

RISCHIO DI FRATTURE OSSEE DOPO DIAGNOSI DI ADENOMA SURRENALICO

Background

Diversi studi, condotti per la maggior parte su piccole casistiche, hanno riportato aumentata prevalenza di fratture vertebrali asintomatiche nei pazienti con adenoma surrenalico di riscontro incidentale, classificato come:

- non-funzionante (NFAT), definito da valori di cortisolemia $< 1.8 \mu\text{g/dL}$ dopo test di soppressione con 1 mg desametasone (1mgDST): 21-46% di fratture;
- *mild autonomous cortisol secretion* (MACS), definito prevalentemente sulla base di valori di cortisolemia dopo 1mgDST $> 1.8 \mu\text{g/dL}$, isolati o in associazione a incrementati valori di cortisolo libero urinario e ridotti valori di ACTH, in assenza dei classici segni e sintomi della sindrome di Cushing: 56-82% di fratture.

In aggiunta, due studi con un *follow-up* di 24 mesi hanno riportato un'incidenza di fratture del 9-13% nei pazienti con NFAT e del 48.5% dei pazienti con MACS (1).

Nonostante questo, non ci sono attualmente raccomandazioni sul monitoraggio e il trattamento appropriato delle complicanze ossee di questi pazienti. Inoltre, rimane sconosciuto il rischio di fratture sintomatiche vertebrali o di altri siti.

Lo studio (2)

Outcome principale: prevalenza e incidenza di fratture ossee sintomatiche (escludendo quelle dovute a traumi maggiori).

Popolazione di origine: abitanti della contea di Olmsted, nel Minnesota, tra il 1995 e il 2017. I dati sono stati ottenuti attraverso un sistema di *record-linkage*, che include tutti i fascicoli sanitari della popolazione in esame, seguita presso l'Olmsted Medical Center e la Mayo Clinic.

Criteri di inclusione/esclusione: pazienti con adenoma surrenalico (escludendo quelli con ipersecrezione ormonale conclamata), confrontati con ugual numero di controlli paragonabili per età e sesso, in cui la presenza di adenoma fosse stata esclusa attraverso la TAC.

Casistica estratta: 1004 pazienti con adenoma surrenalico, 58% donne, 94% bianchi, età mediana alla diagnosi 63 anni (*range* 20-96). Le diagnosi erano:

- MACS, definita solo sulla base di valori di cortisolo dopo 1mgDST $> 1.8 \mu\text{g/dL}$, in 81/1004 (8%);
- NFAT in 141 (14%) pazienti sottoposti a 1mgDST;
- funzione surrenalica indeterminata (AUCS) in 782 pazienti (non sottoposti a 1mgDST).

Prevalenza di fratture pregresse: era **più alta nei pazienti** alla diagnosi di adenoma surrenalico rispetto ai controlli:

- qualunque frattura: 47.9% vs 41.3% ($p = 0.003$);
- fratture vertebrali: 6.4% vs 3.6% ($p = 0.004$);
- fratture combinate (femore, vertebre e polso): 16.6% vs 13.3% ($p = 0.04$).

La prevalenza di fratture di femore e di polso è risultata paragonabile tra pazienti e controlli. Anche la prevalenza di assunzione di bisfosfonati nei 5 anni precedenti la diagnosi è risultata paragonabile, così come la densità minerale ossea (BMD), dopo correzione per età, BMI e sesso.

La prevalenza di fratture alla diagnosi è risultata più alta nei pazienti con AUCS (49.2 vs 42.1, $p = 0.004$) rispetto ai controlli, ma non nei pazienti con MACS o NFAT.

Incidenza di fratture: la mediana del **tempo di osservazione** è stata di **6.8 anni** (*range* 0-21.9) nei pazienti con adenoma e 7.2 anni nei controlli (*range* 0-21.9). L'incidenza **cumulativa** di fratture a qualsiasi sito a partire da 6 mesi dopo la diagnosi è risultata **maggiore nei pazienti con adenoma** rispetto alla popolazione di riferimento (13.7% vs 8.8% a 5 anni, 27.3% vs 18.4% a 10 anni e 32.8% vs 31.8% a 15 anni, $p = 0.0007$), senza differenze di prevalenza nei diversi siti di frattura, a causa del basso numero di eventi.



In particolar modo, il rischio di avere una nuova frattura a 10 anni è risultato significativamente più alto solo nei pazienti con AUCS rispetto al campione di riferimento (28.3% vs 19.2%, $p = 0.008$), a causa della minor numerosità del campione di MACS (30.3% vs 14.1%, $p = 0.13$) e NFAT (20.0% vs 15.8%, $p = 0.29$).

Dopo correzione per età, sesso, BMI, fumo, storia pregressa di fratture e cause comuni di osteoporosi secondaria, rispetto ai soggetti di riferimento, vi era un aumentato rischio che i pazienti con adenoma sviluppassero una nuova frattura durante il *follow-up* (almeno 6 mesi): HR 1.27 (IC95% 1.07–1.52).

Commento

Il dato che emerge da questo studio è sicuramente forte e consolida quello che era stato suggerito da studi precedenti: **i pazienti con adenoma surrenalico hanno un aumentato rischio di sviluppare nel tempo fratture cliniche da fragilità, indipendentemente dalla BMD.**

Altri autori avevano evidenziato in passato come nei pazienti con ipercortisolismo lieve vi fosse un'aumentata prevalenza e incidenza di fratture vertebrali asintomatiche, campanello di allarme per la possibile insorgenza di fratture cliniche (1).

Non è statisticamente significativo, ma comunque indicativo, il fatto che l'incidenza di nuove fratture osservate dagli autori nel gruppo dei MACS sia del 30% e nei NFAT del 20%. L'assenza di una valutazione della funzione surrenalica in buona parte della popolazione studiata ha limitato la potenza dello studio. L'ampio gruppo di controllo invece ne rappresenta la forza.

Alla luce dei dati attuali andrebbero riviste le attuali raccomandazioni delle linee guida ESE/ENSAT (3), che consigliano, con basso grado di raccomandazione, lo *screening* delle fratture vertebrali asintomatiche nei pazienti con secrezione autonoma di cortisolo (con valori di cortisolo dopo 1mgDST > 5 µg/dL). L'identificazione e il trattamento precoce del danno osseo possono ridurre, infatti, il rischio fratturativo e avere un impatto clinicamente significativo sulla qualità di vita del paziente con adenoma surrenalico, già in presenza di valori di cortisolo dopo 1mgDST > 1.8µg/dL (e, probabilmente, anche minori).

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. Li D, Kaur RJ, Zhang CD, et al. Risk of bone fractures after the diagnosis of adrenal adenomas: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* [2021, 184: 597-606](#).
3. 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](#).