

## NUOVE LINEE GUIDA PRATICHE SU GESTIONE DEGLI INCIDENTALOMI SURRENALICI (ESE IN COLLABORAZIONE CON ENSAT)

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Sono state recentemente pubblicate le linee guida (LG) sulla gestione dell'incidentaloma surrenalico (IS) dell'*European Society of Endocrinology* in collaborazione con l'*European Network of the Study of Adrenal Tumors*, con lo scopo di fornire una guida pratica nella gestione dei pazienti con riscontro incidentale di massa surrenalica, in accordo con il sistema di raccomandazione GRADE (*Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*).

Le LG sono state sviluppate in base ai quesiti principali da porsi di fronte a un IS.

### DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Per IS si intende una massa surrenalica riscontrata durante procedure di diagnostica per immagini effettuate per ragioni non correlate.

Il **work-up diagnostico**, come nelle LG precedenti, **va eseguito solo per le lesioni  $\geq 1$  cm**, tranne i casi in cui siano presenti segni e sintomi suggestivi di eccessiva secrezione ormonale.

La **natura** degli IS comprende lesioni benigne e maligne derivanti dalla corticale, dalla midollare o da regioni extra-surrenaliche, la cui frequenza relativa dipende da contesto clinico e criteri dimensionali. La maggioranza è rappresentata da adenomi: 55% nelle casistiche chirurgiche vs 80% in quelle radiologiche.

La **prevalenza** in casistiche autoptiche è di circa il 2% e aumenta con l'età. Nelle casistiche di *imaging* la frequenza è di circa il 3% in pazienti intorno ai 50 anni d'età e supera il 10% nei pazienti più anziani; gli incidentalomi sono estremamente rari in età pediatrica.

In queste LG viene utilizzato il termine "secrezione autonoma di cortisolo" al posto di "Cushing subclinico", in quanto tale terminologia può essere fuorviante: infatti, questi pazienti non presentano i segni clinici tipici della sindrome di Cushing, nonostante l'evidenza di eccesso di cortisolo.

**Raccomandazione (R) 1.1.** I casi di riscontro di IS devono essere discussi da un **team multidisciplinare** se è presente almeno uno dei seguenti criteri:

- *imaging* non sicuramente compatibile con lesione benigna;
- evidenza di eccesso ormonale (inclusa la "secrezione autonoma di cortisolo");
- evidenza di crescita tumorale durante il *follow-up* radiologico;
- indicazione all'intervento chirurgico.

**Commento:** Il *team multidisciplinare* dovrebbe idealmente comprendere almeno radiologo, endocrinologo e chirurgo, tutti con esperienza significativa nell'ambito dei tumori surrenalici.



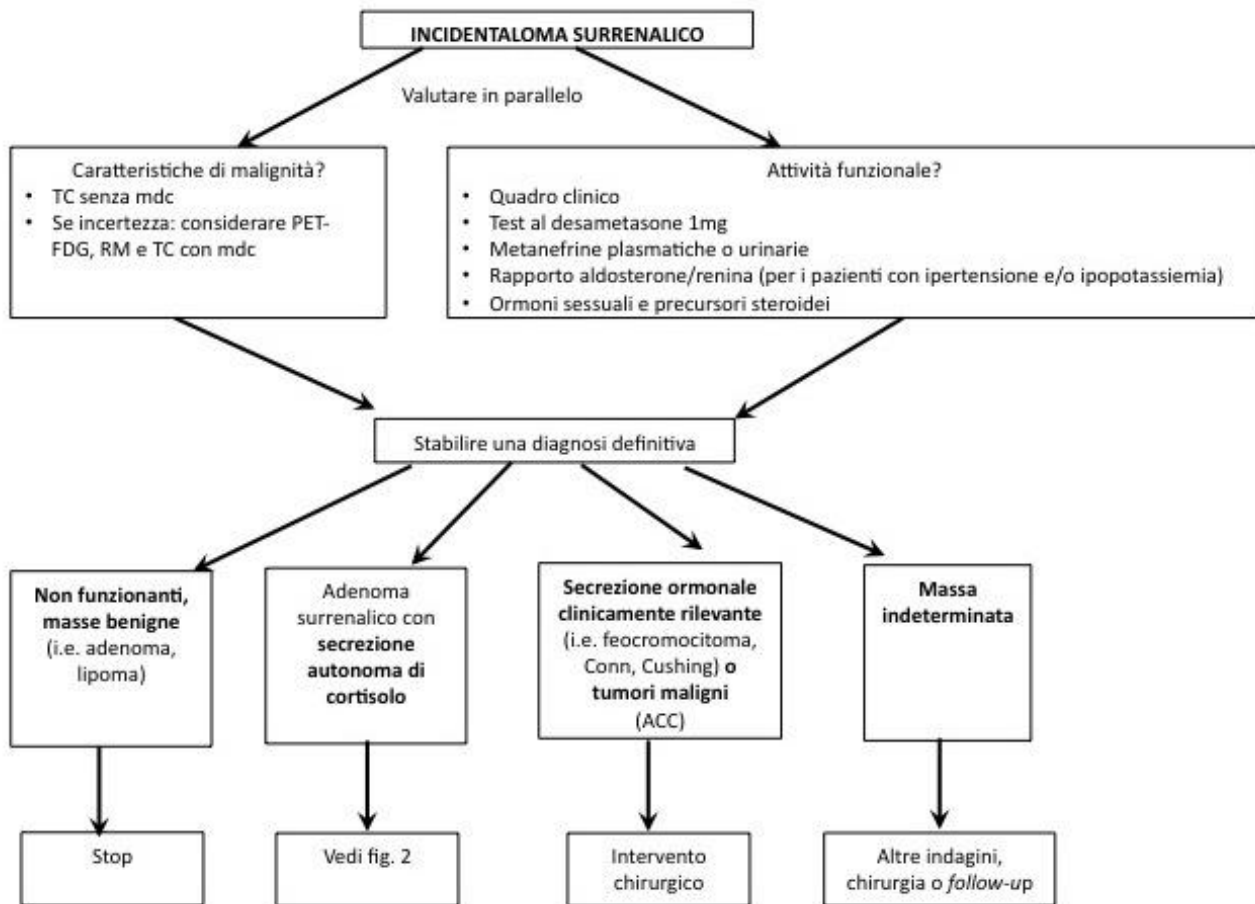


Figura 1. Algoritmo della gestione del paziente con IS

**QUESITO 1: QUAL È IL RISCHIO DI MALIGNITÀ DELL'IS SULLA BASE DELL'IMAGING?**

**R 2.1.** In presenza di un IS, la prima cosa da chiedersi è se la natura della massa sia benigna o maligna, indipendentemente dal fatto che sia funzionante o meno. **Le lesioni maligne necessitano di intervento chirurgico urgente** e un ritardo diagnostico in questi casi può essere pericoloso per il paziente (raccomandazione forte).

**R 2.2.** Tutti gli IS devono essere sottoposti a tecniche di *imaging*, che permettano di determinare se la massa sia omogenea e ricca di lipidi, perciò benigna. A questo scopo viene **raccomandata in prima linea l'esecuzione di TC senza mdc** (raccomandazione forte, evidenza molto bassa).

**R 2.3.** Gli autori suggeriscono di non eseguire ulteriori indagini di *imaging* se la TC senza mdc è indicativa di adenoma ( $HU \leq 10$ ) e le dimensioni sono  $< 4$  cm (raccomandazione forte, evidenza molto bassa).

**Commento.** La TC valuta la densità tissutale, misurata in unità Hounsfield (HU), e l'assorbimento delle radiazioni viene confrontato con quello dell'acqua, che convenzionalmente presenta un valore di  $HU = 0$ . Un valore di  $HU \leq 10$  alla TC senza mdc è la soglia di attenuazione più largamente utilizzata per la diagnosi di adenoma surrenalico benigno (ricco di lipidi). Tuttavia il 30% degli adenomi benigni presenta un valore  $> 10$  HU, sovrapponibile a quello di lesioni maligne e feocromocitomi.

**R 2.4.** Se l'IS non è chiaramente inquadrabile con la TC senza mdc e le indagini funzionali non indicano un eccesso ormonale, il *team* multidisciplinare dovrebbe prendere in considerazione tre opzioni, a seconda del contesto clinico:

- ulteriori tecniche di *imaging*;
- *follow-up* radiologico a 6-12 mesi (TC senza mdc o RM);
- intervento chirurgico senza ulteriore attesa.

**Commento.** *L'evidenza dell'utilità di tecniche di imaging di seconda e terza linea è molto bassa. Tuttavia, gli autori delle LG hanno ritenuto importante fornire alcune indicazioni per la pratica clinica quotidiana.*

*La RM non ha un valore diagnostico definito e standardizzato nell'esclusione di malignità dell'IS, per cui rimane di scelta solamente nei casi in cui la TC non sia eseguibile (i.e. gravidanza, età pediatrica). Tuttavia, se è già stata eseguita una RM i cui risultati sono inequivocabili, il team multidisciplinare può ritenere tale indagine sufficiente per il singolo paziente.*

*La TC con mdc permette di valutare il wash-out del mdc: gli adenomi presentano wash-out rapido, al contrario delle lesioni maligne; tuttavia, esiste grande variabilità nell'applicazione dei protocolli e l'evidenza della sua utilità è molto bassa.*

*La TC/PET-FDG presenta un basso rischio di falsi negativi (p.e. neoplasie surrenaliche maligne non identificate), ma è una procedura costosa, non sempre disponibile e con lo svantaggio dei falsi positivi (p.e. adenomi funzionanti, feocromocitomi benigni).*

**R 2.5.** La **biopsia surrenalica** non è raccomandata nel *work-up* diagnostico dei pazienti con IS, tranne i casi in cui vi sia una storia di neoplasia maligna extra-surrenalica.

**Commento.** *La biopsia surrenalica è particolarmente controindicata nei casi in cui vi sia un forte sospetto di carcinoma surrenalico, in considerazione del rischio elevato di disseminazione. Fanno eccezione i tumori inoperabili, in cui la conferma istologica è necessaria per indirizzare la gestione oncologica.*

## QUESITO 2: L'INCIDENTALOMA È FUNZIONANTE?

**R 3.1.** Le LG raccomandano di sottoporre tutti i pazienti con IS a un esame clinico approfondito per la ricerca di **segni e sintomi indicativi di eccesso ormonale**.

**Commento.** *La rapida comparsa di irsutismo o di virilizzazione è segno della verosimile presenza di tumori androgeno-secerenti e dovrebbe indirizzare verso la misurazione di testosterone e precursori degli androgeni, mentre la comparsa recente di ginecomastia dovrebbe indirizzare verso la misurazione dell'estradiolo.*

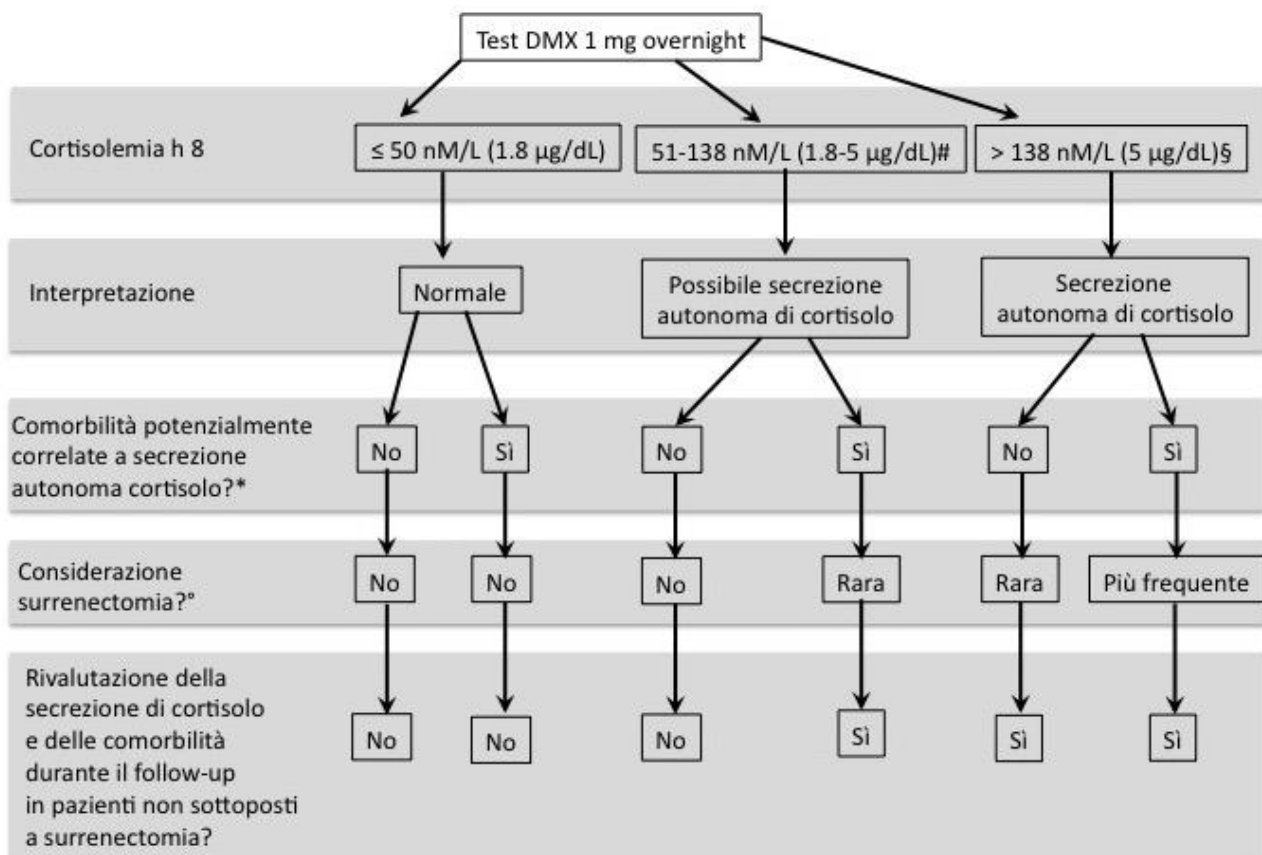
**R 3.2.** Tutti i pazienti con IS vanno sottoposti a **test di soppressione con desametasone** (DEX) a basse dosi (1 mg), per escludere un eccesso di cortisolo (raccomandazione forte, evidenza bassa).

**R 3.3.** I risultati del test di soppressione con DEX 1 mg vanno interpretati come un *continuum* piuttosto che come variabili categoriche (sì/no) (raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa). Tuttavia, livelli di cortisolo sierico dopo DEX  $\leq 50$  nmol/L ( $\leq 1.8$  µg/dL) permettono di escludere una secrezione autonoma di cortisolo (raccomandazione forte, qualità di evidenza bassa).

**R 3.4.** Gli autori suggeriscono che livelli sierici di cortisolo post-DEX tra 51 e 138 nmol/L (1.9-5 µg/dL) dovrebbero essere considerati come evidenza di “possibile secrezione autonoma di cortisolo” e valori > 138 nmol/L (> 5 µg/dL) indicativi di “secrezione autonoma di cortisolo”. Dovrebbero essere presi in considerazione test biochimici di conferma che permettano anche di valutare il grado di secrezione di cortisolo. Tuttavia, ai fini della gestione clinica, sono più importanti l’eventuale presenza di comorbidità legate all’eccesso di cortisolo e l’età del paziente (fig 2).

**Commento.** Nonostante la consapevolezza che l’utilizzo di diversi test diagnostici possa essere associato con almeno un risultato falso positivo, gli autori suggeriscono:

- in tutti i pazienti con “possibile secrezione autonoma di cortisolo” e comorbidità associate, la misurazione di ACTH basale del mattino e la ripetizione del test di soppressione con DEX dopo 3-12 mesi;
- nei pazienti con “secrezione autonoma di cortisolo” la misurazione della cortisolemia delle 24 ore e/o del cortisolo salivare della mezzanotte. Considerando che la secrezione di cortisolo in un paziente con “secrezione autonoma” è indipendente dall’ACTH, può essere valutata come test aggiuntivo la somministrazione di una dose più alta di DEX (p.e. 3 mg, 2 x 2 mg o 8 mg).



**Figura 2. Valutazione e gestione della “secrezione autonoma di cortisolo” in pazienti con IS**

# È preferibile aggiungere ulteriori test di conferma, per valutare meglio il grado di secrezione autonoma di cortisolo: in pazienti con comorbidità, viene suggerita la misurazione dell’ACTH plasmatico e la ripetizione del test di soppressione con DMX dopo 3-12 mesi.

§ È suggerita l’esecuzione di test di conferma, per valutare il grado di secrezione di cortisolo: ACTH plasmatico, cortisolemia delle 24 ore.

\* Ipertensione, diabete mellito tipo 2, alterata tolleranza al glucosio, obesità, dislipidemia, osteoporosi.

° La scelta chirurgica deve essere sempre personalizzata.

**R 3.5.** La secrezione autonoma di cortisolo non va considerata come una condizione ad alto rischio di sviluppo di sindrome di Cushing (raccomandazione forte, qualità di evidenza bassa).

**Commento.** Studi di follow-up su pazienti con IS hanno messo in evidenza come una percentuale molto bassa (< 1%) di pazienti con “secrezione autonoma di cortisolo” progredisca verso una sindrome di Cushing.

**R 3.6.** I pazienti con “possibile secrezione autonoma di cortisolo” e con “secrezione autonoma di cortisolo” devono essere sottoposti a **screening per ipertensione arteriosa e diabete mellito tipo 2** (raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa). Viene suggerito un adeguato trattamento di queste condizioni secondo le rispettive LG (raccomandazione debole).

**R 3.7.** I pazienti con “secrezione autonoma di cortisolo” devono essere sottoposti a **screening per fratture vertebrali asintomatiche** (eventualmente anche con indagini radiologiche già eseguite in precedenza dal paziente) e va successivamente considerato un trattamento appropriato (raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa).

**Commento.** Gli autori delle LG non hanno raggiunto un consensus sull’indicazione a eseguire la densitometria ossea in questi pazienti. Se viene fatta diagnosi di osteoporosi e vengono escluse altre cause concomitanti, va preso in considerazione l’intervento di surrenectomia.

**R 3.8.** Nella decisione dell’**approccio terapeutico** per il paziente con adenoma surrenalico benigno e “secrezione autonoma di cortisolo” vanno presi in considerazione età, livelli di cortisolo, condizioni generali, comorbidità e preferenze del paziente (raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa). In tutti i pazienti in cui è indicato l’intervento chirurgico, va prima **confermata l’ACTH-indipendenza** dell’eccesso di cortisolo (ACTH del mattino soppresso o ridotto).

**Commento.** Gli autori delle LG non hanno raggiunto un consensus circa le esatte indicazioni all’intervento chirurgico nei pazienti con “secrezione autonoma di cortisolo”. Vi sono alcune evidenze di miglioramento dopo la chirurgia per quanto riguarda ipertensione, iperglicemia e dislipidemia, ma si tratta di dati di bassa qualità. Non ci sono dati disponibili su mortalità o eventi cardiovascolari maggiori. Tuttavia, gli autori concordano che vi sia **indicazione all’intervento nei pazienti con cortisolemia > 138 nmol/L (> 5 µg/dL) dopo DMX e presenza di almeno due comorbidità** potenzialmente correlate all’eccesso di cortisolo (p.e. diabete mellito tipo 2, ipertensione, obesità, osteoporosi), di cui almeno una non sia ben controllata dalla terapia medica. Al contrario, non vi è indicazione all’intervento nei pazienti con cortisolo post-DMX < 138 nmol/L (< 5 µg/dL) e senza comorbidità.

**R 3.9.** In tutti i pazienti con IS va **esclusa la presenza di feocromocitoma**, misurando le metanefrine plasmatiche o le metanefrine urinarie frazionate (raccomandazione forte).

**Commento.** È noto come i feocromocitomi clinicamente silenti possano causare instabilità emodinamica durante l’intervento chirurgico. Per questo motivo, il dosaggio delle metanefrine va effettuato **anche nei pazienti normotesi** e la diagnosi di feocromocitoma va presa in considerazione nei pazienti con valori borderline di metanefrine e caratteristiche radiologiche ambigue dell’incidentaloma.

**R 3.10.** Nei pazienti **con ipertensione e/o ipopotassiemia** non spiegata, viene raccomandata la misurazione del rapporto aldosterone/renina per **escludere un iperaldosteronismo primitivo** (raccomandazione forte).

**R 3.11.** Nei pazienti con caratteristiche cliniche o radiologiche di carcinoma surrenalico, gli autori suggeriscono la misurazione degli ormoni sessuali e dei precursori steroidei: DHEA-S, androstenedione, 17-OH-progesterone, testosterone nelle donne, estradiolo negli uomini e nelle donne in post-menopausa.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol [2016, 175: G1-34](#).