

Дифференциальный диагноз и тактика ведения пациентов с двусторонними инциденталомами надпочечников

Расширенный реферат статьи Isabelle Bourdeau, Nada El Ghorayeb, Nadia Gagnon and André Lacroix. Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas // *European Journal of Endocrinology* 2018; 179: R57–R67; <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0296>

Реферат подготовлен Ю.А. Мануйловой.

В последнее десятилетие активно обсуждаются диагностика и тактика ведения пациентов с односторонними инциденталомами надпочечников. Несмотря на достаточно высокую распространенность двусторонних инциденталом (примерно 15 %), действия врача при наличии этой патологии менее изучены. Дифференциальный диагноз двусторонних инциденталом надпочечников необходимо проводить с метастатическими поражениями, первичной двусторонней макронодулярной гиперплазией надпочечников и двусторонними кортикальными аденомами. К менее частым причинам относят двусторонние феохромоцитомы, врожденную гиперплазию надпочечников, болезнь Кушинга или АКГГ-секретирующую эктопию с вторичной двусторонней гиперплазией надпочечников, аденокортикальный рак, миелолипомы, инфекционные заболевания или кровоизлияния в надпочечники. Обследование при наличии двусторонних инциденталом включает, так же как и в случае односторонних, исключение гормональной гиперсекреции, однако помимо этого требуется исключение врожденной гиперплазии надпочечников и надпочечниковой недостаточности. В этом обзоре будут подробно обсуждены принципы дифференциальной диагностики и ведения пациентов с двусторонними инциденталомами надпочечников.

Введение

Инциденталомой надпочечников (ИН) является образование более 1 см в диаметре, случайно выявленное при проведении визуализирующего метода исследования (при отсутствии данных о возможной патологии надпочечников) [1]. Изменения надпочечников, выявленные при плановом обследовании у пациентов с раком или наследственными синдромами, не относятся к этому определению. Усовершенствование визуализирующих технологий увеличило распространенность ИН (по данным радиологических исследований) до 4,4 %, что сопоставимо с данными аутопсии (1–8,7 %) [1–5]. Отмечена большая встречаемость ИН среди пациентов с ожирением, диабе-

том и гипертензией [6], выявлена прямая корреляция с возрастом: 7–10 % среди людей старше 70 лет [7–9]. Хотя большинство ИН являются односторонними процессами, доля двусторонних инциденталом составляет 15 % случаев [10, 11]. Таким образом, распространенность двусторонних ИН может оцениваться как 0,3–0,6 % в общей популяции.

Подход к ведению пациентов с односторонними ИН активно обсуждается в течение последних 20 лет [1, 9, 12–14], однако двусторонним инциденталомам не было уделено должного внимания. В этой статье рассматриваются вопросы этиологии, необходимого обследования и тактики ведения взрослых пациентов с двусторонними ИН.

Этиология

Данные о частоте односторонних и двусторонних ИН варьируют в зависимости от источника: эндокринологические центры или гистологические образцы, полученные при хирургических вмешательствах по поводу ошибочной диагностики аденокортикального рака или гормонально-активного образования. Недавний метаанализ продемонстрировал, что частота этих образований в реальности ниже и составляет 0,6–1,4 % для аденокортикальных карцином и 0,2–2,2 % для метастатических поражений среди пациентов, обратившихся к эндокринологам; доброкачественные гормонально-неактивные образования представлены более чем в 80–85 % ИН [11, 15].

Этиология двусторонних ИН суммирована в **таблице**.

Этиология двусторонних ИН отличалась от таковой у пациентов с односторонними ИН; в двух исследованиях, включивших 887 и 202 пациента, было показано, что наиболее частыми причинами двусторонних ИН были метастазы, первичная двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников (ДМНГН) (**рис. 1А**) и двусторонние аденомы [16, 17]. Другие случаи билатеральных ИН включали двусторонние феохромоцитомы (**рис. 2**), врожденную гиперплазию надпочечников (ВГН), болезнь Кушинга или эктопическую секрецию АКТГ с вторичной двусторонней гиперплазией [17–20] (**таблица**).

Метастатическое поражение надпочечников или злокачественные образования

В исследовании, включившем 208 пациентов с ИН (172 одно-

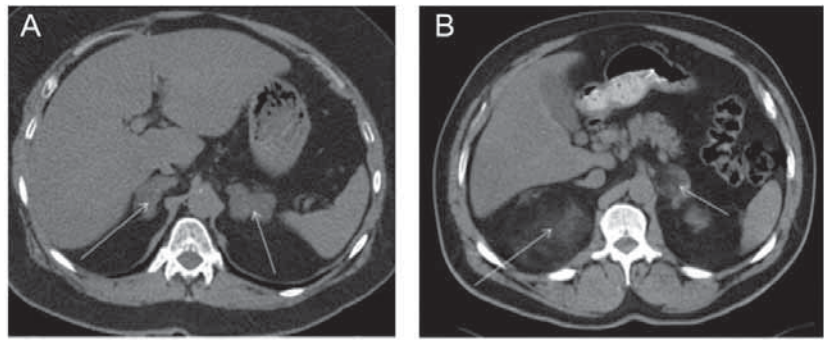


Рис. 1. КТ-изображение двустороннего поражения надпочечников: (А) двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников; (В) двусторонние надпочечниковые миелолипомы (справа 10,7 × 9,5 см и слева 3,9 × 4,3 см) демонстрируют классические признаки миелолипомы с хорошо определяемым жировым перерождением в пораженных участках. Стрелочками указаны надпочечники

сторонних и 36 двусторонних), 19 пациентов (9 %) имели метастатическое поражение надпочечников, и среди них двусторонние поражения определялись у 10 человек [21]. К первичным ракам, сопровождавшимся метастазами в надпочечники, относились рак почек, бронхогенная карцинома, раки толстой кишки, желудка и молочной железы [21]. Двусторонние метастазы в над-

почечники также были описаны при меланоме, раке щитовидной железы, саркоматоидной гепатоцеллюлярной карциноме и раке мочевого пузыря.

Для пациентов со злокачественным поражением надпочечников или высоким риском малигнизации может обсуждаться биопсия надпочечников с целью определения стадии процесса. Несмотря на то что в большинстве случаев рецидив возникает местно, у небольшой доли пациентов он может быть представлен только отдаленными односторонними или (очень редко) билатеральными метастазами в надпочечники, синхронными или метасинхронными. Чувствительность биопсии надпочечника для определения злокачественности составила 87 % и специфичность 100 % [14]. Двусторонние метастазы могут приводить к надпочечниковой недостаточности из-за неопластической инфильтрации, как, например, у пациентов с мелкоклеточным раком легкого [22].

Очень редкий случай двусторонних метастазов в надпочечники был описан у пациентов с карциномой почки. Методом лечения таких пациентов является только оперативное. Проводятся и двусторонняя адреналэктомия, и тотальная адреналэктомия с одной стороны, и частичная с противоположной стороны с целью предотвращения развития надпочечниковой недостаточности [23, 24].

Таблица. Дифференциальная диагностика наиболее частых причин двусторонних ИН

Вненадпочечниковое поражение

Поражение почек, поджелудочной железы и селезенки
Технические артефакты

Поражения надпочечников

Опухоли

Опухоли и гиперплазия надпочечников

Двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников

Аденомы

Феохромоцитомы

Адренокортикальная карцинома

Врожденная гиперплазия надпочечников

Синдром резистентности к глюкокортикоидам

АКТГ-зависимая гиперплазия

Болезнь Кушинга

Эктопированный АКТГ-синдром

Опухоли вненадпочечниковой локализации

Метастазы

Лимфома

Миелолипомы

Инфекционные процессы

Туберкулез

Гистоплазмоз

Бластомикоз

Инфильтративные процессы

Амилоидоз

Кровоизлияния в надпочечники

Другими, менее частыми неопластическими причинами двусторонних ИН являются редкие билатеральные аденокортикальные карциномы и лимфомы. Недавнее обследование 28 пациентов из Франции с лимфомой надпочечников показало распространенность билатеральных образований в 71 % [25]. Пациенты отмечали такие симптомы, как ухудшение общего самочувствия, снижение массы тела и боль в животе, что является классическими проявлениями лимфом, так же как и повышенные уровни ЛПНП, β_2 -микроглобулина, СРБ или ферритина. Интересно, что надпочечниковая недостаточность выявлялась у 8 из 11 пациентов (73 %) при наличии билатеральных лимфом [25]. Пациентам с лимфомой надпочечников не показана адреналэктомия, проводится системная химиотерапия.

Двусторонняя макронодулярная гиперплазия

надпочечников

Двусторонняя гиперплазия надпочечников (ДГН) может быть представлена макронодулярной (узлы более 1 см) или микронодулярной (узлы менее 1 см) формой. Микронодулярная форма включает первичную пигментную узловую гиперплазию надпочечников (ППУГН), которая чаще всего не связана с доминантными узлами надпочечников [26]. По этой причине ППУГН обычно не расценивается как ИН и не будет обсуждаться в этом обзоре. Также мы не будем обсуждать первичный гиперальдостеронизм, который является вторичным по отношению к двусторонней надпочечниковой гиперплазии примерно в 60 % случаев, в этом случае при КТ надпочечники могут иметь нормальную структуру и редко изучаются в рамках ИН [27].

Наличие ДГН можно предположить при наличии двусторонних ИН с недостаточным подавлением кортизола при проведении ночного теста с 1 мг дексаметазона. Секреция кортизола (а также вазопрес-

сина, серотонина, лютеинизирующего гормона / хорионического человеческого гонадотропина, ГИП, глюкагона и ангиотензина II) частично регулируется экспрессией рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCRs) [28]. Эти GPCRs приводят к активации рецепторов АКТГ посредством цАМФ/протеинкиназы А (ПКА), приводя к транскрипции факторов стероидогенеза. GPCRs были идентифицированы у 80 % пациентов с выраженным или умеренным гиперкортицизмом [28]. У половины пациентов с ДМНГН отмечалось наличие aberrантных рецепторов: стимуляция вазопрессинном и серотонином приводила к наибольшему количеству aberrантных ответов *in vivo* [29–33]. Aberrантные ответы менее часто встречались у пациентов с односторонними аденомами и манифестным гиперкортицизмом [29], возможно, из-за высокой частоты мутаций в каталитической субъединице ПКА у этих пациентов [34]. Концепция АКТГ-независимой секреции кортизола

была поставлена под сомнение после демонстрации паракринной и аутокринной продукции АКТГ в ткани ДМНГН, регулирующей выработку кортизола [35, 36].

По данным КТ, как правило, оба надпочечника увеличены в размерах и имеют множество узловых образований (рис. А1 и 3), однако также встречается и диффузное увеличение надпочечников без узлов. Описаны образования с плотностью более 10 HU [37].

При КТ-изображении с контрастным усилением узлы могут иметь значимое контрастирование. Возможно ассиметричное накопление контраста, что может привести к ошибочной диагностике одностороннего процесса. При МРТ надпочечники обычно гипоинтенсивны на T1-взвешенном изображении и гиперинтенсивны на T2-взвешенном изображении [38].

В ограниченном исследовании с использованием позитронно-эмиссионной томографии/КТ (ПЭТ/КТ) с 2-(флуорин 18)-флуоро-2-дезоксид-Д глюкозы поглощение

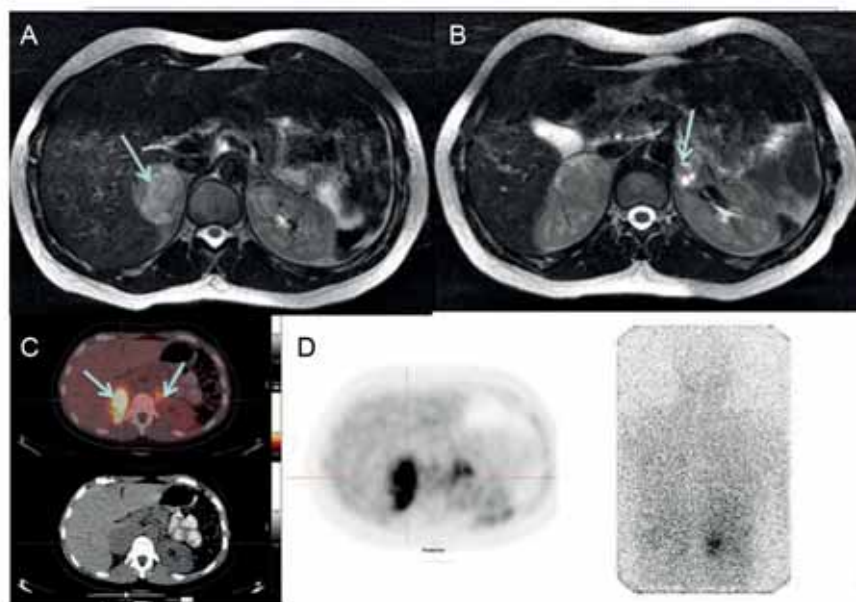


Рис. 2. Двусторонние феохромоцитомы у 28-летней женщины: (А) при МРТ выявлены образования размерами 4,7 × 4,4 см в правом надпочечнике и 2,9 × 2,9 в левом надпочечнике; (В) образования являются гипоинтенсивными на T1-взвешенном изображении, и в обоих образованиях есть участки гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенном изображении; (С) в обоих образованиях выявлено накопление FDG-PET с SUV_{max} 5,4 в правом надпочечнике и 4,6 в левом; (D) MIBG был положительным только в правом надпочечнике. Диагноз двусторонней феохромоцитомы был подтвержден гистологически после двусторонней адреналэктомии



Time (minutes)	Cortisol (nmol/L)	17(OH)P (nmol/L)
-15	650	8,3
0	596	10,0
30	1515	43,4
60	1707	49,7

Рис. 3. КТ надпочечников 69-летнего мужчины с двусторонними инциденталомиями. В левом надпочечнике имеется два узловых образования: 3×2 см и $1,6 \times 1,3$ см (11 HU), в правом узел $1,8 \times 0,8$ см. Все узлы имеют стабильный размер с 2006 по 2017 г. Не отмечалось гиперпродукции гормонов, в том числе при проведении супрессивного теста с 1 мг дексаметазона. Тест с 250 мкг козинтропина показал гиперпродукцию сывороточного кортизола и 17-гидроксипрогестерона, подтверждая диагноз двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников

макронодулярными надпочечниками при ДМГН было выше, чем в печени, с максимальным стандартным поглощением (SUVmax) > 3,1 (3,3–8,9), что обычно характерно для злокачественных образований [37, 39], хотя ДМГН является доброкачественным. Необходимо перепроверить эти данные в исследованиях на большой когорте пациентов.

Феохромоцитомы

Двусторонние феохромоцитомы чаще являются наследственными [40]. Они могут быть выявлены в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий 2А и 2В, болезни Гиппеля-Линдау, а также у пациентов с нейрофиброматозом

типа 1 [41]. Недавно у большой когорты пациентов с феохромоцитомами и параганглиомами была выявлена герминальная мутация гена, супрессирующего опухоль, МАХ (МУС-ассоциированный фактор Х) с частотой 1,12 % [42]. Среди 19 пациентов, имевших герминальные мутации МАХ, у 11 возникли билатеральные феохромоцитомы [42]. Учитывая более высокий процент наличия герминальных мутаций при двусторонних феохромоцитоме по сравнению с односторонними, следует проводить обследование для исключения генетических синдромов пациентам с двусторонними феохромоцитомами. Феохромоцитомы — гиперваскулярные образования с интенсивным накоплением контраста в артериальную фазу при КТ. При МРТ они также имеют повышенное накопление после введения гадолиния и обычно гиперинтенсивны при Т2-взвешенном изображении [43].

Врожденная гиперплазия надпочечников

У пациентов с врожденной гиперплазией надпочечников хронически повышенный уровень АКТГ приводит к опухолям надпочечников в 82 % случаев. Мутации гена 21-гидроксилазы (СУР21) у пациентов с односторонними и двусторонними ИН выявляются со сходной частотой: 16,1 % и 21,1 % соответственно [44]. Метаанализ 36 публикаций, изучавших ВГН и опухоли надпочечников, позволил предположить, что двусторонние ИН могут служить предиктором возникновения ВГН; одна треть пациентов с биохимически подтвержденной ВГН имела двусторонние ИН, и эта частота возрастала до 50 % в подгруппе пациентов с генетически подтвержденной ВГН, что намного выше, чем ожидаемая распространенность (15 % при двусторонних ИН) [45]. Узелковая гиперплазия надпочечников возникает при АКТГ-зависимом синдроме Кушинга преимущественно у пожилых пациентов с длительным стажем заболевания [46].

Другие причины двусторонних ИН

Реже причиной двусторонних поражений надпочечников являются миелолипомы (рис. 1В) — доброкачественные образования, состоящие из зрелых адипоцитов и гематопоэтической ткани. Они могут быть выявлены случайно в связи с возникновением симптомов масс-эффекта или гиперсекреции гормонов в случае наличия гормон-продуцирующего образования в другом надпочечнике. Миелолипомы имеют специфические характеристики при КТ без контрастирования: невысокая плотность 13–23 HU, макроскопическое содержание жировой ткани [47]. При МРТ жировая ткань вызывает гиперинтенсивный сигнал на Т1-взвешенном изображении, в то время как элементы костного мозга являются Т1-гипоинтенсивными, но могут иметь различную интенсивность на Т2-изображении [43]. Описано менее 40 случаев двусторонних надпочечниковых миелолипом [48]. Показаниями к оперативному лечению являются секреторная активность и размеры более 6–7 см из-за возможных болевых синдромов и кровоизлияний [48, 49].

К двустороннему увеличению надпочечников неопухоловой природы могут приводить инфекционные процессы, такие как туберкулез, гистоплазмоз и бластомикоз. Надпочечники наиболее часто поражаются при диссеминированном гистоплазмозе у иммунокомпетентных пациентов, в том числе описано и двустороннее увеличение [50]. Длительно существующие инфекции могут привести к деструкции надпочечников и надпочечниковой недостаточности. Инфильтративные заболевания, такие как амилоидоз, также должны быть исключены при случайно выявленном двустороннем поражении надпочечников.

Кровоизлияния в надпочечники могут быть двусторонними, что будет сопровождаться возникновением острой надпочечниковой недостаточности. [51]. Предрасполагающие факторы включают трав-

му, антикоагулянтную терапию, антифосфолипидный синдром, сепсис, например при менингококцемии (синдром Уотерхауса-Фредриксена), и стресс, например при оперативных вмешательствах [51, 52]. Надпочечники в случае кровоизлияния в них при КТ без контрастирования визуализируются гиперинтенсивно увеличенными. В этих случаях необходимо обследование для исключения опухолевого поражения надпочечников.

Гормональное обследование

при двусторонних ИН

Обследование при двусторонних ИН сходно с таковым при одностороннем поражении и основывается на двух основных клинических вопросах: есть ли гиперсекреция гормонов и имеют ли они злокачественный потенциал? Оно должно включать детальный расспрос и физикальное обследование пациентов для оценки признаков избыточной продукции гормонов. Необходимо исключить даже минимальную гиперсекрецию надпочечников [1, 10, 12, 14, 53]. В отличие от наблюдения при односторонних ИН, в случае двустороннего поражения требуется исключение надпочечниковой недостаточности и ВГН. С целью диагностики гиперкортицизма проводится подавляющий тест с 1 мг дексаметазона: прием 1 мг дексаметазона в 23–24 часа, затем исследование кортизола на следующее утро в 8–9 часов, нормальным считается снижение кортизола менее 50 нмоль/л. Секреция катехоламинов оценивается или по уровню метанефринов и фракционных катехоламинов в суточной моче, или по уровню плазменных свободных метанефринов и норметанефринов после 30-минутного отдыха в положении лежа [54]. При наличии артериальной гипертензии или гипокалиемии исследуют уровни альдостерона и ренина через 15 минут положения сидя для исключения первичного гиперальдостеронизма. Дополнительное обследование проводится при необходимости на основании клинической картины и включает

оценку уровней эстрогенов при наличии гинекомастии и ДГЭА, общего тестостерона, ССГБ при наличии гирсутизма/вирилизации или подозрении на аденокортикальную карциному.

Два дополнительных исследования должны быть выполнены исключительно при двусторонних ИН. Первое: исключение надпочечниковой недостаточности, так как к этому состоянию будет приводить разрушение более чем 90 % коры обоих надпочечников. Второе: некоторые формы ВГН (особенно дефицит 21-гидроксилазы) могут диагностироваться и у взрослых. Для этого в образцах крови (натощак, рано утром) определяют уровни кортизола, 17-ОН-прогестерона и АКТГ, в зависимости от результатов возможен тест с 250 мкг 1–24 АКТГ (уровни кортизола и 17-ОН-прогестерона исследуются через 30 и 60 минут). Надпочечниковая недостаточность доказана при недостаточном повышении уровня кортизола (менее 430–550 нмоль/л в зависимости от метода исследования) и высоком базальном значении АКТГ. Затем

по уровням альдостерона и ренина плазмы определяют необходимость терапии минералокортикоидами. Повышение уровней базального и стимулированного (тест с 250 мкг АКТГ) 17-ОН-прогестерона (более 43 нмоль/л) [55] должно доказать частичную врожденную недостаточность 21-гидроксилазы. Однако скрининг на ВГН с помощью 17-ОН-прогестерона имеет недостаточную специфичность, поэтому используется тест на мутацию CYP21A2. Умеренная недостаточность фермента с небольшим повышением 17-ОН-прогестерона также часто выявляется при аденомах и ДМНГН [31]. В этих случаях ожидаются различия в уровнях АКТГ: повышение при ВГН и норма или снижение при ДМНГН. У пациентов с ДМНГН чрезмерная продукция кортизола и 17-ОН-прогестерона на фоне теста с 250 мкг козинтропина отражают масс-эффект гиперплазированного надпочечника за счет дефицита экспрессии 21-гидроксилазы [31] (рис. 3). Следует помнить, что при билатеральных поражениях надпочечников генез образований может

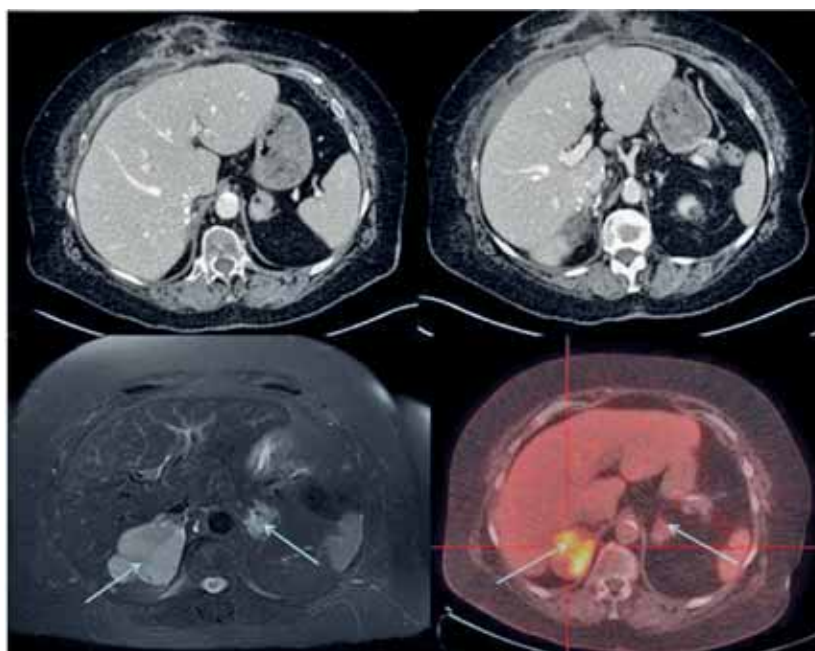


Рис. 4. Двустороннее поражение надпочечников у 78-летней женщины с синдромом Кушинга и гиперандрогенией. Изначально диагностирована двусторонняя аденокортикальная карцинома. Повторное КТ-исследование показало образования справа 5,9 × 7,7 см, предположительно аденокортикальный рак (36 UH), с SUVmax 9,5 FDG-PET, и 2,7 × 2,1 см слева, предположительно аденома с низкой плотностью и более низким SUVmax [3, 8]

быть разным в каждом надпочечнике с гиперсекрецией с одной стороны и отсутствием таковой с другой (рис. 4).

Умеренная гиперсекреция кортизола чаще выявляется при двусторонних ИН, чем при односторонних

Кортикостеромы с симптомами манифестного гиперкортицизма редко возникают при ИН (0,8 %) [11], в то время как умеренная гиперпродукция кортизола (ранее называемая субклиническим Кушингом) встречается чаще, около 25 % ИН [13, 56]. Умеренную гиперсекрецию кортизола, при которой не возникают классические проявления синдрома Кушинга, недавно назвали автономной (не АКГГ-зависимой) секрецией кортизола [14]. Его биохимическое определение варьирует у разных авторов, и не существует консенсуса по его диагностическим критериям [14, 57], кроме уровня сывороточного кортизола на фоне приема дексаметазона (51–140 нмоль/л при возможной автономии). Пациенты с умеренной гиперсекрецией кортизола могут иметь повышенный риск остеопороза, метаболических и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с контрольной группой пациентов, сходных по возрасту, полу и ИМТ [2, 58, 59]. В 2014 г. Di Damalzi et al. изучили в ретроспективном исследовании когорту пациентов с ИН и показали, что уровень выживаемости был ниже у пациентов с недостаточной супрессией 1 мг дексаметазона (более 50 нмоль/л) по сравнению с пациентами с не-секретирующими образованиями [60]. К факторам, связанным со смертностью, относились возраст и средняя концентрация кортизола на фоне супрессии дексаметазоном [60]. В 2014 г. Debono et al. ретроспективно оценили выживаемость в когорте 206 пациентов с ИН. Было значимое снижение уровня выживаемости пациентов (смертность была связана в основном с сердечно-сосудистой патологией и респираторными/инфекционными причинами) с недостаточной супрессией кортизола [61].

Morelli et al. проспективно сравнили пациентов с односторонними ИН (175 человек) и двусторонними ИН (38 человек): распространенность умеренной гиперсекреции кортизола, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и дислипидемии были сравнимы между двумя группами, в то время как переломы были более частыми у пациентов с двусторонними ИН [62].

В 2011 г. Vassiliadi et al. показали в ретроспективном исследовании когорты пациентов с инциденталомиями надпочечников, что умеренное повышение продукции кортизола более часто встречается при двусторонних поражениях по сравнению с односторонними с распространенностью 41,5 % vs 12,2 % соответственно [63]. В другом исследовании 2011 г. Androulakis et al. выявили, что пациенты с двусторонними ИН имеют более выраженную гиперсекрецию кортизола и альдостерона и нарушений углеводного обмена, чем пациенты с односторонним ИН [64]. Эти данные были подтверждены в проспективном исследовании 224 пациентов с односторонними ИН и 74 пациентов с двусторонними ИН, где умеренная гиперсекреция кортизола выявлялась у 35,1 % пациентов с двусторонним ИН по сравнению с 17,9 % пациентов с односторонними ИН [65]. Однако частота гипертензии, СД2 и дислипидемии была сравнима в обеих группах [65]. Не так давно в образцах, полученных при хирургических вмешательствах, включивших 112 односторонних ИН и 23 двусторонних ИН, умеренное повышение секреции кортизола было представлено в 21,7 % двусторонних ИН vs 6,2 % односторонних ИН [66]. Vassiliadi et al. показали чрезмерный ответ кортизола и АКГГ у пациентов с двусторонними ИН на фоне комбинированного теста супрессией дексаметазоном и стимуляцией КРГ по сравнению с односторонними ИН и контрольной группой, предполагая что у пациентов с двусторонними ИН нарушается регуляция гипоталамо-гипофизарной оси, однако в этой группе не была исключена ДМНГН [67].

ДМНГН и мутации гена ARMC5

Неактивная герминальная мутация гена ARMC5 была идентифицирована в 55 % у 33 несомненно спорадических случаев ДМНГН с синдромом Кушинга [68]. Распространенность этой мутаций близка к 25 % [34, 69, 70]. Герминальная мутация приводит к диффузной гиперплазии, плюс необходимы дополнительные соматические мутации для формирования различных макроузлов [68, 70]. Описана возможная связь между мутацией гена ARMC5 и экспрессией аберрантных рецепторов [68, 70–72], так же как и связь между этой мутацией и наличием других опухолей, например менингиомы, предполагая наличие нового синдрома множественных неоплазий [73]. Хотя мутация гена ARMC5 является наиболее частой при ДМНГН, не было выявлено четкой генотипически-фенотипической корреляции [72]. Совсем недавно Emms et al. исследовали, играет ли роль мутация гена ARMC5 в развитии случайно выявленных двусторонних узлов надпочечников [74]. Среди 39 пациентов, включенных в это исследование, только один пациент имел мутацию гена ARMC5 [74].

ДМНГН могла быть связана с другими генетическими повреждениями, как, например, при МЭН1 и аденоматозном полипозе кишечника [33, 75–77].

Во всех случаях мутации этих генов имеют аутосомно-доминантный тип наследования, в связи с чем врачи должны помнить о возможности возникновения ДМНГН в контексте наследственных синдромов. Обследование пациентов с ДМНГН должно включать детальный семейный анамнез и обсуждение специализированного генетического тестирования пациентов с последующей возможностью такого же обследования для родственников первой линии при выявлении герминальной мутации. Некоторые члены семей пациентов с ДМНГН имели различную степень гиперсекреции кортизола, часто сочетавшуюся с ожирением, артериальной гипертензией и са-

харным диабетом [69, 71]. В этих случаях хирургическое лечение и/или медикаментозная специфическая терапия при ДМНГН приводит к полному или частичному разрешению метаболических изменений со значимым улучшением здоровья и снижением количества назначаемых препаратов [71].

Тактика ведения пациентов с двусторонними ИН

Односторонняя адреналэктомия рекомендована пациентам с односторонними ИН в случае подозрения на злокачественный процесс или с достаточно большими образованиями (более 4–6 см), а также с гиперсекретирующими образованиями (кортизол, альдостерон или катехоламины) [1, 10, 12, 53]. Однако тактика ведения при ДМНГН значительно отличается, так как размер образования не является критерием для хирургического лечения. В настоящее время не существует четкого определения нормальных значений секреции кортизола, в связи с чем показания для адреналэктомии остаются противоречивыми [14], однако недавно был описан более низкий уровень выживаемости пациентов с недостаточным подавлением кортизола на фоне дексаметазона, что оказывает влияние на тактику ведения пациентов с умеренной гиперсекрецией кортизола. Двусторонняя адреналэктомия может обсуждаться при гиперсекреции кортизола в 3–4 раза выше верхнего референса при одинаковых размерах обоих надпочечников [28]. Многие исследователи обсуждали преимущества односторонней адреналэктомии в небольших группах пациентов с ДМНГН и умеренной гиперсекрецией кортизола (менее 2–3-кратного превышения суточной экскреции): при таком виде лечения отмечалось уменьшение уровня гиперкортизолизма до 97 % с уровнем выздоровления 23 % [78–80]. Выбор надпочечника, подлежащего удалению, остается неясным: ориентироваться или на наибольший размер и максимальный уровень поглощения йодохолестерола, или на данные селективного

забора крови. Послеоперационное наблюдение обязательно для исключения надпочечниковой недостаточности, которая возникала в 40 % случаев [80]. У 14 пациентов с двусторонними ИН и умеренной гиперсекрецией кортизола резекция аденомы наибольшего размера значимо снижала уровень кортизола и улучшала метаболические параметры [81]. Для уменьшения вероятности возникновения надпочечниковой недостаточности у пациентов с ДМНГН тотальная адреналэктомия и частичная адреналэктомия с противоположной стороны проводились с использованием 3D-модели надпочечников и методов оценки оставленного объема резецированного надпочечника [82]. Совсем недавно эксперты предложили обсуждать возможность односторонней адреналэктомии (доминантно пораженного надпочечника) с учетом возраста пациентов, степени гиперсекреции кортизола, общего состояния, коморбидности и предпочтений пациента [14].

Для ИН с двусторонней гиперсекрецией альдостерона, подтвержденной селективным забором крови, методом выбора остается медикаментозное лечение антагонистами рецепторов минералокортикоидов.

Двусторонняя адреналэктомия проводится пациентам с двусторонними феохромоцитомами, однако риск надпочечниковой недостаточности и возможные побочные эффекты заместительной терапии глюкокортикоидами способствуют выделению группы пациентов для проведения частичной резекции опухоли с сохранением некоторого объема коры надпочечника — например, при генетических синдромах, таких как VCL и МЭН2А, где риск малигнизации опухоли крайне низок [83]. Инфекционно-обусловленное увеличение надпочечника лечится соответствующе.

Заключение

В целом многие позиции в тактике ведения пациентов с двусторонними ИН остаются неопределенными:

1) недостаточное количество исследований, на основании которых

выпускаются рекомендации по обследованию и ведению пациентов с билатеральными ИН;

2) отсутствие четкого определения умеренной гиперсекреции кортизола при синдроме Кушинга;

3) отсутствие исследований, оценивающих затраты/выгоду диагностики и терапевтических мероприятий.

Помимо этого, двусторонние ИН зачастую являются патологией, требующей дополнительной диагностики и определения индивидуальных терапевтических подходов, принимая во внимание многие факторы, например риск малигнизации и степень гиперсекреции. Этиология двусторонних ИН заметно отличается от этиологии односторонних инциденталом и включает метастатическое поражение, ДМНГН с умеренной степенью гиперсекреции кортизола, двусторонние феохромоцитомы и ВГН. Пациентам с двусторонним поражением в контексте ДМНГН, феохромоцитомы или ВГН необходимо проводить генетическое консультирование. Дальнейшее изучение генетики ДМНГН будет способствовать более ранней диагностике с отсутствием необходимости в биохимических и радиологических исследованиях и позволит максимально рано начинать лечение. Необходимы длительные проспективные исследования для дифференциальной диагностики двусторонних ИН и прогноза риска рецидива гиперкортицизма после односторонней адреналэктомии в случае ДМНГН.

Дополнение

Недавние исследования выявили умеренную резистентность к глюкокортикоидам (гетерозиготные мутации NR3C1) у 5 % пациентов с инциденталомами надпочечников, при наличии суточной гиперэкскреции кортизола, недостаточным подавлением кортизола или АКТГ на фоне ночного подавляющего теста у пациентов с билатеральными ИН, изменения сопровождались артериальной гипертензией и/или биологическим гиперкортизолизмом без клинической картины гиперкортицизма [84].

Литература

1. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M *et al.* AME position statement on adrenal incidentaloma // *European Journal of Endocrinology* 2011 **164** 851–870. (<https://doi.org/10.1530/EJE-10-1147>)
2. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, Borasio P, Fava C, Dogliotti L, Scagliotti GV *et al.* Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series // *Journal of Endocrinological Investigation* 2006 **29** 298–302. (<https://doi.org/10.1007/BF03344099>)
3. Vassiliadi DA & Tsagarakis S. Endocrine incidentalomas — challenges imposed by incidentally discovered lesions // *Nature Reviews Endocrinology* 2011 **7** 668–680. (<https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.92>)
4. Song JH, Chaudhry FS & Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy // *AJR: American Journal of Roentgenology* 2008 **190** 1163–1168. (<https://doi.org/10.2214/AJR.07.2799>)
5. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E & Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management // *Clinical Endocrinology* 2011 **74** 438–444. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03963.x>)
6. Hedeland H, Ostberg G & Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes // *Acta Medica Scandinavica* 1968 **184** 211–214. (<https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1968.tb02445.x>)
7. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J, American Association of Clinical E & American Association of Endocrine S. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas // *Endocrine Practice* 2009 **15** (Supplement 1) 1–20. (<https://doi.org/10.4158/EP.15.S1.1>)
8. Boland GW, Blake MA, Hahn PF & Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization // *Radiology* 2008 **249** 756–775. (<https://doi.org/10.1148/radiol.2493070976>)
9. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota // *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 2000 **29** 159–185. ([https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70122-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70122-5))
10. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass // *New England Journal of Medicine* 2007 **356** 601–610. (<https://doi.org/10.1056/NEJMc065470>)
11. Patrova J, Jarocka I, Wahrenberg H & Falhammar H. Clinical outcomes in adrenal incidentaloma: experience from one center // *Endocrine Practice* 2015 **21** 870–877. (<https://doi.org/10.4158/EP15618.OR>)
12. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, Laurent F, Tenenbaum F, Cazalda M, Lefebvre H *et al.* Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus // *Annales d'Endocrinologie* 2008 **69** 487–500. (<https://doi.org/10.1016/j.ando.2008.09.003>)
13. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G & Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 **85** 637–644.
14. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S & Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors // *European Journal of Endocrinology* 2016 **175** G1–G34. (<https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>)
15. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D & Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? // *European Journal of Endocrinology* 2009 **161** 513–527. (<https://doi.org/10.1530/EJE-09-0234>)
16. Angeli A, Osella G, Ali A & Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group // *Hormone Research* 1997 **47** 279–283. (<https://doi.org/10.1159/000185477>)
17. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C & Boscaro M. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 **83** 55–62.
18. Torre I, Ribera G, Pavia M & Angelillo IF. A seroepidemiologic survey on brucellosis antibodies in southern Italy // *Infection* 1997 **25** 150–153. (<https://doi.org/10.1007/BF02113602>)
19. White PC & New MI. Genetic basis of endocrine disease 2: congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992 **74** 6–11.
20. Jaresch S, Kornely E, Kley HK & Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992 **74** 685–689. (<https://doi.org/10.1210/jcem.74.3.1311000>)
21. Kasperlik-Zeluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, Migdalska B, Jeske W, Makowska A & Snochowska H. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients // *Clinical Endocrinology* 1997 **46** 29–37. (<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.d01-1751.x>)
22. Noguchi S, Torii R, Shimabukuro I, Yamasaki K, Kido T, Yoshii C, Mukae H & Yatera K. Adrenal insufficiency associated with small cell lung cancer: a case report and literature review // *Journal of UOEH* 2016 **38** 155–162. (<https://doi.org/10.7888/juoeh.38.155>)
23. Nouralizadeh A, Afyouni A, Shakiba B & Radhi FK. Simultaneous bilateral laparoscopic adrenalectomy for adrenal metastases of renal cell carcinoma: a case report // *Journal of Endourology Case Reports* 2017 **3** 142–145. (<https://doi.org/10.1089/cren.2017.0062>)
24. Ozturk H. Bilateral synchronous adrenal metastases of renal cell carcinoma: a case report and review of the literature // *Oncology Letters* 2015 **9** 1897–1901. (<https://doi.org/10.3892/ol.2015.2915>)
25. Laurent C, Casasnovas O, Martin L, Chauchet A, Ghesquieres H, Ausselet G, Fornecker LM, Bologna S, Borot S, Laurent K *et al.* Adrenal lymphoma: presentation, management and prognosis // *Queensland Journal of Medicine* 2017 **110** 103–109. (<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw174>)
26. Tadjine M, Lampron A, Ouadi L, Horvath A, Stratakis CA & Bourdeau I. Detection of somatic beta-catenin mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) // *Clinical Endocrinology* 2008 **69** 367–373. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03273.x>)
27. Gleason PE, Weinberger MH, Pratt JH, Bihrlle R, Dugan J, Eller D & Donohue JP. Evaluation of diagnostic tests in the differential diagnosis of primary aldosteronism: unilateral adenoma versus bilateral micronodular hyperplasia // *Journal of Urology* 1993 **150** 1365–1368. ([https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35781-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35781-6))
28. El Ghorayeb N, Bourdeau I & Lacroix A. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2015 **173** M45–M60. (<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0200>)
29. Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, Bourdeau I, Tremblay J, Hamet P & Lacroix A. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 **85** 3531–3536.
30. Reznik Y, Lefebvre H, Rohmer V, Charbonnel B, Tabarin A, Rodien P, Lecomte P, Bardet S, Coffin C, Mahoudeau J *et al.* Aberrant adrenal sensitivity to multiple ligands in unilateral incidentaloma with subclinical autonomous cortisol hypersecretion: a prospective clinical study // *Clinical Endocrinology* 2004 **61**

- 311–319. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02048.x>)
31. Libe R, Coste J, Guignat L, Tissier F, Lefebvre H, Barrande G, Ajzenberg C, Tauveron I, Clauser E, Dousset B *et al.* Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2010 **163** 129–138. (<https://doi.org/10.1530/EJE-10-0195>)
 32. Hofland J, Hofland LJ, van Koetsveld PM, Steenbergen J, de Herder WW, van Eijck CH, de Krijger RR, van Nederveen FH, van Aken MO, de Groot JW *et al.* ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia reveals prevalent aberrant in vivo and in vitro responses to hormonal stimuli and coupling of arginine-vasopressin type 1a receptor to 11beta-hydroxylase // *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013 **8** 142. (<https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-142>)
 33. Hsiao HP, Kirschner LS, Bourdeau I, Keil MF, Boikos SA, Verma S, Robinson-White AJ, Nesterova M, Lacroix A & Stratakis CA. Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 **94** 2930–2937. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-0516>)
 34. Beuschlein F, Fassnacht M, Assie G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, Ronchi CL, Wieland T, Sbierra S, Fauch FR *et al.* Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome // *New England Journal of Medicine* 2014 **370** 1019–1028. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310359>)
 35. Lacroix A. Heredity and cortisol regulation in bilateral macronodular adrenal hyperplasia // *New England Journal of Medicine* 2013 **369** 2147–2149. (<https://doi.org/10.1056/NEJMe1312792>)
 36. Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, Tetsi Nomigni M, Boutelet I, Libe R, Bram Z, Groussin L, Caron P *et al.* Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia // *New England Journal of Medicine* 2013 **369** 2115–2125. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215245>)
 37. Alencar GA, Fragoso MC, Yamaga LY, Lerario AM & Mendonca BB. (18)F-FDG-PET/CT imaging of ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH) demonstrating increased (18)F-FDG uptake // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 **96** 3300–3301. (<https://doi.org/10.1210/jc.2011-1397>)
 38. Doppman JL, Chrousos GP, Papanicolaou DA, Stratakis CA, Alexander HR & Nieman LK. Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: an uncommon cause of primary adrenal hypercortisolism // *Radiology* 2000 **216** 797–802. (<https://doi.org/10.1148/radiology.216.3.r00au40797>)
 39. Cavalcante IP, Nishi M, Zerbini MCN, Almeida MQ, Brondani VB, Botelho M, Tanno FY, Srougi V, Chambo JL, Mendonca BB *et al.* The role of ARMC5 in human cell cultures from nodules of primary macronodular adrenocortical hyperplasia (PMAH) // *Molecular and Cellular Endocrinology* 2018 **460** 36–46. (<https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.06.027>)
 40. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr & Endocrine S. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 **99** 1915–1942. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>)
 41. Moramarco J, El Ghorayeb N, Dumas N, Nolet S, Boulanger L, Burnichon N, Lacroix A, Elhaffaf Z, Gimenez Roqueplo AP, Hamet P *et al.* Pheochromocytomas are diagnosed incidentally and at older age in neurofibromatosis type 1 // *Clinical Endocrinology* 2017 **86** 332–339. (<https://doi.org/10.1111/cen.13265>)
 42. Burnichon N, Cascon A, Schiavi F, Morales NP, Comino-Mendez I, Abermil N, Inglada-Perez L, de Cubas AA, Amar L, Barontini M *et al.* MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma // *Clinical Cancer Research* 2012 **18** 2828–2837. (<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0160>)
 43. Malayeri AA, Zaheer A, Fishman EK & Macura KJ. Adrenal masses: contemporary imaging characterization // *Journal of Computer Assisted Tomography* 2013 **37** 528–542. (<https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e31828b690d>)
 44. Patocs A, Toth M, Barta C, Sasvari-Szekely M, Varga I, Szucs N, Jakab C, Glaz E & Racz K. Hormonal evaluation and mutation screening for steroid 21-hydroxylase deficiency in patients with unilateral and bilateral adrenal incidentalomas // *European Journal of Endocrinology* 2002 **147** 349–355. (<https://doi.org/10.1530/eje.0.1470349>)
 45. Falhammar H & Torpy DJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency presenting as adrenal incidentaloma: a systematic review and meta-analysis // *Endocrine Practice* 2016 **22** 736–752. (<https://doi.org/10.4158/EP151085.RA>)
 46. Albiger NM, Occhi G, Sanguin F, Iacobone M, Casarrubea G, Ferasin S, Mantero F & Scaroni C. Adrenal nodules in patients with Cushing's disease: prevalence, clinical significance and follow-up // *Journal of Endocrinological Investigation* 2011 **34** e204–e209.
 47. Kenney PJ, Wagner BJ, Rao P & Hefless CS. Myelolipoma: CT and pathologic features // *Radiology* 1998 **208** 87–95. (<https://doi.org/10.1148/radiology.208.1.9646797>)
 48. Zattoni D, Balzarotti R & Rosso R. The management of bilateral myelolipoma: case report and review of the literature // *International Journal of Surgery Case Reports* 2015 **12** 31–36. (<https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.04.021>)
 49. Shenoy VG, Thota A, Shankar R & Desai MG. Adrenal myelolipoma: controversies in its management // *Indian Journal of Urology* 2015 **31** 94–101. (<https://doi.org/10.4103/0970-1591.152807>)
 50. Rog CJ, Rosen DG & Gannon FH. Bilateral adrenal histoplasmosis in an immunocompetent man from Texas // *Medical Mycology Case Reports* 2016 **14** 4–7. (<https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2016.11.006>)
 51. Rao RH, Vagnucci AH & Amico JA. Bilateral massive adrenal hemorrhage: early recognition and treatment // *Annals of Internal Medicine* 1989 **110** 227–235. (<https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-3-227>)
 52. Presotto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G & Rossato M. Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: report of a case and review of the literature // *European Journal of Endocrinology* 2005 **153** 507–514. (<https://doi.org/10.1530/eje.1.02002>)
 53. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") // *NIH Consensus and State-of-the-Science Statements* 2002 **19** 1–25.
 54. Eisenhofer G & Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma // *Clinical Chemistry* 2014 **60** 1486–1499. (<https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.224832>)
 55. White PC & Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Endocrine Reviews* 2000 **21** 245–291.
 56. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G *et al.* Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 **87** 998–1003. (<https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8277>)
 57. Chiodini I. Clinical review: diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 **96** 1223–1236. (<https://doi.org/10.1210/jc.2010-2722>)
 58. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S & Lombardi G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 **87** 4872–4878. (<https://doi.org/10.1210/jc.2001-011766>)
 59. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F & Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? // *European Journal of Endocrinology* 2015

- 173 M61–M71. (<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0272>)
60. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, Mosconi C, Golfieri R, Paccapelo A, Pagotto U *et al.* Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study // *Lancet Diabetes and Endocrinology* 2014 **2** 396–405. ([https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70211-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70211-0))
 61. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ & Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 **99** 4462–4470. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-3007>)
 62. Morelli V, Palmieri S, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Cairolì E, Zhukouskaya V, Scillitani A, Beck-Peccoz P & Chiodini I. Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: biochemical and clinical characteristics // *European Journal of Endocrinology* 2013 **168** 235–241. (<https://doi.org/10.1530/EJE-12-0777>)
 63. Vassiliadi DA, Ntali G, Stratigou T, Adali M & Tsagarakis S. Aberrant cortisol responses to physiological stimuli in patients presenting with bilateral adrenal incidentalomas // *Endocrine* 2011 **40** 437–444. (<https://doi.org/10.1007/s12020-011-9490-1>)
 64. Androulakis II, Kaltsas GA, Markou A, Tseniklidi E, Kafritsa P, Pappa T, Papanastasiou L & Piaditis GP. The functional status of incidentally discovered bilateral adrenal lesions // *Clinical Endocrinology* 2011 **75** 44–49. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04013.x>)
 65. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M & Tzavara I. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications // *European Journal of Endocrinology* 2014 **171** 37–45. (<https://doi.org/10.1530/EJE-13-0848>)
 66. Pasternak JD, Seib CD, Seiser N, Tyrell JB, Liu C, Cisco RM, Gosnell JE, Shen WT, Suh I & Duh QY. Differences between bilateral adrenal incidentalomas and unilateral lesions // *JAMA Surgery* 2015 **150** 974–978. (<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1683>)
 67. Vassiliadi DA, Tzanela M, Tsalidis V, Margelou E, Tampourlou M, Mazarakis N, Piaditis G & Tsagarakis S. Abnormal responsiveness to dexamethasone-suppressed CRH test in patients with bilateral adrenal incidentalomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 **100** 3478–3485. (<https://doi.org/10.1210/JC.2015-1653>)
 68. Assie G, Libe R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscap W, Barreau O, Lefevre L, Sibony M, Guignat L *et al.* ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome // *New England Journal of Medicine* 2013 **369** 2105–2114. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304603>)
 69. Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, Mariani BM, Almeida MQ, Tremblay J, Hamet P, Bourdeau I, Zerbini MC, Pereira MA *et al.* ARMC5 mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 **99** E1501–E1509. (<https://doi.org/10.1210/jc.2013-4237>)
 70. Correa R, Zilbermint M, Berthon A, Espiard S, Batsis M, Papadakis GZ, Xekouki P, Lodish MB, Bertherat J, Faucz FR *et al.* The ARMC5 gene shows extensive genetic variance in primary macronodular adrenocortical hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2015 **173** 435–440. (<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0205>)
 71. Bourdeau I, Oble S, Magne F, Levesque I, Caceres-Gorriti KY, Nolet S, Awadalla P, Tremblay J, Hamet P, Frago MC *et al.* ARMC5 mutations in a large French-Canadian family with cortisol-secreting beta-adrenergic/vasopressin responsive bilateral macronodular adrenal hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2016 **174** 85–96. (<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0642>)
 72. Albiger NM, Regazzo D, Rubin B, Ferrara AM, Rizzati S, Taschin E, Ceccato F, Arnaldi G, Pecori Giraldi F, Stigliano A *et al.* A multicenter experience on the prevalence of ARMC5 mutations in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: from genetic characterization to clinical phenotype // *Endocrine* 2017 **55** 959–968. (<https://doi.org/10.1007/s12020-016-0956-z>)
 73. Elbelt U, Trovato A, Kloth M, Gentz E, Finke R, Spranger J, Galas D, Weber S, Wolf C, König K *et al.* Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 **100** E119–E128. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2648>)
 74. Emms H, Tsiros I, Cranston T, Tsagarakis S & Grossman AB. Do patients with incidentally discovered bilateral adrenal nodules represent an early form of ARMC5-mediated bilateral macronodular hyperplasia? // *Endocrine* 2016 **53** 801–808. (<https://doi.org/10.1007/s12020-016-0988-4>)
 75. Mazzucco TL, Durand J, Chapman A, Crespigio J & Bourdeau I. Genetic aspects of adrenocortical tumours and hyperplasias // *Clinical Endocrinology* 2012 **77** 1–10. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04403.x>)
 76. Frago MC, Alencar GA, Lerario AM, Bourdeau I, Almeida MQ, Mendonca BB & Lacroix A. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia // *Journal of Endocrinology* 2015 **224** R31–R43. (<https://doi.org/10.1530/JOE-14-0568>)
 77. De Venanzi A, Alencar GA, Bourdeau I, Frago MC & Lacroix A. Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2014 **21** 177–184. (<https://doi.org/10.1097/MED.000000000000061>)
 78. Albiger NM, Ceccato F, Zilio M, Barbot M, Occhi G, Rizzati S, Fassina A, Mantero F, Boscaro M, Iacobone M *et al.* An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a single-centre experience // *Clinical Endocrinology* 2015 **82** 808–815. (<https://doi.org/10.1111/cen.12763>)
 79. Xu Y, Rui W, Qi Y, Zhang C, Zhao J, Wang X, Wu Y, Zhu Q, Shen Z, Ning G *et al.* The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias // *World Journal of Surgery* 2013 **37** 1626–1632. (<https://doi.org/10.1007/s00268-013-2059-9>)
 80. Debillon E, Velayoudom-Cephise FL, Salenave S, Caron P, Chaffanjon P, Wagner T, Massoutier M, Lambert B, Benoit M, Young J *et al.* Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 **100** 4417–4424. (<https://doi.org/10.1210/jc.2015-2662>)
 81. Perogamvros I, Vassiliadi DA, Karapanou O, Botoula E, Tzanela M & Tsagarakis S. Biochemical and clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients with subclinical hypercortisolism and bilateral adrenal incidentalomas // *European Journal of Endocrinology* 2015 **173** 719–725. (<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0566>)
 82. Srougi V, Rocha BA, Tanno FY, Almeida MQ, Baroni RH, Mendonca BB, Srougi M, Frago MC & Chambo JL. The use of three-dimensional printers for partial adrenalectomy: estimating the resection limits // *Urology* 2016 **90** 217–220. (<https://doi.org/10.1016/j.urol.2015.11.043>)
 83. Castinetti F, Taieb D, Henry JF, Walz M, Guerin C, Brue T, Conte-Devolx B, Neumann HP & Sebag F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: outcome of adrenal sparing surgery in heritable pheochromocytoma // *European Journal of Endocrinology* 2016 **174** R9–R18.
 84. Vitellius G, Trabado S, Hoeffel C, Bouligand J, Bennet A, Castinetti F, Decoudier B, Guiochon-Mantel A, Lombes M, Delemer B, and investigators of the MUTA-GR Study. Significant prevalence of NR3C1 mutations in incidentally discovered bilateral adrenal hyperplasia: results of the French MUTA-GR Study // *European Journal of Endocrinology* 2018 **178** 411–423. (<https://doi.org/10.1530/EJE-17-1071>)