-υδροξυστεροειδών και ελεύθερης κορτιζόλης σε ούρα 24-ωρου, και
- 2) προσδιορισμό της κορτιζόλης, ACTH, αλδοστερόνης, ρενίνης, τεστοστερόνης, ανδροστενεδιόνης, DHEA, DHEAS, οιστραδιόλης, 17-υδροξυπρογεστερόνης και άλλων πρόδρομων μορφών των στεροειδών ορμονών στο πλάσμα.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι συγκεντρώσεις των 17-KS σε ούρα 24-ωρου και της DHEAS στο πλάσμα είναι αυξημένες στο 98% και 90% των ασθενών, αντίστοιχα, και επομένως αποτελούν τους πιο ευαίσθητους δείκτες για τη διάγνωση της νόσου<sup>3-5</sup>. Οι εξετάσεις αυτές αποτελούν επίσης χρήσιμους δείκτες για την έγκαιρη διάγνωση υποτροπής της νόσου κατά τη διάρκεια της μετεχειρητικής παρακολούθησης του ασθενούς<sup>3-5</sup>.

Ο απεικονιστικός έλεγχος περιλαμβάνει υπερηχογράφημα κοιλίας, το οποίο θα πρέπει να ακολουθείται από αξονική ή μαγνητική τομογραφία, δεδομένου ότι σε ποσοστό μέχρι και 11% των περιπτώσεων ο υπερηχογραφικός έλεγχος μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικός. Τυπικά ευρήματα κατά τον ακτινολογικό έλεγχο περιλαμβάνουν έναν μεγάλο, καλά περιγεγραμμένο υπερνεφρικό όγκο με

λεπτή κάψα, αποπιτανώσεις και κεντρική νέκρωση ή αιμορραγία. Το FDG-PET (fluorodeoxyglucose positron emission tomography) scan μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην επιβεβαίωση της διάγνωσης, καθώς και στην εντόπιση μεταστάσεων, με αποτέλεσμα την ακριβέστερη σταδιοποίηση της νόσου<sup>3-5,14</sup>.

### ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η σταδιοποίηση της νόσου κατά τη διάγνωση είναι πολύ σημαντική τόσο για την αντιμετώπιση, όσο και για την πρόγνωση. Το μικρό μέγεθος του όγκου (<5cm) συνοδεύεται από καλύτερο χειρουργικό αποτέλεσμα, και η πλήρης χειρουργική εξαίρεση είναι η μόνη θεραπευτική αντιμετώπιση που μπορεί να οδηγήσει σε ίαση σε καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων<sup>15</sup>. Γενικά, η νόσος ταξινομείται σε εντοπισμένη, επιχώρια και μεταστατική. Τα περισσότερα παιδιά (75%) παρουσιάζονται με εντοπισμένη νόσο, είτε σταδίου I (<5cm ή  $\leq 200$ gr με πλήρη εξαίρεση του όγκου) είτε σταδίου II (>5cm ή >200gr με πλήρη εξαίρεση του όγκου). Σε ένα μικρότερο ποσοστό (10%) παρουσιάζονται με επιχώρια διήθηση παρακείμενων οργάνων, όπως λεμφαδένων, νεφρού και κάτω κοίλης φλέβας ή έχουν υπολειπόμενο όγκο μετά τη χειρουργική εξαίρεση (στάδιο III). Ένα άλλο μικρό ποσοστό παιδιών (15%) παρουσιάζεται με αιματογενείς μεταστάσεις στους πνεύμονες ή/και το ήπαρ (στάδιο IV)<sup>15</sup>.

Οι όγκοι του φλοιού των επινεφριδίων είναι επιθηλιακοί όγκοι και ταξινομούνται σε αδενώματα, που απαρτίζουν το 1/3 του συνόλου των όγκων αυτών και σε καρκινώματα, που αντιστοιχούν στο υπόλοιπο 2/3 των περιπτώσεων. Η ιστοπαθολογική ταξινόμηση των όγκων του φλοιού των επινεφριδίων σε αδενώματα ή καρκινώματα στην παιδική ηλικία είναι ιδιαίτερα δύσκολη και γίνεται με βάση τα τροποποιημένα κριτήρια Weiss, τα οποία αξιολογούν τον αριθμό μιτώσεων, άτυπες μιτώσεις, νέκρωση, διήθηση φλεβών ή διήθηση της κάψας του όγκου για να προβλέψουν την πιθανότητα κακοήθειας. Με βάση τα κριτήρια αυτά οι φλοιοεπινεφριδιακοί όγκοι ταξινομούνται σε αδενώματα και σε υψηλής ή χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα<sup>3-5,16</sup>. Επίσης, ανοσοϊστοχημικές ιδιότητες του όγκου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθορίσουν την πιθανότητα κακοήθειας. Η αυξημένη έκφραση του αντιγόνου Ki67 και του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-II (IGF-II) μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αδενωμάτων και καρκινωμάτων<sup>17,18</sup>.

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η πλήρης χειρουργική εξαίρεση του όγκου και των επιχώριων λεμφαδένων αποτελεί την πιο σημαντική παρέμβαση για την επιτυχή θεραπεία των όγκων του φλοιού των επινεφριδίων. Λόγω της ευθρυπτότητας των όγκων, μπορεί να παρατηρηθεί ρήξη ή/και διασπορά κατά τη χειρουργική επέμβαση. Η χειρουργική εξαίρεση συνιστάται επίσης σε περίπτωση υποτροπής ή μετάστασης<sup>3-5</sup>. Η διήθηση της κάτω κοίλης φλέβας καθιστά την πλήρη χειρουργική εξαίρεση δύσκολη σε πολλές περιπτώσεις, αν και επιτυχής πλήρης χειρουργική αφαίρεση του όγκου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υπόκεινται σε καρδιοπνευμονικό bypass<sup>19</sup>. Η χειρουργική επέμβαση απαιτεί προσεκτικό και ακριβή περιεχειρητικό προγραμματισμό. Κάθε ασθενής με λειτουργικό όγκο θα πρέπει να θεωρείται ότι παρουσιάζει καταστολή του ετερόπλευρου υγιούς επινεφριδίου και επομένως είναι απαραίτητη η περιεχειρητική χορήγηση υδροκορτιζόνης. Είναι επίσης απαραίτητο να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών του πλάσματος, την αρτηριακή πίεση, το χειρουργικό τραύμα και την αποφυγή λομώξεων<sup>3-5</sup>.

Η χημειοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί για να θεραπεύσει μεταστατικούς όγκους καθώς και σε περιπτώσεις μεγάλων ανεχειρήπτων όγκων, μερικής αφαίρεσης ή τοπικής επανεμφάνισης. Η μιτοτάνη [1,1-dichloro-2-(0-chlorophenyl)-2-(p-chlorophenyl)-ethane, ή ο,p'-DDD], η οποία είναι ουσία ισομερής του εντομοκτόνου DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane), αναστέλλει τη σύνθεση των ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων και προκαλεί καταστροφή του φλοιού των επινεφριδίων. Η μιτοτάνη έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε ενήλικες, αλλά η αποτελεσματικότητά της στα παιδιά δεν είναι επιβεβαιωμένη. Μεγάλες ερευνητικές μελέτες έδειξαν μερική και παροδική απάντηση στη θεραπεία με μιτοτάνη, ενώ ακόμη και σε περιπτώσεις που υπήρχε ανταπόκριση στη θεραπεία δεν παρατηρήθηκε αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Η μιτοτάνη συνοδεύεται από σημαντικές γαστρεντερικές και νευρολογικές ανεπιθύμητες δράσεις. Επίσης, προκαλεί καταστολή της στεροειδογένεσης, με αποτέλεσμα οι μετρήσεις των ορμονών στο πλάσμα και στα ούρα να μην μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά την παρακολούθηση του ασθενούς ως δείκτες διάγνωσης υποτροπής της νόσου, ενώ παράλληλα απαιτούνται υψηλότερες δόσεις γλυκοκορτικοειδών και αλατοκορτικοειδών για να αποφευχθεί η πιθανότητα επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Η χορήγηση

μιτοτάνης για τη θεραπεία των όγκων του φλοιού των επινεφριδίων θα πρέπει να είναι εξατομικευμένα και πολλές φορές σε συνδυασμό με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα<sup>3-5</sup>.

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Λόγω της ετερογένειας και σπανιότητας των όγκων του φλοιού των επινεφριδίων, είναι δύσκολο να προσδιορίσει κανείς σαφείς προγνωστικούς δείκτες. Ευνοϊκή θεωρείται η πρόγνωση σε όγκους σταδίου Ι, όταν παρατηρούνται κλινικές εκδηλώσεις αρρενοποίησης χωρίς άλλη συνοδό σημειολογία και σε παιδιά ηλικίας <4 ετών. Αντίθετα, δυσμενής είναι η πρόγνωση σε περιπτώσεις ατελούς χειρουργικής εξαίρεσης, ρήξης της κάψας του όγκου κατά τη χειρουργική επέμβαση και παρουσίας ενδοφλέβιων θρόμβων<sup>3-5,20</sup>. Η παρουσία μεταστάσεων κατά τη διάγνωση συνοδεύεται επίσης από πτωχή πρόγνωση. Σε ασθενείς χωρίς μεταστατική νόσο, διάφορες κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι έχουν δυσμενή επίπτωση στην έκβαση της νόσου. Αυτές περιλαμβάνουν:

- i) ηλικία ασθενούς μεγαλύτερη των 3,5 ετών,
- ii) χρονικό διάστημα μεταξύ των πρώτων συμπτωμάτων και της διάγνωσης της νόσου μεγαλύτερο των 6 μηνών,
- iii) έκκριση των 17-KS στα ούρα σε συγκεντρώσεις  $\geq 4\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$ ,
- iv) όγκο του φλοιοεπινεφριδιακού όγκου  $\geq 200\text{cm}^3$  και
- v) βάρος του φλοιοεπινεφριδιακού όγκου  $\geq 80\text{gr}$ .

Το μέγεθος του όγκου συσχετίζεται στενά με καθυστέρηση στη διάγνωση καθώς και με μεγαλύτερη ηλικία, υποδηλώνοντας ότι ασθενείς στους οποίους καθυστερεί η διάγνωση περισσότερο από 6 μήνες από την πρώτη εκδήλωση της νόσου ή/και ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 3,5 ετών έχουν συνήθως μεγαλύτερους όγκους. Το μέγεθος του όγκου είναι η μόνη παράμετρος που συσχετίζεται στενά με επιβίωση ελεύθερη νόσου<sup>20</sup>.

Συμπερασματικά, οι φλοιοεπινεφριδιακοί όγκοι αποτελούν σπάνια αίτια υπερπαραγωγής ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων, και κυρίως ανδρογόνων και κορτιζόλης. Η συχνότητά τους αυξάνεται σημαντικά σε γενετικές παθήσεις που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της μεταγωγής του σήματος ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση της νόσου. Συνιστάται η άμεση διερεύνηση βρεφών και παιδιών με συμπτώματα και σημεία υπερπαραγωγής φλοιοεπινεφριδια-

κών ορμονών, όπως αρρενοποίησης, συνδρόμου Cushing, συνδρόμου Conn και θηλοποίησης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Young JL Jr, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58(2):598-602.
2. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993; 72(11):3145-55.
3. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7):2027-31.
4. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, DeLacerda L, Sandrini F, Pianovsky MD, Sampaio G, Sandrini R. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33(10):1225-34.
5. Marques-Pereira R, Delacerda L, Lacerda HM, Michalkiewicz E, Sandrini F, Sandrini R. Childhood adrenocortical tumours: a review. *Hered Cancer Clin Pract* 2006; 4(2):81-9.
6. Stiller CA. International variations in the incidence of childhood carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(4):305-10.
7. Bernstein L, Gurney J. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. Bethesda, MD. National cancer Institute, SEER Program 1999; 139-147.
8. Stewart DR, Jones PH, Jolleys A. Carcinoma of the adrenal gland in children. *J Pediatr Surg* 1974; 9(1):59-67.
9. Gilbert MG, Cleveland WW. Cushing's syndrome in infancy. *Pediatrics*. 1970; 46(2):217-29.
10. Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(4):167-74.
11. Barlas FM, Hammer GD. The molecular genetics of adrenocortical carcinoma. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8(4):343-8.
12. Sidhu S, Gicquel C, Bambach CP, Campbell P, Magarey C, Robinson BG, Delbridge LW. Clinical and molecular aspects of adrenocortical tumorigenesis. *ANZ J Surg* 2003; 73(9):727-38.
13. Malkin D. The role of p53 in human cancer. *J Neurooncol*. 2001; 51(3):231-43.
14. Kreissig R, Amthauer H, Krude H, Steinmueller P, Stroszczyński C, Hosten N, Grueters A, Felix R. The use

- of FDG-PET and CT for the staging of adrenocortical carcinoma in children. *Pediatr Radiol* 2000; 30(5):306.
15. *Teinturier C, Pauchard MS, Brugières L, Landais P, Chaussain JL, Bougnères PF.* Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(2):106-11.
16. *Lau SK, Weiss LM.* The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol* 2009; 40(6):757-68.
17. *Slater EP, Diehl SM, Langer P, Samans B, Ramaswamy A, Zielke A, Bartsch DK.* Analysis by cDNA microarrays of gene expression patterns of human adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(4):587-98.
18. *Soon PS, Gill AJ, Benn DE, Clarkson A, Robinson BG, McDonald KL, Sidhu SB.* Microarray gene expression and immunohistochemistry analyses of adrenocortical tumors identify IGF2 and Ki-67 as useful in differentiating carcinomas from adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(2):573-83.
19. *Godine LB, Berdon WE, Brasch RC, Leonidas JC.* Adrenocortical carcinoma with extension into inferior vena cava and right atrium: report of 3 cases in children. *Pediatr Radiol* 1990; 20(3):166-8 (Discussion 169).
20. *Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, Marques R, Pianovski MA, Lacerda L, Cristofani LM, Jenkins J, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC.* Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22(5):838-45.