

## RISCHIO CARDIOVASCOLARE E MORTALITÀ NEI PAZIENTI CON INCIDENTALOMA SURRENALICO

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

L'1-4% della popolazione generale di età medio-avanzata è affetto da incidentaloma surrenalico (AI), che nella maggior parte dei casi è un adenoma benigno e non funzionante. A distanza di 4 anni dalla diagnosi viene riportato un aumento dimensionale di almeno 1 cm nel 5-20% dei casi, indipendentemente dalla funzione surrenalica, con un rischio di malignità estremamente basso ( $< 1/1000$ ).

L'alterazione funzionale che si osserva più frequentemente in questi pazienti è l'**ipercortisolismo subclinico** (IS, 5-30% dei casi), condizione caratterizzata dalla presenza di alterazioni biochimiche dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene senza i classici segni clinici della sindrome di Cushing (*facies lunare*, *striae rubrae*, miopatia prossimale, facilità alle ecchimosi). Una nuova diagnosi di IS è descritta fino nel 12% dei casi a 3 anni dal riscontro dell'incidentaloma, mentre la progressione a s. di Cushing clinica è rara.

Numerosi studi retrospettivi hanno riportato un aumento della prevalenza di ipertensione, diabete mellito, obesità, dislipidemia e osteoporosi nei pazienti con AI e IS, mentre studi di intervento (anche se per la maggior parte retrospettivi e condotti su piccole casistiche) mostrerebbero una tendenza al miglioramento di alcune di queste complicanze nei soggetti sottoposti a surrenectomia e al peggioramento in quelli seguiti clinicamente. Di recente è stata descritta un'associazione tra eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico e *ictus*) e la presenza di livelli crescenti di secrezione di cortisolo.

**Mancando ancora studi sull'outcome a lungo termine e sulla mortalità di questi pazienti, sono argomenti controversi l'adeguato management e l'utilità di un follow-up prolungato nei pazienti con AI.**

Nel nostro studio sono stati analizzati **retrospettivamente** i dati di **206 pazienti** (114 F, 92 M) affetti da **AI** provenienti da diversi centri Italiani, con un **follow-up minimo di 5 anni** (mediana 72.3 mesi, *range* 60-186). Sono stati esclusi i casi di ipercortisolismo conclamato, iperaldosteronismo, feocromocitoma o di lesioni surrenaliche con caratteristiche TC non tipiche di adenoma.

In tutti i pazienti sono stati valutati il diametro dell'adenoma, il BMI e la presenza di: diabete mellito di tipo 2 (DMT2), dislipidemia, ipertensione arteriosa, eventi cardiovascolari maggiori (ECV) e IS.

**L'IS è stato diagnosticato secondo i seguenti criteri:**

- cortisolemia  $> 5 \mu\text{g/dL}$  dopo test di soppressione con 1 mg di desametasone (1mg-DST) o
- presenza di almeno 2 criteri tra basso ACTH, cortisolo libero urinario superiore ai limiti di norma e valori di cortisolemia dopo 1mg-DST  $> 3 \mu\text{g/dL}$ .

**Al momento dell'arruolamento l'11.6%** dei pazienti risultava **affetto da IS**. Alla diagnosi, età, prevalenza di ECV e di DMT2 sono risultati maggiori nei pazienti con IS rispetto a quelli senza IS (rispettivamente  $62.2 \pm 11$  vs  $58.5 \pm 10$  aa; 20.5 vs 6%; 33.3 vs 16.8%,  $p < 0.05$ ). Tuttavia, dall'analisi di regressione logistica la presenza di **IS e DMT2 è risultata associata alla presenza di ECV indipendentemente dall'età** (rispettivamente OR 3.1, IC95% 1.1-9.0 e OR 2.0 IC95% 1.2-3.3).

**Al termine del follow-up** sono state valutate le variazioni, rispetto al momento della diagnosi, di funzione surrenalica, diametro dell'adenoma, BMI, compenso glucidico e pressorio, quadro lipidico e comparsa di nuovi eventi cardiovascolari. In 15 pazienti è stata fatta una nuova diagnosi di IS. Nell'8.3% dei casi abbiamo osservato un incremento delle dimensioni dell'adenoma di almeno 1 cm, mentre solo nel 2.4% dei casi si è osservato un incremento  $> 2.5$  cm, senza evidenza di malignità.

**Le dimensioni dell'adenoma alla diagnosi sono risultate predittive dello sviluppo di IS** (OR 2.97, IC95% 1.37-6.44), in particolare un diametro dell'adenoma  $> 2.4$  cm (sensibilità 73.3%, specificità 60.5%,  $p = 0.014$ ). **Peso corporeo, controllo glicemico, profilo lipidico e controllo pressorio sono peggiorati** rispettivamente nel 26%, 25%, 13% e 34% dei casi, e **un nuovo ECV si è verificato in 22 pazienti**. **La presenza di IS è risultata associata al peggioramento di almeno 2 parametri metabolici** (OR 3.32, IC95% 1.6-6.9,  $p = 0.002$ ), indipendentemente dall'età e dalla durata del *follow-up*, e **alla comparsa di nuovi ECV** (OR 2.7, IC95% 1.0-7.1,  $p = 0.04$ ), indipendentemente dalla durata del *follow-up* e dal peggioramento del controllo pressorio. Allo stesso modo, **i valori di cortisolemia dopo 1mg-DST tendono a essere associati al verificarsi di nuovi ECV** (OR 1.3, IC95% 1.0-1.6,  $p = 0.06$ ) ma non alla durata del *follow-up* né al peggioramento del controllo pressorio.



Valentina Morelli ([morellivale@yahoo.it](mailto:morellivale@yahoo.it)) & Jacopo Chiodini  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Comunità, Università degli Studi di Milano,  
UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Cà Granda,  
Ospedale Maggiore Policlinico

A cura di:  
Renato Cozzi

1/2

Risultati simili emergono da un recente studio longitudinale di Di Dalmazi et al su 198 pazienti con AI con un *follow-up* medio di 7.5 anni, che mostra un **peggioramento della funzione surrenalica nel 12% dei pazienti durante il *follow-up* e un aumento del rischio di sviluppo di nuovi eventi cardiovascolari nei pazienti con IS** (stabile o peggiorato) rispetto a quelli senza IS stabili nel tempo (HR 3.01, IC95% 1.04-8.7). Inoltre **nei pazienti con IS stabile viene riportato un aumento della mortalità per tutte le cause, associata all'età** (HR 1.06, IC95% 1.01-1.12,  $p = 0.06$ ), **e ai livelli di cortisolemia dopo 1mg-DST** (HR 1.10, IC95% 1.01-1.19,  $p = 0.04$ ) **e una minor sopravvivenza per eventi cardiovascolari** (78.4% vs 97.5%,  $p = 0.02$ ), rispetto ai pazienti senza IS. Non è stata osservata alcuna differenza per mortalità da neoplasia maligna.

**In conclusione:**

- a. l'IS espone il paziente con AI al rischio di sviluppare nuovi ECV e di aumentata mortalità. Questi fattori sembrano associati ai livelli di cortisolemia dopo 1mg-DST;
- b. i pazienti con un adenoma > 2.4 cm mostrano un rischio maggiore di sviluppare IS, per cui è necessario eseguire oltre al *follow-up* clinico, atto a valutare la comparsa di fattori di rischio cardiovascolare come DMT2 e ipertensione arteriosa, anche un *follow-up* biochimico di lunga durata.

**Bibliografia**

1. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab [2014](http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3527), DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3527>.
2. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. Lancet Diabetes Endocrinol [2014](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70211-0), doi: [10.1016/S2213-8587\(13\)70211-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70211-0).
3. Reimondo G. Incidentaloma surrenalico e ipercortisolismo subclinico. [Endowiki](#).