

STORIA NATURALE DEGLI INCIDENTALOMI SURRENALICI: QUALCOSA DI NUOVO?

Una recente revisione sistematica e metanalisi della letteratura (1) è volta a fare luce su alcuni punti ancora molto dibattuti e non completamente chiariti della storia naturale degli incidentalomi surrenalici. Le recenti linee guida ESE/ENSAT (2) hanno, infatti, in parte modificato quanto raccomandato in precedenza (3), considerando non necessari:

- il *follow-up* radiologico nelle masse < 4 cm con chiare caratteristiche di benignità alla diagnosi;
- la rivalutazione ormonale nei casi di adenoma “non funzionante” (cortisolemia dopo test di soppressione con 1 mg di desametasone, 1mg-DST, < 1.8 µg/dL), ma anche nei pazienti con “possibile secrezione autonoma di cortisolo” (cortisolemia dopo 1mg-DST compresa fra 1.8 e 5 µg/dL) in assenza di comorbidità potenzialmente correlate all’ipercortisolismo.

La **metanalisi** ha incluso **32 studi** (17 retrospettivi e 15 prospettici) per un totale di **4121 pazienti** (61.5% donne; età media 60.2 anni; durata media del *follow-up* 50.2 mesi), affetti da tumori surrenalici benigni non funzionanti (*non functioning adrenal tumors*, NFAT) o associati a lieve secrezione autonoma di cortisolo (*mild autonomous cortisol excess*, MACE).

Obiettivi del lavoro erano la valutazione di:

- rischio di crescita tumorale e trasformazione maligna;
- rischio di modifiche nella secrezione ormonale;
- comorbidità cardio-vascolari (CV) e metaboliche: prevalenza al basale e incidenza durante il *follow-up*;
- rischio di mortalità.

RISULTATI

Crescita dimensionale

È stata molto limitata (6.3% dei casi), con incremento medio di 2 mm in un *follow-up* medio di 52.8 mesi (solo nel 2.5% dei casi ≥ 10 mm).

È stata rilevata **minor probabilità** di crescita nei NFAT (1.2%) rispetto ai MACE (2.4%), così come **negli adenomi di maggiori dimensioni** (> 2.5 cm) rispetto ai tumori più piccoli.

Trasformazione maligna

Non si è verificata durante il *follow-up* in nessun incidentaloma classificato come benigno alla diagnosi.

Cambiamenti nella secrezione ormonale

Rischio di sviluppare nel tempo una **sindrome di Cushing conclamata** estremamente basso: 6/2745 pazienti (0.2%), 5 NFAT e 1 MACE, nell’arco di un *follow-up* medio 49.6 mesi.

Normalizzazione della secrezione di cortisolo nei MACE (cioè falsi positivi alla diagnosi e/o eventuali casi di ipersecrezione intermittente): praticamente assente.

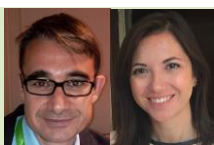
Sviluppo di MACE nel corso del *follow-up* (media 50.3 mesi): 4.3% dei pazienti con NFAT alla diagnosi.

Rischio CV

La prevalenza di **fattori di rischio** era elevata **al basale**:

- ipertensione arteriosa: MACE 64% vs NFAT 58.2%;
- obesità: MACE 41% vs NFAT 38.8%;
- dislipidemia: MACE 34.1% vs NFAT 33.8%;
- diabete tipo 2: MACE 28.1% vs NFAT 14.4%.

Rischio di **sviluppare o peggiorare** tali comorbidità **durante il *follow-up***: maggiore nei pazienti affetti da MACE. Inoltre, l’incidenza di **nuovi eventi CV** era **doppia con una diagnosi di MACE** a rispetto ai pazienti con NFAT (15.5% vs 6.4%).



Mortalità

Rischio relativamente elevato ma simile nei due gruppi:

- mortalità per tutte le cause: MACE 11.5% vs NFAT 12.0%;
- mortalità CV: MACE 5.0% vs NFAT 4.3%.

COMMENTO E CONCLUSIONI

La metanalisi dimostra che **la crescita dimensionale degli adenomi surrenalici è molto limitata** e che gli adenomi > 2.5 cm presentano una crescita ancor minore nel tempo. Quest'ultimo riscontro è particolarmente interessante, in quanto sembrerebbe dare informazioni rassicuranti in un ambito tuttora poco chiarito, quale il comportamento biologico degli adenomi più voluminosi.

Sia nei NFAT che nei MACE, **il rischio di sviluppare nel tempo un'ipersecrezione ormonale conclamata si è dimostrato quasi nullo**, confermando la teoria già ampiamente condivisa secondo la quale sindrome di Cushing conclamata e MACE (noto anche come ipercortisolismo subclinico) sono entità cliniche differenti. Gli autori concludono che tali risultati confermano il valore limitato della ripetizione del *work-up* ormonale nel *follow-up* di questi pazienti, sebbene, negli studi considerati, il 4.3% dei pazienti classificati inizialmente come NFAT sviluppi nel tempo una secrezione autonoma di cortisolo. A tal proposito va sottolineata inoltre **l'importanza della durata del follow-up**: prendendo in considerazione solo studi con *follow-up* ≥ 4 anni, può comparire ipersecrezione di cortisolo nel 7.5-12% dei NFAT (4). Tale percentuale di diagnosi, non trascurabile, verrebbe persa se non si proseguisse il *follow-up* ormonale nei pazienti con NFAT.

In un editoriale di accompagnamento a questo lavoro (5), si sottolinea come rilievo più nuovo e interessante della metanalisi che, seppur in misura inferiore rispetto ai MACE, **anche i pazienti affetti da adenomi non funzionanti presentano al basale o sviluppano durante il follow-up comorbidità ed eventi CV**, con prevalenza maggiore rispetto all'attesa. Vengono ipotizzate tre possibili spiegazioni:

- il *bias* dovuto al maggior ricorso a tecniche di *imaging* in pazienti affetti da pluri-patologia;
- la teoria secondo cui il nesso causale fra sindrome metabolica e adenomi surrenalici sarebbe bidirezionale (6);
- la possibilità che anche gli adenomi etichettati come "non funzionanti" possano in realtà produrre cortisolo in lieve eccesso.

Già da qualche anno è stato, infatti, introdotto l'interessante concetto di *continuum* di secrezione di cortisolo da parte degli adenomi, che mal si adatta all'utilizzo di precisi *cut-off* biochimici. L'idea che, utilizzando gli attuali criteri diagnostici, si possa sotto-stimare la presenza di secrezione autonoma di cortisolo è suffragata dall'evidenza in letteratura che anche alcuni pazienti con adenomi "non funzionanti" migliorano il loro rischio cardio-metabolico dopo surrenectomia (7-8). A sostegno di ciò vi è il recente riscontro che, anche in pazienti eucortisolemici, la simultanea presenza di complicanze tipiche dell'eccesso di cortisolo (quali ipertensione arteriosa, diabete e osteoporosi) si associa a un maggior livello di secrezione di cortisolo, seppur all'interno dell'intervallo di normalità (9).

In **conclusione**, la metanalisi di Elhassan e colleghi (1) è un lavoro molto interessante, condotto con rigore metodologico, che tenta di fare chiarezza in un ambito ancora molto dibattuto come quello della corretta gestione degli incidentalomi surrenalici. I principali **limiti** dello studio sono la scarsa numerosità degli studi analizzati, l'eterogeneità fra gli studi nella definizione di secrezione autonoma di cortisolo e delle comorbidità cardio-metaboliche, nonché la durata media del *follow-up* (circa 4 anni), verosimilmente non adeguata per studiare esiti CV e, soprattutto, mortalità.

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: 107-116](#).
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* [2016, 175: G1-34](#).
3. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al; American Association of Clinical Endocrinologists. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* [2009, 15 Suppl 1: 1-20](#).

4. Morelli V, Scillitani A, Arosio M, Chiodini I. Follow-up of patients with adrenal incidentaloma, in accordance with the European Society of Endocrinology guidelines: could we be safe? *J Endocrinol Invest* [2017, 40: 331-3](#).
5. Terzolo M, Reimondo G. Insights on the natural history of adrenal incidentalomas. *Ann Intern Med* [2019, 171: 135-6](#).
6. Sydney GI, Ioakim KJ, Paschou SA. Insulin resistance and adrenal incidentalomas: a bidirectional relationship. *Maturitas* [2019, 121: 1-6](#).
7. Chiodini I, Albani A, Ambrogio AG, et al. Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome *Endocrine* [2017, 56: 262-6](#).
8. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, et al. Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [2016, 175: R283-95](#).
9. Chiodini I, Gaudio A, Eller-Vainicher C, et al. Cortisol secretion, sensitivity, and activity are associated with hypertension in postmenopausal eucortisolemic women. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 4441-8](#).