

## STEROIDO-METABOLOMICA NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEGLI INCIDENTALOMI SURRENALICI

**Coordinatori**

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

**Editor**

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### Introduzione

Masse surrenaliche vengono riscontrate in maniera incidentale (incidentalomi surrenalici) nel 3-7% della popolazione adulta e nel 10% dei soggetti > 70 anni (1). L'incidenza degli incidentalomi è aumentata di dieci volte nel corso delle ultime due decadi, in maniera parallela alla diffusione di TC e RM nella pratica clinica (2). Quando viene diagnosticato un incidentaloma surrenalico, occorre rispondere a due domande fondamentali per guidare la gestione clinica:

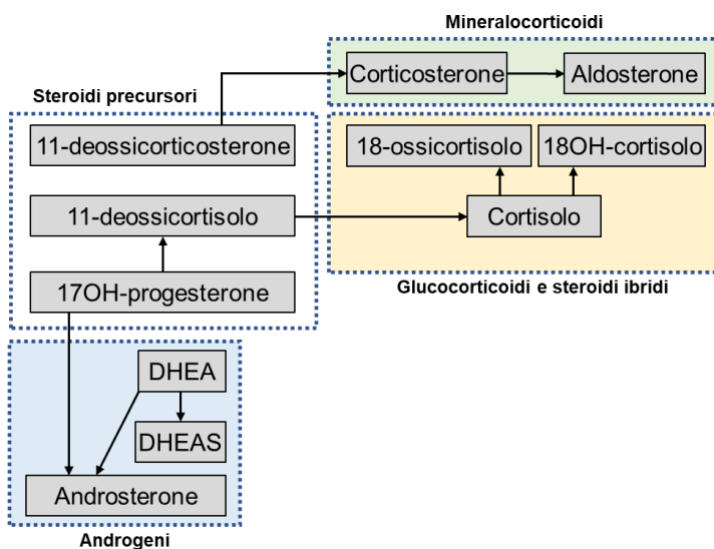
- si tratta di un tumore maligno?
- il tumore produce ormoni in eccesso?

Per rispondere a queste domande, è attualmente necessario ricorrere a un percorso diagnostico complesso, comprendente indagini radiologiche (che vanno spesso ripetute a distanza), valutazione clinica (che può non rilevare segni e sintomi sfumati di ipersecrezione ormonale) e indagini di laboratorio multiple (disagevoli per il paziente e spesso gravate da accuratezza diagnostica subottimale). Pertanto, è evidente l'interesse di sviluppare un unico – e semplice – test di laboratorio che possa snellire il percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con incidentalomi surrenalici.

### Lo studio

Uno studio **retrospettivo trasversale** multi-centrico ha valutato il potenziale utilizzo della steroido-metabolomica plasmatica in questo contesto clinico di crescente rilevanza per l'endocrinologo (3) in **577 pazienti con incidentalomi surrenalici**:

- 19 con carcinoma corticosurrenalico (*adrenocortical cancer, ACC*), diagnosticato sulla base dell'esame istologico dopo surrenectomia;
- 65 con iperaldosteronismo primario (*primary aldosteronism, PA*), diagnosticato sulla base di aumento del rapporto aldosterone/renina e aldosterone > 170 nmol/L durante test con infusione salina;
- 104 con adenomi surrenalici associati a sindrome di Cushing subclinica (*mild autonomous cortisol secretion, MACS*), diagnosticata sulla base di cortisolemia > 1.8 µg/dL dopo test di soppressione con 1 mg di desametasone in assenza di caratteristiche cliniche di sindrome di Cushing florida;
- 312 con incidentalomi surrenalici non funzionanti (*nonfunctioning adrenal tumours, NFAT*);
- 77 con feocromocitoma (PHEO), diagnosticato sulla base dell'esame istologico dopo surrenectomia.



Il pannello utilizzato in questo lavoro per l'analisi del metaboloma steroideo plasmatico comprendeva 19 steroidi. Nella figura sono riportati gli 11 steroidi che avevano maggior potere discriminatorio e che sono stati utilizzati dagli autori per la diagnosi differenziale degli incidentalomi surrenalici. Gli steroidi sono suddivisi in precursori, androgeni, glucocorticoidi e mineralcorticoidi. 18-ossicortisolo e 18OH-cortisolo sono denominati "steroidi ibridi", in quanto richiedono reazioni enzimatiche sia della zona fascicolata (responsabile della produzione di glucocorticoidi) che della zona glomerulosa (responsabile della produzione di mineralcorticoidi).



In tutti i pazienti è stato ottenuto un campione di plasma tra le h 8:00 e le 11:00 del mattino in posizione supina, che è stato poi analizzato tramite cromatografia liquida-spettrometria di massa *tandem* per la misurazione delle **metanefrine plasmatiche** (normetanefrina, metanefrina e metossitiramina) e di un pannello di steroidi surrenalici e loro metaboliti (**metaboloma steroideo plasmatico** – figura).

Sono stati utilizzati modelli di regressione logistica e analisi di discriminazione per generare curve ROC (*receiver operating characteristic*), sulla base di parametri selezionati dopo regressione graduale (es. steroidi considerati singolarmente) o che si è ipotizzato potessero migliorare la diagnosi differenziale (es. metanefrine e dimensione tumorale).

Questi sono stati i risultati.

- I pazienti con ACC presentavano elevati valori plasmatici di 11-deossicortisolo, 11-deossicorticosterone, 17OH-progesterone, androstenedione e deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), in linea con un’iperproduzione di precursori steroidei, androgeni e glucocorticoidi da parte delle cellule tumorali.
- I pazienti con PA presentavano elevati livelli di aldosterone e degli steroidi ibridi 18-ossicortisolo e 18OH-cortisolo, frequentemente elevati nei pazienti con iperaldosteronismo causato da adenomi unilaterali.
- I pazienti con MACS avevano elevati valori plasmatici di 11-deossicortisolo e 11-deossicorticosterone rispetto a pazienti con NFAT. DHEA e DHEAS risultavano invece significativamente ridotti in pazienti con MACS rispetto a NFAT, in linea con un eccesso di cortisolo ACTH-indipendente, che riduce la secrezione surrenalica di androgeni.
- Come atteso, le metanefrine plasmatiche avevano un elevato potere discriminativo per la diagnosi di PHEO.

**La misurazione simultanea degli 11 steroidi più discriminatori** (figura), assieme alle metanefrine plasmatiche, risultava **estremamente promettente per la diagnosi differenziale di ACC, PA e PHEO**, mentre risultava subottimale per l’identificazione di pazienti con MACS o NFAT (tabella).

<b>Performance del profilo metabolomico</b> (percentuale e intervallo di confidenza al 95%)				
	<b>Sensibilità</b>	<b>Specificità</b>	<b>Valore predittivo positivo</b>	<b>Valore predittivo negativo</b>
<b>ACC</b>	83% (66-100)	98% (97-99)	58% (39-77)	99% (99-100)
<b>PA</b>	91% (84-98)	92% (90-94)	59% (49-67)	99% (98-100)
<b>MACS</b>	71% (62-80)	89% (87-92)	59% (50-67)	94% (91-96)
<b>NFAT</b>	69% (63-74)	89% (85-92)	88% (84-92)	71% (66-75)
<b>PHEO</b>	95% (90-100)	99% (98-100)	91% (85-97)	99% (98-100)

Il potere discriminatorio per ACC aumentava ulteriormente aggiungendo a questo pannello di analisi plasmatici l’ulteriore parametro della dimensione dell’incidentaloma: sensibilità 100% (100-100), specificità 100% (99-100), valore predittivo positivo 86% (71-100), valore predittivo negativo 99% (99-100).

### Commento

Questo studio ha dimostrato – in un largo gruppo di pazienti con incidentalomi surrenalici – che la **steroido-metabolomica plasmatica**, unita alla misurazione delle metanefrine e a dati radiologici facilmente ricavabili dalla TC/RM (dimensioni della massa) è una metodica **potenzialmente molto valida per la diagnosi differenziale degli incidentalomi surrenalici**. Questo approccio multi-dimensionale per la diagnosi simultanea di più patologie surrenaliche-potrebbe migliorare e velocizzare l’attuale percorso diagnostico-terapeutico, in quanto un singolo prelievo di sangue avrebbe il potenziale di sostituire molteplici indagini radiologiche e di laboratorio. I vantaggi sono forse più evidenti nei pazienti con ACC, in cui il potere discriminatorio di questa metodica è risultato eccellente.

Questo studio ha tuttavia delle **limitazioni**, tra cui la natura retrospettiva che introduce ovvi *bias* di selezione, il basso numero di pazienti con ACC e la disponibilità di un singolo campione di sangue, che non tiene conto delle fluttuazioni circadiane della steroidogenesi surrenalica. Sono necessari ulteriori studi prospettici di grandi dimensioni per validare l’utilità della steroido-metabolomica plasmatica in pazienti con neo-diagnosi di incidentalomi surrenalici.

### Bibliografia

1. Bancos I, Prete A. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab [2021, 106: 3331-53](#).
2. Ebbehøj A, Li D, Kaur RJ, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol [2020, 8: 894-902](#).
3. Berke K, Constantinescu G, Masjkur J, et al. Plasma steroid profiling in patients with adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab [2022, 107: e1181-92](#).