

INCIDENTALOMA SURRENALICO E SECREZIONE AUTONOMA DI CORTISOLO: MORTALITÀ DIFFERENTE SECONDO ETÀ E SESSO

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Background

Negli ultimi anni diversi studi hanno cercato di valutare quale sia l'impatto sulla mortalità della possibile ipersecrezione autonoma di cortisolo (PACS), presente nel 30-50% dei pazienti con incidentaloma surrenalico, pur in assenza di segni clinici di sindrome di Cushing. I risultati di questi studi retrospettivi, condotti su casistiche non troppo numerose, sono discordanti, a causa soprattutto dei diversi criteri utilizzati per la diagnosi di PACS. Infatti, mentre alcuni studi riportano un'aumentata mortalità, questo dato non viene confermato da una revisione sistematica della letteratura, nonostante nei pazienti con PACS la prevalenza di eventi cardio-vascolari (CV) risulti maggiore rispetto a quella dei pazienti con adenoma non-funzionante (NSA) (1).

Lo studio (2)

Lo studio di coorte internazionale retrospettivo, coordinato dall'ENSAT (gruppo di studio europeo sui tumori surrenalici) ha visto coinvolti **30 centri in 16 paesi**. Sono stati raccolti consecutivamente i dati di **4374 pazienti** con incidentaloma surrenalico con **almeno 36 mesi di follow-up**, di cui 3656 sono risultati eleggibili per lo studio di mortalità. Il 64.3% erano donne, la mediana dell'età alla diagnosi era di 61 anni (intervallo interquartile — IQR — 53-68), del tempo di osservazione 7.0 anni (IQR 4.7-10.2). In base ai valori di cortisolo dopo test di soppressione serale con desametasone (F-DST), i pazienti sono stati considerati come affetti da:

- NSA se F-DST < 1.8 µg/dL (57.1%);
- PACS se F-DST tra 1.8 e 5 µg/dL (36.1%);
- secrezione autonoma di cortisolo (ACS) se F-DST > 5 µg/dL (6.8%).

Sono stati analizzati i dati riguardo alla presenza di ipertensione, diabete, dislipidemia, eventi CV maggiori (infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica, *ictus*, morte per causa cardiaca), mortalità causa-specifica, trombosi venosa ed embolismo polmonare. I dati sono poi stati analizzati correggendo per sesso ed età alla diagnosi (< o ≥ 65 anni).

La prevalenza dei decessi nel corso del *follow-up* è stata del 9.6%. **Rispetto ai pazienti con NSA, la prevalenza dei decessi era maggiore nei pazienti con PACS e ACS** (rispettivamente 6.8% vs 12.7% vs 16.6%). Dopo correzione per tutti i possibili fattori confondenti (età, sesso, ipertensione, diabete, dislipidemia, eventi CV pregressi), la mortalità per tutte le cause è risultata maggiore nei pazienti con PACS (HR 1.52, IC 95% 1.19-1.94, p = 0.001) e ACS (HR 1.77, IC 95% 1.20-2.62, p = 0.004) rispetto ai pazienti con NSA. Le **principali cause di morte** sono risultate **le neoplasie e gli eventi CV** (32% e 31% dei decessi, rispettivamente).

L'**associazione tra mortalità e grado di secrezione di cortisolo** è risultata **età-dipendente**: nei < 65 anni la mortalità per tutte le cause è risultata significativamente maggiore nel gruppo con ACS rispetto ai pazienti con NSA (HR 3.16, IC 95% 1.65-6.05), mentre questo dato non si conferma nei ≥ 65 anni. Inoltre, **l'associazione tra mortalità e grado d'ipercortisolismo è risultata più forte nelle donne che negli uomini indipendentemente dall'età** (rispettivamente HR 2.50, IC 95% 1.45-4.31 e HR 1.19, IC 95% 0.67-2.10). Il rischio relativo di morte era più alto nelle donne < 65 anni con ACS (HR 4.39, IC 95% 1.93-9.96), mentre dopo i 65 anni le donne con PACS sono risultate quelle con rischio aumentato (HR 1.99, IC 95% 1.31-3.01). Considerando la secrezione di cortisolo come variabile continua, **i valori di F-DST aumentano con l'età**, ma solo per valori di F-DST ≤ 5 µg/dL è stata riscontrata una correlazione lineare con HR per mortalità da tutte le cause (forse per il numero ridotto di pazienti con ACS).

Tra le **comorbidità associate** la più frequente è risultata l'**ipertensione** (65%), seguita dalla **dislipidemia** (40%) e dal **diabete** (20.5%), **con frequenza crescente passando dai pazienti con NSA ai pazienti con PACS e ACS**. Rispetto agli eventi CV, il 9.3% aveva avuto almeno un evento prima della diagnosi di incidentaloma, mentre durante il *follow-up* si sono verificati 476 eventi CV non fatali in 375 pazienti, più frequentemente nei pazienti con ACS e PACS rispetto a quelli con NSA. L'8.9% dei pazienti aveva avuto, invece, un evento CV maggiore, avvenuto nel 7.3% dei pazienti con NSA, nel 10.3% di quelli con PACS e nel 9.4% di quelli con ACS, prevalentemente nei soggetti di sesso femminile e con età ≥ 65 anni.



Valentina Morelli (morellivale@yahoo.it)

Unit for Bone Metabolism Diseases and Diabetes, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano

Commento

Questo è finora il più ampio studio su mortalità e morbilità CV nei pazienti con incidentaloma surrenalico. A differenza di quanto riportato nella metanalisi di Elhassan et al (1), questo studio dimostra un **aumento di mortalità per tutte le cause nei pazienti con ACS e PACS** rispetto ai NSA. Inoltre, dimostra che **i pazienti a maggior rischio sono le donne** con ACS, in particolare < 65 anni, e le donne con PACS ≥ 65 anni. Al contrario, nei soggetti di sesso maschile il dato non sembra confermarsi. Oltre all'ipertensione, alla dislipidemia e al diabete, anche gli eventi CV aumentano progressivamente con l'aumentare della secrezione di cortisolo. Tuttavia, gli eventi CV maggiori, dopo correzione dei fattori confondenti, risultano significativamente aumentati solo nelle donne ≥ 65 anni con ACS. La prevalenza maggiore di neoplasie (5.2%) si osserva, invece, nelle donne con ACS < 65 anni. Purtroppo, dato il disegno retrospettivo dello studio, non può essere affermata nessuna relazione di causalità, ma solo ipotizzata. Tale differenza di rischio di mortalità genere-correlata potrebbe trovare spiegazione nel fatto che le donne forse presentano una maggior suscettibilità allo *stress* e una maggior reattività ai glucocorticoidi (3), oltre al fatto che le donne diabetiche e affette da patologia coronarica più facilmente ricevono trattamenti meno aggressivi rispetto agli uomini (4,5).

Oltre alla natura retrospettiva lo studio presenta ulteriori **limiti**: in *primis* la funzione surrenalica è stata valutata sulla base di un singolo valore di F-DST, seppur analizzato in centri di riferimento; in secondo luogo, la valutazione delle complicanze è avvenuta nell'arco di diversi anni, con possibili differenze nei criteri diagnostici utilizzati.

Pur considerando i limiti, questi dati rappresentano un'ulteriore prova del fatto che la **secrezione autonoma di cortisolo (sia definita che possibile) costituisce un fattore di rischio per mortalità**, e questo sembra avvenire **soprattutto nel sesso femminile**. I rapporti di causalità restano da definire, così come i possibili benefici derivanti dal trattamento di questa condizione. Nel frattempo, qualunque decisione terapeutica deve essere valutata con cura caso per caso: sulla base dei risultati di questo studio, negli uomini ≥ 65 anni con ACS sembra più prudente un approccio conservativo, mentre nelle donne il trattamento dell'ipercortisolismo è auspicabile, in particolare se < 65 anni ma non solo.

Bibliografia

1. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [2019, 171: 107-16](#).
2. Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G, et al. Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2022, 10: 499-508](#).
3. Dhaibar HA, Cruz-Topete D. Predisposition of women to cardiovascular diseases: a side-effect of increased glucocorticoid signaling during the COVID-19 pandemic? *Front Glob Womens Health* [2021, 2: 606833](#).
4. Wang H, Ba Y, Cai RC, Xing Q. Association between diabetes mellitus and the risk for major cardiovascular outcomes and all-cause mortality in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* [2019, 9: e024935](#).
5. Mansour O, Golden SH, Yeh HC. Disparities in mortality among adults with and without diabetes by sex and race. *J Diabetes Complications* [2020, 34: 107496](#).