

## LA SINDROME DI CUSHING SUBCLINICA

### Sintesi delle Raccomandazioni Cliniche

- *Definizione:* il termine “sindrome di Cushing subclinica”, o “ipercortisolismo subclinico”, definisce una diagnosi biochimica di ipercortisolismo in assenza di evidenti stigmate cliniche Cushingiane.
- *Quali pazienti sottoporre a screening:* i pazienti con “incidentaloma” surrenalico con caratteristiche TC tipiche per adenoma surrenalico.
- *Quali test utilizzare per la diagnosi:* il test di soppressione con desametasone 1 mg (test di Nugent) ponendo la soglia di soppressione a valori di cortisolo post-desametasone di 5 µg/dl (138 nmol/L).
- *Quali pazienti avviare alla chirurgia:* pazienti di età <65 anni, in condizioni cliniche tali da affrontare l'intervento chirurgico con un rischio ragionevolmente basso, e che presentino una mancata soppressione al test di Nugent (e possibilmente altri indici di autonomia funzionale surrenalica) in presenza di manifestazioni cliniche (ipertensione, diabete tipo 2, sindrome metabolica) che possano plausibilmente essere associate all'eccesso di cortisolo.

### Definizione ed Eziologia

La sindrome di Cushing subclinica è stata proposta, come entità nosografica, nel contesto dell'approccio clinico e della gestione dei pazienti con “incidentaloma surrenalico”, termine con il quale si definisce una massa surrenalica clinicamente silente, riscontrata occasionalmente e inaspettatamente nel corso di indagini diagnostiche (solitamente ecografia o TC addominale) effettuate per i motivi più svariati, ma comunque senza il sospetto a priori di patologia surrenalica.

E' importante sottolineare che il termine incidentaloma surrenalico non definisce una singola diagnosi, poiché le patologie in grado di causare ingrandimento mono- o bilaterale delle ghiandole surrenaliche sono molteplici. L'adenoma surrenalico è la diagnosi più frequentemente posta nel contesto degli incidentalomi surrenalici ed è sostanzialmente l'unico in grado di causare la sindrome di Cushing subclinica.

Recentemente, la presenza di una sindrome di Cushing subclinica è stata individuata in soggetti con diverse malattie, ed in particolare nel diabete di tipo 2, nei quali veniva dimostrato un ipercortisolismo silente in seguito all'impiego di procedure di screening per un sospetto clinico di sindrome di Cushing.

## Diagnosi

Poiché lo screening della sindrome di Cushing su vasta scala non è al momento raccomandabile, sembra opportuno limitare l'approfondimento diagnostico per questa sindrome solo ai pazienti con adenoma surrenalico scoperto occasionalmente, il cui inquadramento diagnostico rappresenta, comunque, un problema clinico di crescente rilevanza. Si stima, infatti, che in circa il 4% dei pazienti che effettuano una TC addominale si riscontri un adenoma surrenalico clinicamente inapparente.

L'identificazione, in questo contesto, dei pazienti con sindrome di Cushing subclinica rappresenta un'opportunità per il trattamento chirurgico precoce, anche grazie ai recenti progressi della chirurgia laparoscopica, di una malattia notoriamente ad evoluzione pericolosa. La potenziale pericolosità della sindrome di Cushing subclinica, tuttavia, non è dovuta all'evoluzione verso l'ipercortisolismo clinicamente manifesto, che rappresenta un'evenienza rara, ma alla possibilità che un eccesso di cortisolo, seppure modesto, ma mantenuto cronicamente, possa favorire l'insorgenza delle classiche complicanze metaboliche e cardiovascolari della sindrome di Cushing.

Considerando i dati emersi da diversi studi è possibile sostenere che la sindrome di Cushing subclinica possa essere associata al fenotipo clinico della sindrome da insulino-resistenza. L'ipercortisolismo subclinico potrebbe essere dannoso soprattutto nei soggetti che esprimono altri fattori di rischio (geneticamente determinati o acquisiti) e potrebbe giocare un ruolo importante nell'accelerare il processo di aterosclerosi. Anche se la sindrome metabolica si associa ad un incremento della mortalità per cause cardiovascolari, manca una chiara evidenza di aumentata morbilità e mortalità nei pazienti con sindrome di Cushing subclinica. Sono pertanto indispensabili studi longitudinali di adeguata potenza statistica per poter realisticamente stimare il rischio di eventi cardiovascolari, così come di fratture osteoporotiche, che rappresentano un'altra temuta complicanza dell'ipercortisolismo, di questi pazienti. La diagnosi di ipercortisolismo subclinico deve in primo luogo soddisfare un criterio clinico fondamentale: il paziente non deve presentare il fenotipo proprio della sindrome di Cushing, anche se possono essere presenti alcuni dei segni tipici (facies pletorica, obesità centripeta). L'esame clinico del paziente è un punto critico poiché sfugge ad una rigorosa standardizzazione, dipendendo dal giudizio soggettivo e dall'esperienza personale nel contesto di una patologia ancora non ben delineata da un punto di vista nosografico.

La diagnosi biochimica di sindrome di Cushing subclinica è difficile per diversi motivi:

1. il grado d'ipercortisolismo è di solito modesto e può sfuggire al riconoscimento da parte degli usuali metodi diagnostici;
2. i classici test utilizzati nello screening della sindrome di Cushing sono meno affidabili quando si applichino ad una popolazione che non presenta segni clinici chiari di malattia, per cui è problematico differenziare i veri positivi dai falsi, che sono purtroppo molto frequenti;

3. il dosaggio dell'ACTH presenta problemi tecnici a concentrazioni prossime ai limiti inferiori della normalità. Pertanto, non è possibile utilizzarlo per confermare l'autonomia funzionale surrenalica, così come avviene con il dosaggio del TSH per riconoscere l'ipertiroidismo subclinico.

In letteratura, la prevalenza della sindrome di Cushing subclinica varia tra il 5% e il 20%: questa discrepanza non stupisce, poiché sono stati applicati differenti algoritmi diagnostici a casistiche estremamente eterogenee e spesso di ridotta numerosità. Al momento, non vi è accordo su quale sia la strategia migliore per identificare la sindrome di Cushing subclinica, ma una **Consensus Conference tenutasi allo NIH nel 2002 ha raccomandato il test di soppressione con desametasone 1 mg come metodo di screening, utilizzando la tradizionale soglia di 5 µg/dl (138 nmol/L) per definire un'adeguata soppressione del cortisolo.**

E' ancora oggetto di dibattito quale livello di cortisolo debba essere utilizzato come soglia, e molti esperti suggeriscono una sua riduzione in analogia a quanto proposto per lo screening della sindrome di Cushing manifesta. Tuttavia, quando si utilizzano livelli di cortisolo post-desametasone più bassi, si riduce la specificità e aumentano i falsi positivi. Al momento, non vi sono sufficienti evidenze per risolvere queste controversie e ai fini pratici possono essere seguite le raccomandazioni NIH 2002.

## Trattamento

Le nostre incomplete conoscenze sulle complicanze a lungo termine della sindrome di Cushing subclinica si traducono nella mancanza di linee di comportamento condivise sia per quanto riguarda i criteri di invio alla surrenectomia sia per definire le modalità del follow-up dei pazienti non operati.

E' importante ricordare che, se si avvia il paziente alla chirurgia, è prudente effettuare una supplementazione steroidea durante e immediatamente dopo l'intervento di surrenectomia per evitare il rischio di insufficienza surrenalica post-operatoria. Sebbene sia dimostrato che la surrenectomia è in grado di correggere le alterazioni biochimiche presenti alla diagnosi, è improbabile che tutti i pazienti con sindrome di Cushing subclinica ottengano benefici clinicamente importanti dall'intervento chirurgico.

**L'età relativamente giovane e la presenza di manifestazioni cliniche associate alla sindrome metabolica di difficile controllo con la terapia medica rappresentano le indicazioni alla surrenectomia.**

Questa strategia è basata sul pragmatismo e pertanto la scelta tra l'intervento e un trattamento conservativo va individualizzata, tenendo conto della volontà del paziente, adeguatamente informato sui vantaggi possibili e gli svantaggi che la chirurgia può comportare, e utilizzando al meglio il buon senso clinico.

## Bibliografia Essenziale

- Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. 1995 Incidentally discovered adrenal masses. *End Rev* 16: 460-484.
- Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JKT, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS. 2003 Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 138: 424-9
- Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. 2004 The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *End Rev* 25(2): 309-340.
- Aron DC. 2001 The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. *Rev End Metab Disord* 2: 335-342.
- Angeli A, Terzolo M. 2002 Editorial: Adrenal incidentaloma – a modern disease with old complications. [Editorial comment] *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4869-71.
- Ross NS. 1994 Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23: 539-546.
- Reincke M. 2000 Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29: 42-56.
- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C, Boscaro M. 1988 Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 55-62.
- Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, Re T, Ferrario R, Colombo P, Sartorio A, Faglia G. 1995 Abnormalities of endocrine function in patients with clinically "silent" adrenal masses. *Eur J Endocrinol* 132: 422-428.
- Terzolo M, Ali A, Osella G, Cesario F, Paccotti P, Angeli A. 1998 Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48: 89-97.
- Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu`G, Boscaro M. 2003 Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 149: 273-285.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovanetti M, Opocher G, Angeli A. 2000 A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 637-644.
- Grossrubatscher E, Vignati F, Possa M, Loli P. 2001 The natural history of incidentally discovered adrenocortical adenomas: a retrospective evaluation. *J Endocrinol Invest* 24: 846-855.
- Bulow B, Ahren B. 2002 Adrenal incidentaloma – experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Intern Med* 252: 239-246.
- Lavoie H, Lacroix A. 1995 Partially autonomous cortisol secretion by incidentally discovered adrenal adenomas. *Trends Endocrinol Metab* 6: 191-197.
- Young WF. 2000 Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29: 159-185.
- Kievit J, Haak HR. 2000 Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma: a cost-effectiveness analysis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29: 69-88.
- Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. 2002 Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 87: 998-1003.
- Garrapa GGM, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloia E. 2001 Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5301-5306.
- Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri E-A, Fazio S, Lombardi G. 2002 Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4872-78.
- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. 1999 Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 520-526.
- Torlontano M, Chiodini I, Pileri M, Guglielmi G, Cammisa M, Modoni S, Carnevale V, Trischitta V, Scillitani A. 1999 Altered bone mass and turnover in female patients with adrenal incidentaloma: the effect of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2381-2385.
- Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M, Trischitta V, Scillitani A. 2004 Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2237-2241.
- Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. 2002 Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 147: 489-494.
- Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, Angeli A. 2005 Subclinical Cushing's Syndrome in Adrenal Incidentalomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 34 (2):423-439.
- Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Glin H, Roger P, Tabarin A. 2003 Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5808-5813
- Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, Epaminonda P, Augello G, Enrini R, Ambrosi B, Adda G, Trischitta V. 2005 Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J of Endocrinology* 153 837-844.