

## IPERCORTISOLISMO SUBCLINICO E DANNO OSSEO

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

L'ipercortisolismo subclinico (SH) è una condizione di eccesso di cortisolo in assenza dei classici segni e sintomi della s. di Cushing (strie *rubrae*, miopia prossimale, pletora facciale, facilità alle ecchimosi), che può essere sia di origine esogena (per l'assunzione di basse dosi di glucocorticoidi per svariate patologie) che endogena.

La **prevalenza** della forma endogena di SH si aggira intorno allo 0.2-2%, considerando che la prevalenza di incidentaloma surrenalico (AI) nella popolazione adulta è intorno al 4-7% e che nei pazienti con AI la presenza di SH è stimata tra il 5 e il 30%, a seconda dei criteri diagnostici utilizzati.

La ricerca dell'SH è importante, perché si associa spesso a ipertensione arteriosa, diabete mellito, sindrome metabolica e danno osseo, patologie potenzialmente curabili con la risoluzione dell'SH.

Un recente studio ha focalizzato l'attenzione sul danno osseo da SH endogeno, analizzando le attuali evidenze fornite dagli studi clinici in merito al meccanismo fisiopatologico, alle conseguenze e al possibile trattamento, fornendo inoltre indicazioni sullo *screening* dell'SH nella popolazione affetta da osteoporosi e/o fratture vertebrali (1).

Nell'analizzare questi dati è inevitabile scontrarsi con la problematica maggiore legata a questi studi: l'eterogeneità nella **definizione** di SH, sulla cui diagnosi, significato clinico e modalità di trattamento si continua ancora ampiamente a discutere (2). Almeno per quanto riguarda le complicanze scheletriche, gli autori concludono che la **diagnosi** di SH possa essere posta utilizzando il *test* di Nugent (cortisolemia dopo soppressione *overnight* con 1 mg di desametasone) con un *cut-off* pari a 2 µg/dL (55 nmol/L).

La **prevalenza di fratture vertebrali** è aumentata nei soggetti con AI e SH (in media + 60%) rispetto a quelli con AI senza SH. Questo dato deve tener conto di una possibile lunga durata di malattia nei soggetti con la forma subclinica, spesso misconosciuta.

Il **rischio fratturativo** sembra aumentato rispetto alla popolazione generale anche nei soggetti con AI non classificati come SH. Questo dato deve essere interpretato ricordando che la secrezione di cortisolo nei pazienti con AI è una variabile continua, dalla completa normalità a una franca ipersecrezione. Qualsiasi *cut-off* sia utilizzato, non è quindi in grado di discriminare i pazienti con SH da quelli senza SH con il 100% di sensibilità e specificità. Inoltre, sembra giocare un ruolo importante la diversa sensibilità individuale ai glucocorticoidi, determinata da alcuni polimorfismi del loro recettore (Bcll e N363S) e dalla diversa attività dell'11β-OH-steroido-deidrogenasi tipo 1.

### È possibile stimare il rischio fratturativo?

Il danno osseo sembra correlato alla **riduzione della qualità dell'osso** più che alla sua densità (BMD). Infatti, gli studi mostrano come il *Trabecular Bone Score* e lo *Spinal Deformity Index*, surrogati della qualità dell'osso, individuano i pazienti maggiormente a rischio di sviluppare una frattura vertebrale con più accuratezza della BMD.

### Qual è il sito osseo maggiormente colpito dall'SH?

I dati disponibili in letteratura, anche se qualitativamente discutibili, individuano l'**osso trabecolare** come *target* principale, sebbene sia presente una compromissione anche della parte corticale.

Meno certezze si hanno invece dalla valutazione dei marcatori di rimodellamento osseo, anche se il loro comportamento nei pazienti con SH sembra rispecchiare il meccanismo fisiopatologico del danno scheletrico tipico dell'ipercortisolismo clinico, con un disaccoppiamento tra l'apposizione ossea, quasi sempre ridotta, e il riassorbimento osseo, spesso entro i limiti della norma. È importante sottolineare come nell'SH il danno scheletrico possa essere legato a una riduzione della sintesi scheletrica e a una generale riduzione del *turn-over* osseo.

### Quando ricercare un danno osseo nei pazienti con AI?

I soggetti con cortisolemia dopo test di Nugent > 2 µg/dL dovrebbero essere sottoposti a densitometria e radiografia della colonna, per **escludere la presenza di fratture morfometriche**, da ripetere dopo 2 anni per evidenziare la presenza di nuove fratture che potrebbero modificare l'*iter* terapeutico.



### Come trattare il danno scheletrico nei soggetti con SH?

L'intervento chirurgico di **surrenectomia** sembrerebbe ridurre il rischio fratturativo.

In previsione di un trattamento a breve termine dell'SH, nelle donne eugonadiche o negli uomini < 50 anni in assenza di fratture o di riduzione di BMD, si consiglia una **terapia conservativa** con calcio e colecalciferolo.

Se non è possibile la chirurgia, è necessario aggiungere una **terapia farmacologica** (bisfosfonati, denosumab, teriparatide) in presenza di:

- ipogonadismo;
- frattura osteoporotica;
- rischio fratturativo elevato (calcolato con un algoritmo come il FRAX);
- BMD con T-score < -1.5;
- età > 70 anni.

Dal punto di vista fisiopatologico, il **farmaco ottimale** per contrastare l'effetto dell'SH (come in generale nell'osteoporosi da steroidi) è il paratormone, che controbilancia la riduzione dell'apposizione ossea e il ridotto *turn-over* tipico di queste forme. Gli alti costi, però, ne consentono l'utilizzo solo per i pazienti a più alto rischio fratturativo.

### Quando sottoporre a *screening* per SH i soggetti con osteoporosi e/o frattura?

Gli autori consigliano lo *screening* nei soggetti:

- con Z-score < -2;
- che non rispondono in modo efficace a una terapia adeguata;
- in cui la BMD si riduca rapidamente rispetto al valore atteso;
- eugonadici con frattura da fragilità.

### CONCLUSIONI

Grandi passi devono ancora esser fatti per comprendere e analizzare con più accuratezza l'SH, da una corretta definizione, alla gestione, alla ricerca e trattamento delle complicanze. Tuttavia, i dati della letteratura dimostrano chiaramente come l'SH, sebbene per definizione sia una condizione asintomatica, non sia assolutamente innocua e come la sua presenza dovrebbe essere sempre ricercata in pazienti con AI o in alcune condizioni particolari.

### BIBLIOGRAFIA

1. Chiodini I, Eller-Vainicher C, Morelli V, et al. Endogenous subclinical hypercortisolism and bone: a clinical review. Eur J Endocrinol [2016, 175: R265-82](#).
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](#).