

LA MORTALITÀ NEL CUSHING DOPO REMISSIONE PROTRATTA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

PREMESSE

Quando non trattata, la **malattia di Cushing** (CD) porta a un **eccesso di mortalità**. Non vi è però certezza su quale sia la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da CD in remissione.

Alcuni studi di coorte e successive metanalisi (1,2) hanno esaminato se la mortalità sia condizionata o meno dal raggiungimento di valori normali di cortisolo, con risultati variabili: pazienti con CD in remissione sembrano avere un tasso standardizzato di mortalità (SMR) ridotto rispetto ai pazienti con malattia persistente, ma la mortalità rimane comunque aumentata rispetto a quella attesa nella popolazione generale, ma gli studi sono eterogenei.

LO STUDIO

Un recente **studio** multicentrico **retrospettivo di coorte** (3) ha valutato la sopravvivenza a lungo termine in **320 pazienti con CD "in remissione" da almeno 10 anni** (femmine maschi 3:1); i soggetti arruolati erano stati seguiti in centri di riferimento terziari, nel Regno Unito, Paesi Bassi, Danimarca e Nuova Zelanda.

Criteri di inclusione sono stati:

- CD diagnosticata e trattata;
- ipercortisolismo in remissione da almeno 10 anni al momento dell'ingresso nello studio;
- assenza di recidive fino alla chiusura dello studio o alla morte del paziente.

L'*end-point* primario dello studio era la mortalità. Il tasso di mortalità, espresso come SMR, è stato confrontato con quello della popolazione generale.

La data della diagnosi variava dagli anni '50 al 1997. Il *follow-up* è iniziato dopo 10 anni dall'ultimo trattamento per la CD. Sono stati valutati numero e tipo di trattamenti utilizzati.

RISULTATI

Il *follow-up* mediano è stato di 11.8 anni dal momento dell'ingresso nello studio e nessun paziente è stato perso al *follow-up*.

Non vi sono state differenze significative fra uomini e donne (età all'ingresso nello studio, trattamenti ricevuti, prevalenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa o terapia sostitutiva con corticosteroidi).

Più dell'80% (266/320) dei pazienti è stato sottoposto a chirurgia trans-sfenoidale, che da sola ha ottenuto la remissione prolungata nel 60% (189/320) del totale dei casi. Solo il 13% (43/320) è stato sottoposto a tre o più trattamenti per raggiungere la remissione di malattia.

Metà dei pazienti è sopravvissuta per 25 anni o più dal momento dell'ingresso nello studio, quindi almeno 35 anni dal momento della remissione. Il 16% dei partecipanti (51) è deceduto durante il *follow-up*. L'età mediana al decesso era 68 anni, con mediana di sopravvivenza, dal momento dell'ingresso nello studio, di 31 anni per le donne e 28 anni per gli uomini. Combinando i dati per entrambi i sessi e confrontando il gruppo dei pazienti deceduti con il gruppo dei pazienti vivi, è emersa una differenza nell'età mediana al momento della remissione (vivi 34 anni vs deceduti 42 anni, $p < 0.0001$) e nella durata del *follow-up* dal momento dell'ingresso nello studio (vivi 11 anni vs deceduti 14 anni, $p = 0.008$).

La causa di morte più frequente è stata di natura cardio-vascolare (malattie cardio- e cerebro-vascolari, rottura di aneurisma aortico, embolia polmonare) **in entrambi i sessi**; si sono avuti 9 decessi per neoplasie, esclusivamente nelle donne. Solo due pazienti sono deceduti per sepsi, nonostante il 68% della coorte fosse in terapia sostitutiva con glucocorticoidi.

Il tasso standardizzato di mortalità da tutte le cause è risultato 1.61 (IC95% 1.23-2.12), vale a dire il 61% di aumento del rischio di mortalità. In termini assoluti questo dato significa un eccesso di 5 morti per 1000 individui per anno, oltre a quelli che ci si aspetterebbe sulla base del tasso di mortalità nella popolazione generale. **L'SMR per cause circolatorie è risultato 2.72** (IC95% 1.88-3.95, $p < 0.0001$), mentre quello di mortalità per neoplasie non è risultato aumentato (SMR 0.79).

Il rischio relativo di mortalità (*hazard ratio* – HR) dato dalla presenza di diabete mellito è risultato 2.82 (IC95% 1.29-6.17, $p < 0.0096$), quello da ipertensione arteriosa 1.59 (IC95% 0.77-3.31, $p = 0.08$).



È stata riscontrata un'**associazione fra mortalità e numero di trattamenti** cui i pazienti erano stati sottoposti, con rischio maggiore all'aumentare dei trattamenti necessari a raggiungere la remissione: HR 1.77 (IC95% 0.93-3.38, $p = 0.08$) nel caso di due trattamenti rispetto a uno solo e HR 2.6 (IC95% 1.15-5.87, $p = 0.02$) nel caso di tre trattamenti rispetto a uno solo. La mediana di sopravvivenza dal momento dell'ingresso nello studio era 33 anni per un trattamento, 27 anni per due e 21 anni per tre.

I pazienti sottoposti alla sola chirurgia trans-sfenoidale presentavano un SMR sovrapponibile a quello della popolazione generale, con una differenza statisticamente significativa ($p < 0.0005$) rispetto all'SMR di chi aveva subito più trattamenti.

COMMENTO

L'eccesso di mortalità per tutte le cause è maggiore del 61% rispetto a quello della popolazione generale.

Le cause di questo eccesso di mortalità sono da riferire alla gravità dell'ipercortisolismo e alla durata totale della precedente esposizione a elevati livelli di cortisolo (tempo intercorso per porre diagnosi più quello necessario per raggiungere la remissione). Inoltre spesso pazienti in trattamento sostitutivo ricevono un eccesso di glucocorticoidi, ma i dati riguardanti tipo, dose, frequenza e durata della terapia sostitutiva non sono stati inseriti nell'analisi.

La sola chirurgia trans-sfenoidale, quando eseguita in centri di eccellenza, porta a un tasso di mortalità non diverso da quello della popolazione generale.

Per pazienti in remissione dalla CD da oltre 10 anni, la complessità delle terapie e l'utilizzo di più trattamenti, fattori che riflettono una malattia più difficile da controllare, influenzano negativamente la sopravvivenza.

Limiti dello studio

È stato eseguito su una coorte di pazienti troppo selezionati, seguiti in centri di riferimento, sottoposti teoricamente ai migliori trattamenti, fattore che limita la possibilità di generalizzare i risultati dello studio a tutti i pazienti trattati per CD.

Sono stati utilizzati criteri diversi fra i centri per definire la remissione.

È possibile che scegliendo una durata più breve del periodo di remissione prima dell'ingresso nello studio, es. 5 anni, quindi con una coorte più numerosa, i risultati avrebbero potuto essere differenti.

L'esclusione dei pazienti che hanno recidivato potrebbe aver portato a una sottostima del tasso di mortalità.

In **conclusione**, un paziente in remissione da almeno 10 anni presenta un rischio aumentato di circa il 60% di morire prima rispetto a un soggetto "sano". La media di sopravvivenza, se la malattia è stata curata, è di 40 anni dall'ultimo trattamento. Qualora il paziente fosse stato sottoposto alla sola chirurgia trans-sfenoidale, la sua sopravvivenza non sarebbe diversa da quella della popolazione generale sana, anche se comunque dovrà essere sottoposto a *follow-up* per tutta la vita in un centro di riferimento, con controlli regolari per diabete mellito, ipertensione arteriosa e per tutti gli altri fattori di rischio cardio-vascolare.

Bibliografia

1. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JOL, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* [2001, 86: 117-23](#).
2. Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, et al. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 715-23](#).
3. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2016, 4: 569-76](#).