

MORTALITÀ NELLA MALATTIA DI CUSHING

Introduzione

La malattia di Cushing (MC) è una condizione rara, caratterizzata da ipercortisolismo dovuto a eccesso di ACTH di origine ipofisaria. Anche se la chirurgia consente buoni tassi di remissione (60-80%), fino a un quarto dei casi va incontro a recidiva. Pertanto, in caso di MC persistente o recidiva, sono richieste opzioni di seconda linea per perseguire la remissione o, quanto meno, il controllo dell'eccesso di cortisolo (1).

I dati disponibili in letteratura sono concordi nell'affermare che **nella MC la mortalità è incrementata** rispetto alla popolazione generale. Viceversa, **è ancora dibattuto se la remissione comporti o meno il ripristino** della normale aspettativa di vita. Una recente metanalisi ha indicato come anche nella MC in remissione persista un aumentato rischio di mortalità rispetto alla popolazione generale, con un effetto cumulativo per il tasso standardizzato di mortalità (SMR) di 2.3 (IC 95% 1.3-4.0) (2). Tale riscontro è in contrasto con altri lavori, in cui emergeva la normalizzazione dell'aspettativa di vita nei pazienti con remissione di lunga durata dopo singolo intervento trans-sfenoidale (3). Un limite della maggior parte di questi studi è l'utilizzo dell'SMR, un indice dipendente dal numero di morti "attese" nella popolazione generale.

Lo studio

Un recente lavoro ha attuato un diverso protocollo, basato sul numero di morti "reali" nella popolazione generale svedese (4). Dal registro nazionale, che include la maggioranza dei pazienti affetti da patologia ipofisaria e fornisce dati relativi alla diagnosi e al successivo *follow-up*, sono stati raccolti i dati di **371 pazienti** che avevano ricevuto la diagnosi di MC tra il 1991 e il 2018. **Ad ogni soggetto con MC sono stati abbinati 4 soggetti non affetti**, confrontabili per sesso, età (alla diagnosi) e area residenziale. In questo modo è stato possibile confrontare la mortalità dei soggetti con MC con quella di una popolazione "reale" di controllo, con caratteristiche anagrafiche e demografiche sovrapponibili.

Rispetto ai controlli lo studio ha **confermato l'incremento di mortalità** correlato alla MC, sia in caso di mancato perseguimento della remissione (HR 5.6, IC 95% 2.7-11.6), sia nei soggetti che raggiungevano la remissione (HR 1.5, IC 95% 1.02-2.2). Il dato si è dimostrato indipendente dalla tempistica della remissione: la mortalità era aumentata **anche nei soggetti in remissione** dopo singolo intervento chirurgico (HR 1.7, IC 95% 1.03-2.8).

Le principali **cause di morte** sono risultate:

- su base **cardio-vascolare** (CV): lungo tutto il periodo di osservazione, a prescindere dallo stato di malattia all'ultimo *follow-up*. Tale riscontro è in linea con precedenti lavori, che suggerivano come gli effetti negativi dell'eccesso di cortisolo sul sistema CV persistevano anche dopo la remissione di malattia. Inoltre, rafforza l'indicazione al trattamento aggressivo delle comorbidità nei pazienti con MC, in *primis* ipertensione arteriosa, diabete mellito e dislipidemia (5);
- su base **infettiva**: più prevalenti nei primi sei anni di malattia, sia nei pazienti con malattia attiva, in linea con i ben noti effetti dei glucocorticoidi sul sistema immunitario, sia in quelli in iniziale remissione. In questi ultimi va prestata particolare attenzione alla corretta gestione dell'ipossurrenalismo iatrogeno, anch'esso associato a questo tipo di complicanze (6);
- sono, infine, stati descritti due eventi **trombo-embolici** letali, in fase attiva di malattia e nel periodo peri-operatorio, a sottolineare l'importanza dell'adeguata gestione di questa complicanza (7).

Commento e conclusioni

Questo studio svedese presenta numerosi **punti di forza**, tra cui l'inclusione di una serie consecutiva e completa di soggetti con MC, l'ampia numerosità campionaria, il lungo *follow-up* (mediana 10.6 anni) e soprattutto l'utilizzo di controlli "reali" comparabili ai casi per sesso, età e area geografica.

Tuttavia, vi sono anche alcuni **limiti**, tra cui la mancanza di un criterio univoco nella definizione della diagnosi di MC e la mancanza di dati relativi alle comorbidità (p.e. ipertensione, diabete mellito) e ai fattori confondenti (p.e. abitudine tabagica).



Questo studio, quindi, rafforza i dati a favore dell'aumentata mortalità nei soggetti con MC nonostante la remissione. Tuttavia, come spesso accade negli studi clinici, l'utilizzo dell'HR in una valutazione prospettica fornisce una visione "media" dell'andamento degli eventi. Pertanto, non possiamo escludere che un sottogruppo di soggetti con durata maggiore di remissione di malattia vada incontro al ripristino dell'aspettativa di vita.

Bibliografia

1. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2021, 9: 847-75](#).
2. Limumpornpetch P, Morgan AW, Tigancescu A, et al. The effect of endogenous Cushing syndrome on all-cause and cause-specific mortality. *J Clin Endocrinol Metab* [2022, 107: 2377-88](#).
3. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2016, 4: 569-76](#).
4. Bengtsson D, Ragnarsson O, Berinder K, et al. Increased mortality persists after treatment of Cushing's disease: a matched nationwide cohort study. *J Endocr Soc* [2022, 6: bvac045](#).
5. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary* [2015, 18: 188-94](#).
6. Ngaosuwan K, Johnston DG, Godsland IF, et al. Increased mortality risk in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: e2759-68](#).
7. Varlamov EV, Langlois F, Vila G, Fleseriu M. Cardiovascular risk assessment, thromboembolism, and infection prevention in Cushing's syndrome: a practical approach. *Eur J Endocrinol* [2021, 184: R207-24](#).