

# Ipercortisolismo subclinico: quando e come indagarlo?

R. Castello<sup>a</sup>, F. Zambotti<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Divisione di Medicina Generale/Endocrinologia, AOUI di Verona

<sup>b</sup>Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, AOUI di Verona

## Riassunto

L'ipercortisolismo subclinico è l'assenza di segni clinici della sindrome di Cushing in presenza di un'alterazione della secrezione di cortisolo. Ha prevalenza 5-20% nella casistica generale ed una particolare frequenza in alcune popolazioni come gli affetti da diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, anziani con osteoporosi e fratture vertebrali. La diagnosi di ipercortisolismo biochimico risulta complessa perché il grado modesto d'ipercortisolismo rende meno affidabili i classici test utilizzati nello screening della sindrome di Cushing ed anche il dosaggio dell'ACTH presenta problemi tecnici a concentrazioni prossime ai limiti inferiori della normalità. Non vi è accordo su quale sia la strategia migliore per identificare la sindrome di Cushing subclinica ma fra le varie metodiche (cortisolo salivare notturno, cortisolo urinario, test di soppressione, etc.) i maggiori consensi sono per il test di soppressione con desametasone 1 mg overnight preferendo il test a basse dosi (2mg/die x 48 ore) in casi di obesità, alcolismo, condizioni psichiatriche e diabete mellito. Controverso anche il livello di cortisolo da utilizzare come cut-off diagnostico, che sembra ragionevole fissare a 1,8 ug/dL (50 nmol/L). Un eccesso di cortisolo cronico, seppure modesto può portare complicanze metaboliche, sindrome da insulino-resistenza, complicanze cardiovascolari e fratture osteoporotiche. Lo screening della sindrome di Cushing è al momento raccomandabile, solo in pazienti affetti da incidentalomi surrenalici, patologie inattese in rapporto all'età (ad es. precoce ipertensione o osteoporosi), in presenza di fenotipo sospetto, bambini con riduzione della velocità di crescita e incremento ponderale. Potrebbe inoltre essere preso in considerazione in pazienti affetti da ipertensione arteriosa, diabete mellito, osteoporosi, in cui è stato segnalato un incremento della prevalenza di Sindrome di Cushing.

## Summary

### Subclinical Hypercortisolism: How And When To Screen For It?

Subclinical hypercortisolism is the presence of an alteration in cortisol secretion in the absence of clinical features of Cushing's syndrome. It has a prevalence of 5-20% in literature and it has been demonstrated to be particularly frequent in some populations of patients, such as those with type 2 diabetes, hypertension, elder people with osteoporosis and vertebral fractures. Demonstrating biochemical hypercortisolism can be challenging because the common methods used in overt Cushing's syndrome are less effective in modest hypercortisolism as well as it is for ACTH assays if ACTH is on the lower normal range. There is no wide consensus on the best laboratory test to diagnose subclinical Cushing's syndrome (midnight salivary cortisol levels, free urinary cortisol, suppression test, etc.). Among these assays the best seems to be 1 mg desametasone overnight suppression test using 2 mg/die x 48 h in presence of obesity, alcoholism, psychiatric pathologies or diabetes. Also the diagnostic cut-off is still a matter of debate, though it's seem reasonable to set it at 1,8 ug/dL (50 nmol/L). A chronic cortisol excess, even if low, may have important effects such as metabolic alterations, insulin resistance syndrome, cardiovascular complications and osteoporotic fractures. Screening for Cushing's syndrome is indicated in presence of adrenal incidentalomas, age unexpected disease (early development of hypertension or osteoporosis), cushingoid clinical signs, children with low height increase and overweight. It may be considered also in those patient populations in which it is demonstrated a high prevalence such as patients with diabetes, hypertension or osteoporosis.

*Key-words:* subclinical hypercortisolism, diabetes, hypertension, osteoporosis.

Il termine “ipercortisolismo subclinico”, o “sindrome di Cushing subclinica”, è usato per indicare la presenza di ipercortisolismo biochimico in assenza di evidenti manifestazioni cliniche cushingoidi. In letteratura, la prevalenza della sindrome di Cushing subclinica varia tra il 5% e il 20% ossia 70-100 casi ogni 100.000 persone nella popolazione generale<sup>1,2</sup> a seconda dei molteplici e differenti algoritmi diagnostici utilizzati e delle casistiche valutate, spesso di ridotta numerosità. Una notevole percentuale di ipercortisolismo subclinico è stata dimostrata anche in alcune particolari popolazioni come i pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, fra i quali differenti studi hanno dimostrato una prevalenza fra lo 0,6% e il 3%<sup>3-5</sup>, e pazienti con ipertensione arteriosa, che hanno dimostrato una prevalenza di sindrome di Cushing compresa fra lo 0,5% e 1%<sup>6</sup>. Una diagnosi inattesa di ipercortisolismo subclinico è stata riscontrata nell'11% dei casi di pazienti anziani con osteoporosi e fratture vertebrali<sup>7</sup>.

La diagnosi di ipercortisolismo subclinico deve in primo luogo soddisfare il criterio fondamentale: il paziente non deve presentare il fenotipo proprio della sindrome di Cushing (facies lunaris, pletora, obesità centrale, astenia dei muscoli prossimali, strie rubrae, facilità agli ematomi e atrofia cutanea) anche se, ad un approfondimento anamnestico e clinico si può riscontrare la presenza di alcuni dei segni tipici.

L'esame clinico del paziente è un punto critico poiché risente molto dell'esperienza personale dell'esaminatore e del suo giudizio soggettivo.

In secondo luogo va dimostrata la presenza di una alterazione della secrezione di cortisolo. Anche tale diagnosi biochimica risulta complessa per diversi motivi:

1. il grado d'ipercortisolismo è 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 se applicati ad una popolazione che non presenta segni clinici chiari di malattia, rendendo difficile distinguere i veri dai falsi positivi, che sono frequenti;
3. il dosaggio dell'ACTH presenta problemi tecnici a concentrazioni prossime ai limiti inferiori della normalità.

Al momento, non vi è accordo su quale sia la strategia migliore per identificare la sindrome di Cushing subclinica. Le linee guida della Endocrine Society del 2008 sulla diagnosi della sindrome di Cushing suggeriscono come screening iniziale la valutazione del cortisolo salivare notturno in pazienti con incidentaloma surrenalico<sup>8</sup>. Tale metodica è stata però descritta come non accurata per escludere la diagnosi di ipercortisolismo in pazienti con ipercortisolismo subclinico poiché mostrerebbe una sensibilità del solo 22% in questo caso<sup>9</sup>. 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. In realtà è ancora controverso quale sia il livello di cortisolo da utilizzare come soglia<sup>10</sup>. Le linee guida della Endocrine Society del 2008 confermano la validità come screening del test di soppressione con desametasone 1 mg overnight, preferendo il test a basse dosi (2mg/die x 48 ore) in casi di obesità, alcolismo, condizioni psichiatriche e

diabete mellito. Il cut off consigliato, nonostante il dibattito tuttora aperto, sembra ragionevolmente fissato a 1,8 ug/dL (50 nmol/L)<sup>8</sup>.

L'importanza dell'individuazione dei pazienti affetti da sindrome di Cushing subclinica dipende dalla sua potenziale pericolosità che non è tanto dovuta all'evoluzione verso l'ipercortisolismo clinicamente manifesto, evenienza rara, ma alla possibilità che un eccesso di cortisolo, seppure modesto, possa in cronico, portare all'insorgenza delle classiche complicanze metaboliche, alla caratteristica sindrome da insulino-resistenza ed alle secondarie complicanze cardiovascolari tipiche della sindrome di Cushing conclamata<sup>11</sup>.

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. Un'altra temuta complicanza dell'ipercortisolismo cronico è rappresentata dalle fratture osteoporotiche. E' infatti dimostrato che soggetti con ipercortisolismo subclinico hanno una BMD alla DXA inferiore rispetto ai soggetti senza ipercortisolismo, così come una maggiore prevalenza di fratture<sup>12</sup>. Una diagnosi di ipercortisolismo subclinico è stata riscontrata nell'11% dei casi di pazienti anziani con osteoporosi e fratture vertebrali<sup>7</sup>.

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, i cosiddetti incidentalomi surrenalici, la cui prevalenza sta rapidamente aumentando grazie alla diffusione e maggiore disponibilità delle moderne tecniche di imaging. Si stima che in circa il 4% dei pazienti che effettuano una TC addominale si riscontri un adenoma surrenalico clinicamente inapparente. Ne risulta quindi un numero non indifferente di soggetti da sottoporre a screening per ipercortisolismo. Recenti casistiche mostrano che circa il 12,3% degli incidentalomi asportati era funzionante e l'ipercortisolismo subclinico si riscontrava nella maggioranza di essi, dati che concordano con precedenti in letteratura che riportano la presenza di secrezione di cortisolo nel 5-25% delle masse surrenaliche accidentalmente riscontrate<sup>10,13</sup>.

Oltre ai pazienti con incidentalomi surrenalici, sembra ragionevole indagare per ipercortisolismo biochimico anche pazienti con patologie inattese in rapporto all'età (ad es. precoce comparsa di ipertensione e osteoporosi); pazienti con i segni e sintomi che con maggiore probabilità si correlano alla sindrome di Cushing (facilità nella formazione di ecchimosi, pletora facciale, miopia prossimale, strie rubrae); pazienti con segni e sintomi di Cushing, in progressione; bambini con riduzione della velocità di crescita e incremento ponderale<sup>8</sup>.

In considerazione della esistenza di popolazioni di pazienti in cui è stato segnalato un incremento della prevalenza di Sindrome di Cushing (ipertensione arteriosa, diabete mellito, osteoporosi) potrebbe essere preso in considera-

zione lo screening per ipercortisolismo anche in tali categorie<sup>10</sup>.

## Bibliografia

1. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:43-56.
2. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367:1605-17.
3. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5808-13.
4. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, Coletti F, Morelli V, Di Lembo S, et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes Care* 2007; 30:83-8.
5. Reimondo G, Pia A, Allasino B, Tassone F, Bovio S, Borretta G, et al. Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:225-9.
6. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27:193-202.
7. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 541-8.
8. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526-40.
9. Masserini B, Morelli V, Bergamaschi S, Ermetici F, Eller-Vainicher C, Barbieri AM, et al. The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:87-92.
10. Mazzucco TL, Bourdeau I, Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16:203-10.
11. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4872-8.
12. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3207-14.
13. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 423-39.