



## **SINDROME DI CUSHING SUBCLINICA: DEFINIZIONE, DIAGNOSI, CRITERI PER L'INDICAZIONE CHIRURGICA E PER IL FOLLOW UP**

### **A cura di:**

Emanuela Arvat, Giorgio Borretta, Roberta Giordano, Mauro Maccario, Luigi Oragano, Micaela Pellegrino, Anna Pia, Alessandro Piovesan, Massimo Terzolo, Marco Volante.

### **Approvato dal Gruppo di Lavoro sui tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine:**

**Coordinatori:** Emanuela Arvat, Fabio Orlandi

### **Partecipanti:**

Giovanni Pietro Arnone, Emanuela Arvat, Marcella Balbo, Maurizio Bossotti, Fabio Bramardi, Giovanni Canale, Pasquale Caraci, Flora Cesario, Enrica Ciccarelli, Paolo De Giuli, Maurilio Deandrea, Federica Demaria, Francesco Felicetti, Paolo Fracchia, Silvia Grottoli, Chiara Guglielmetti, Ruggero Guglielmetti, Antonio La Grotta, Marco Lodin, Alfredo Muni, Anna Nelva, Tiziana Nescis, Salvatore Oleandri, Luigi Oragano, Loredana Pagano, Nicola Palestini, Anna Pia, Alessandro Piovesan, Roberta Poli, Mirco Pultrone, Francesco Quaglino, Alberto Ravera, Paola Riella, Lodovico Rosato, Maura Rossi, Roberto Saracco, Maria Scatolini, Pietro Benedetto Soardo, Monica Suppo, Massimo Terzolo, Remo Zanchetta.

Statement su adesione a Linee Guida nazionali e/o internazionali sul tema; nel formulare le seguenti raccomandazioni si è tenuto conto delle vigenti linee guida: “ESE-ENSAT Practice Guidelines on Management of Adrenal Incidentalomas”, 2016.

## INTRODUZIONE

Un **incidentaloma surrenalico** è una **massa surrenalica asintomatica scoperta occasionalmente** mediante tecniche d’imaging effettuate senza alcun sospetto a priori di patologia surrenalica.

Tale definizione apparentemente semplice nasconde delle insidie interpretative, perché spesso è presente una qualche sintomatologia, che dovrebbe essere “aspecifica” per rientrare nella definizione di “incidentaloma” (es. colica addominale). D’altro canto è possibile che pazienti con sindromi endocrine conclamate non siano riconosciuti e giungano alla diagnosi solo dopo la scoperta “occasionale” di una massa surrenalica. Tali pazienti non dovrebbero rientrare nelle casistiche di “incidentaloma surrenalico”, secondo la definizione più stretta.

Esiste inoltre il problema di come considerare la massa surrenalica scoperta durante il follow-up di un paziente oncologico: può essere definita come un “incidentaloma surrenalico” solo in considerazione del fatto che questi pazienti sono asintomatici.

La definizione “incidentaloma surrenalico” include lesioni benigne e maligne derivanti dalla corticale, dalla midollare o da regioni extra-surrenaliche, la cui frequenza relativa dipende da contesto clinico e caratteristiche radiologiche.

La maggioranza delle lesioni è rappresentata da adenomi corticali non secernenti. La **definizione “incidentaloma surrenalico” non ha alcun valore diagnostico**: è un termine a ombrello che comprende entità molto diverse, accumulate da una modalità di scoperta occasionale. Proprio per la grande eterogeneità della condizione, le linee guida raccomandano che il **management** dei pazienti con incidentaloma surrenalico sia **discusso da un team multidisciplinare** se è presente almeno uno dei seguenti criteri:

- imaging non sicuramente compatibile con lesione benigna;
- evidenza di eccesso ormonale;
- evidenza di crescita tumorale durante il follow-up radiologico;
- indicazione all’intervento chirurgico.

Un'altra raccomandazione di ordine generale data dalle linee guida è che **tutti i pazienti** con incidentaloma surrenalico siano sottoposti a un'**accurata valutazione clinica** alla ricerca di segni e sintomi suggestivi di **iperfunzione surrenalica**.

## DEFINIZIONE

Il termine “**sindrome di Cushing subclinica**” mira a identificare pazienti che **non presentino specifici segni clinici di Cushing** (soprattutto i segni catabolici, come miopatia e fragilità cutanea), ma abbiano un'**evidenza biochimica di ipercortisolismo**. Questa condizione è **diversa dalla “sindrome di Cushing manifesta”**, in termini di presentazione clinica, prognosi e, come dimostrato recentemente, patogenesi genetica.

Le mutazioni patogenetiche a carico della subunità catalitica di PKA sono quasi esclusivamente trovate negli adenomi associati alla sindrome manifesta e non alla variante subclinica.

Inoltre, i pazienti con la sindrome di Cushing subclinica raramente progrediscono fino a sviluppare una sindrome clinicamente manifesta. Ciò nonostante, c'è evidenza che anche un ipercortisolismo di moderata entità, come si riscontra nella sindrome di Cushing subclinica, possa essere associato a comorbidità: ipertensione arteriosa, iperglicemia/diabete mellito di tipo 2, obesità, dislipidemia e osteoporosi.

Il termine “**sindrome di Cushing subclinica**” può essere **ambiguo**, perché la condizione può avere un impatto clinico al di là della sua evoluzione nella forma classica.

Pertanto, le linee guida consigliano di **evitare questo termine e utilizzare invece “secrezione autonoma di cortisolo”**, che ha il vantaggio di fare riferimento al momento patogenetico principale della condizione. Questo termine sarà utilizzato in seguito nel testo.

Sulla base dell'esame critico delle LG sopra riportate, il Gruppo di Studio formula le seguenti raccomandazioni.

## DIAGNOSI

**R.1.1 Si raccomanda che tutti i pazienti con incidentaloma surrenalico siano sottoposti al test di soppressione con desametasone 1-mg overnight (DST) per escludere l'eccesso di cortisolo (XXOO).**

**R.1.2 Si suggerisce l'interpretazione dei risultati del DST come una variabile continua piuttosto che categorica (si/no) (XOOO). Comunque, si raccomanda di usare un livello di cortisolo sierico post DST  $\leq 50$  nmol/l ( $\leq 1.8$   $\mu\text{g/dl}$ ) come criterio di esclusione della secrezione autonoma di cortisolo (XXOO). In questo caso non sono indicati ulteriori test ormonali.**

**R.1.3 Si suggerisce di considerare livelli di cortisolo post DST tra 51 e 140 nmol/l (1.9 - 5.0  $\mu\text{g/dl}$ ) come evidenza di "possibile secrezione autonoma di cortisolo" e un livello di cortisolo post DST  $> 140$  nmol/l ( $> 5.0$   $\mu\text{g/dl}$ ) come evidenza di "secrezione autonoma di cortisolo". Test ormonali aggiuntivi (ACTH, cortisoluria, cortisolo salivare notturno) possono essere indicati per valutare meglio l'entità dell'eccesso di cortisolo.**

#### Argomentazioni

Nonostante una grande varietà di algoritmi diagnostici sia stata utilizzata per definire il cosiddetto "ipercortisolismo subclinico", non vi è attuale consenso sull'accuratezza diagnostica di ognuno dei test proposti.

Sulla base dei dati presenti in letteratura, il Gruppo di Studio raccomanda il test con DST come screening sulla base di considerazioni fisiopatologiche, della semplicità del test, e sull'osservazione che il DST è stato incorporato nella maggior parte degli algoritmi diagnostici proposti. È importante considerare i farmaci o le condizioni che possono interferire con il test.

Non vi è consenso nella letteratura sul valore di cut-off del DST sopra il quale considerare il test come positivo.

La specificità diviene un problema con l'impiego dei cut-off minori per il cortisolo post DST, con il rischio di risultati falsi positivi. È stato considerato come esista un "continuum" biologico senza una chiara separazione tra adenomi non-funzionanti e adenomi associati a "secrezione autonoma di cortisolo". Sebbene ci sia un dibattito aperto su quale cut-off di cortisolo post DST identifichi un eccesso di secrezione, un valore  $< 1.8$   $\mu\text{g/dl}$  (50 nmol/l) può essere ragionevolmente considerato normale, escludendo di fatto l'eccesso di cortisolo. Inoltre, vi è evidenza di un progressivo incremento di morbilità e mortalità per livelli crescenti di cortisolo post DST per valori  $> 1.8$   $\mu\text{g/dl}$  (50 nmol/l).

Seguendo il ragionamento che la probabilità di un eccesso di cortisolo clinicamente rilevante aumenti quanto maggiore è il cortisolo post DST, è stata proposta la terminologia di “possibile secrezione autonoma di cortisolo” per valori di cortisolo post DST tra 51 e 140 nmol/l, mentre per valori maggiori si parla di “secrezione autonoma di cortisolo”.

Test ormonali addizionali sono utili per valutare meglio l'entità dell'ipercortisolismo ma va considerato che l'impiego di molteplici test può portare a falsi positivi, e per nessuno di questi test sono stati definiti con certezza cut-off diagnostici.

Test addizionali sono indicati nei pazienti con “possibile secrezione autonoma di cortisolo” e comorbidità potenzialmente correlate e nei pazienti con certa “secrezione autonoma di cortisolo”. Non vi è indicazione a ripetere il test di soppressione con dosi maggiori di desametasone.

**R.1.4 Si raccomanda di non considerare la “secrezione autonoma di cortisolo” come una condizione a elevato rischio di sviluppo di sindrome di Cushing manifesta (XXOO).**

#### Argomentazioni

Gli studi sul follow-up dei pazienti con incidentaloma surrenalico hanno uniformemente riportato una prevalenza assai ridotta (<1%) di pazienti con “secrezione autonoma di cortisolo” che siano progrediti a una forma manifesta di Cushing.

**R.1.5 Si raccomanda di valutare i pazienti con “possibile secrezione autonoma di cortisolo” per la presenza di ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo 2 (XOOO) e di trattare appropriatamente queste condizioni, qualora presenti.**

**R.1.6 Si suggerisce di valutare i pazienti con “secrezione autonoma di cortisolo” anche per la presenza di fratture vertebrali asintomatiche (XOOO) e di considerare un trattamento appropriato, qualora siano presenti (XOOO).**

#### Argomentazioni

Vi sono consistenti evidenze sull'esistenza di un'associazione tra secrezione autonoma di cortisolo, ipertensione arteriosa e iperglicemia, mentre l'associazione con la dislipidemia è meno certa. Vi è anche evidenza, seppur limitata, di un eccesso di mortalità per questi pazienti.

Diversi studi, sebbene provenienti da un unico gruppo di ricerca, hanno inoltre dimostrato un'associazione tra secrezione autonoma di cortisolo e incrementato rischio di fratture vertebrali. Sebbene queste fratture siano per lo più asintomatiche, un trattamento appropriato volto a prevenire le complicanze a medio - lungo termine giustifica la raccomandazione R 1.6.

## TRATTAMENTO CHIRURGICO

**R.2.1 Si suggerisce un approccio individualizzato per raccomandare l'opzione chirurgica in pazienti con "secrezione autonoma di cortisolo" dovuta a un adenoma della corticale che presentino comorbidità potenzialmente correlate all'eccesso di cortisolo (XOOO). La scelta dovrebbe considerare i seguenti fattori: età del paziente, entità dell'eccesso di cortisolo, condizioni di salute, entità delle comorbidità e preferenza del paziente. In tutti i pazienti valutati per l'opzione chirurgica dovrebbe essere confermata la condizione di ACTH-indipendenza dell'eccesso di cortisolo. Le comorbidità rappresentano il fattore più importante per la scelta chirurgica.**

### Argomentazioni

La letteratura sui risultati della chirurgia nel trattamento delle lesioni surrenaliche associate a secrezione autonoma di cortisolo ha molti limiti, soprattutto non vi sono dati su endpoint forti (mortalità, eventi) e non consente di fornire raccomandazioni precise. Vi sono evidenze di un miglioramento di alcune comorbidità (soprattutto ipertensione e diabete) con la chirurgia, ma gli studi sono di bassa qualità.

Pertanto, la decisione dell'opzione chirurgica deve essere individualizzata poiché non vi è certezza che la chirurgia possa normalizzare o migliorare la situazione clinica in ogni paziente. Devono essere considerati i fattori che sono correlati all'outcome chirurgico, quali età del paziente, durata ed evoluzione delle comorbidità e grado di controllo delle stesse, nonché presenza ed entità di danno d'organo stabilizzato (Figura 1).

Si può ragionevolmente indicare la chirurgia in pazienti con "secrezione autonoma di cortisolo" (cioè con cortisolo post DST > 5 µg/dl) associata alla presenza di almeno due comorbidità potenzialmente correlate all'eccesso di cortisolo (diabete tipo 2, ipertensione, obesità, osteoporosi), delle quali almeno una sia mal controllata da una terapia medica ottimale. Non vi è indicazione chirurgica per pazienti con cortisolo post DST > 5 µg/dl che non presentino comorbidità.

La chirurgia potrebbe essere anche indicata in pazienti giovani con “possibile secrezione autonoma di cortisolo” (cioè con cortisolo post DST compreso tra 1.8 e 5 µg/dl) o, dopo un’attenta valutazione clinica globale, in pazienti con un minor grado di comorbidità, allo scopo di prevenire la possibile evoluzione delle stesse.

**R.2.2 Si raccomanda la surrenectomia come standard di trattamento per i tumori monolaterali che causano un eccesso di cortisolo clinicamente significativo.**

**R.2.3 Si raccomanda di non effettuare la surrenectomia in pazienti asintomatici con tumore monolaterale, non-funzionante e ovvie caratteristiche di benignità alle indagini radiologiche (XOOO).**

#### Argomentazioni

Vi è consenso che il trattamento di elezione di tumori surrenalici che causano un eccesso ormonale con un sicuro impatto clinico sia la loro asportazione chirurgica. Vi è sufficiente evidenza che un elevato volume chirurgico correli con un miglior risultato.

Comunque, non è al momento possibile identificare un numero soglia di surrenectomie per anno che sia associato con il migliore risultato in questo setting di patologia.

**R.2.4 Si raccomanda la surrenectomia mini-invasiva sia in pazienti con tumore monolaterale e caratteristiche di benignità alle indagini radiologiche, sia quando il tumore presenti caratteristiche sospette di malignità ma abbia un diametro  $\leq 6$  cm, senza evidenza di invasione locale (XOOO).**

#### Argomentazioni

Vi sono evidenze che la chirurgia mini-invasiva produca gli stessi risultati in termini di controllo oncologico nel trattamento dei carcinomi surrenalici localizzati. Sebbene l’argomento del trattamento chirurgico ottimale del carcinoma sia controverso, non vi è dubbio che la chirurgia mini-invasiva sia il trattamento di elezione delle lesioni benigne causa di secrezione autonoma di cortisolo.

In caso di lesioni bilaterali, non è raccomandata la surrenectomia bilaterale, ma vi sono evidenze che la rimozione mini-invasiva della lesione di maggiori dimensioni possa essere efficace nel controllare l'eccesso di cortisolo.

Non è data alcuna raccomandazione su quale sia l'approccio ottimale della chirurgia mini-invasiva, lasciando la scelta all'esperienza del chirurgo.

**R.2.5 Si raccomanda il trattamento perioperatorio con steroidi a dosi adeguate per uno stress chirurgico maggiore in tutti i pazienti con “secrezione autonoma di cortisolo” certa o possibile che siano sottoposti alla surrenectomia.**

#### Argomentazioni

La rimozione chirurgica di un tumore causa di secrezione autonoma di cortisolo può portare a una condizione d'insufficienza surrenalica. Pertanto, è giustificata una supplementazione steroidea peri- e post-operatoria nei pazienti con possibile secrezione autonoma di cortisolo (cortisolo post DST > 50 nmol/l (> 1.8 µg/dl) anche in assenza di segni clinici, oltre che nei pazienti con ipersecrezione certa.

Alcuni centri utilizzano una supplementazione steroidea anche dopo l'asportazione di tumori non secernenti e questo approccio sembra più cauto, soprattutto se il risultato del dosaggio del cortisolo non è disponibile in tempi brevi.

La terapia steroidea dovrebbe essere fornita preferenzialmente con idrocortisone utilizzando le dosi da stress maggiore, in accordo con le linee guida specifiche sull'insufficienza surrenalica.

Dopo l'intervento, la terapia steroidea dovrebbe essere progressivamente ridotta secondo schemi individualizzati impostati da medici esperti di questa condizione clinica.

#### **FOLLOW UP DEI PAZIENTI NON OPERATI**

**R.3.1 Si suggerisce di non ripetere gli esami ormonali in pazienti con test ormonali normali alla diagnosi a meno che compaiano segni clinici suggestivi di attività endocrina o se vi sia un peggioramento delle comorbilità (es. ipertensione e diabete) (XOOO).**

### Argomentazioni

Il rischio di sviluppare una sindrome di Cushing manifesta è estremamente ridotto in pazienti con una valutazione ormonale compatibile con adenoma non-funzionante alla diagnosi, mentre l'evento più comune durante il follow-up è lo sviluppo di una secrezione autonoma di cortisolo senza i segni clinici di sindrome di Cushing manifesta, che può accadere in una percentuale variabile tra 8 e 14% dei pazienti con adenoma inizialmente non-funzionante.

Pertanto, per i rischi di risultati falsi positivi dei test ormonali, non è giustificato alcun follow-up ormonale sistematico nei pazienti con adenoma non-funzionante alla diagnosi (cortisolo post DST < 1.8 µg/dl), se non insorge un quadro clinico suggestivo.

**R.3.2 Nei pazienti con “possibile o certa secrezione autonoma di cortisolo” (in assenza di diagnosi di sindrome di Cushing manifesta) non candidati all'intervento di surrenectomia, si raccomanda un follow-up annuale con rivalutazione dell'eccesso di cortisolo e un'accurata valutazione delle comorbilità potenzialmente correlate all'eccesso ormonale (XOOO). Sulla base di queste valutazioni prospettiche, potranno essere riconsiderati i potenziali benefici di una possibile opzione chirurgica.**

**R.3.3 Non si suggerisce un follow-up d'immagine nel caso di masse < 4.0 cm con chiare caratteristiche di benignità. Per masse  $\geq$  4.0 cm, anche se con caratteristiche di benignità, è prudente suggerire un follow-up d'immagine. Vi sono insufficienti evidenze per definire il timing preciso del follow-up e la sua durata, ma può essere ragionevole ripetere periodicamente una TC o una RMN senza mezzo di contrasto per qualche anno. L'eventuale secrezione autonoma di cortisolo non modifica l'indicazione al follow-up. Si suggerisce l'intervento di surrenectomia in presenza di crescita tumorale del 20% (con almeno 5 mm di incremento) (XOOO).**

### Argomentazioni

Se è estremamente raro che si assista allo sviluppo di una sindrome di Cushing manifesta durante il follow-up, è vero che la condizione di secrezione autonoma di cortisolo può essere associata all'insorgenza e/o progressione delle diverse comorbilità.

Pertanto, è giustificato un follow-up annuale dei pazienti con secrezione autonoma di cortisolo e di quelli con possibile secrezione autonoma ormonale non avviati all'intervento chirurgico, al fine di identificare precocemente l'insorgenza di comorbilità associate all'ipersecrezione glucocorticoide e/o la loro progressione.

La comparsa, o il peggioramento, di una di queste dovrebbe indurre a una rivalutazione ormonale, ed eventualmente strumentale, nonché ad una riconsiderazione dell'opzione chirurgica in linea con i cambiamenti della situazione clinica e ormonale osservati.

In assenza di evidenze, si suggerisce che non sia necessario un follow-up effettuato da un endocrinologo oltre i 2-4 anni nei pazienti che non dimostrano variazioni rilevanti durante il periodo. E' sufficiente un follow-up da parte del medico di medicina generale.

La trasformazione maligna di un adenoma è estremamente rara, anche se biologicamente possibile, quando la caratterizzazione dell'incidentaloma sia ottimale alla diagnosi. La ripetizione di esami radiologici durante il follow-up comporta il rischio di esposizione cumulativa a radiazioni ionizzanti, che potrebbe indurre un rischio oncologico.

Pertanto, l'acquisizione ipotetica di una maggior certezza circa il comportamento di un incidentaloma deve essere valutata in rapporto a questo rischio reale.



## **BIBLIOGRAFIA**

Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors;

*M. Fassnacht, W. Arlt, I. Bancos, H. Dralle, J. Newell-Price, A. Sahdev, A. Tabarin, M. Terzolo, S. Tsagarakis and O. M. Dekkers;*

*Eur J Endocrinol. 2016;175(2):G1-G34.*

