

CUSHING ECTOPICO vs IPOFISARIO: DIAGNOSI PIÙ RAPIDA CORRISPONDE A MIGLIORE QoL

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Introduzione

La sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH (ECS) è una condizione eterogenea, caratterizzata dalla produzione di ACTH da parte di tumori extra-ipofisari. Rappresenta circa il 20% delle forme di sindrome di Cushing (SC) ACTH-dipendente (1). La presentazione **clinica**, la terapia e la **prognosi** della ECS sono estremamente **variegata e dipendono dalla tipologia, dall'aggressività e dallo stadio di sviluppo del tumore sottostante**.

Lo studio

Un recente studio di prevalenza (2) ha confrontato gli **esiti** cardio-vascolari, metabolici, muscolo-scheletrici e psichiatrici **tra pazienti affetti da ECS (n = 56) vs malattia di Cushing (CD) (n = 59)**. L'analisi è stata svolta in due centri tedeschi di assistenza sanitaria terziaria, riservata ai pazienti trattati a partire dal 1990 e **sopravvissuti, dopo chirurgia, con un follow-up di almeno 18 mesi dopo la remissione**. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una visita medica standardizzata che includeva:

- anamnesi ed esame obiettivo;
- misurazione della forza muscolare (con dinamometro idraulico JAMAR®);
- misurazione della pressione arteriosa (media di tre determinazioni);
- profilo glico-metabolico e lipidico;
- ACTH, cortisolemia dopo 1 mg di desametasone (DMX) *overnight*, cortisolo libero urinario (CLU) e cortisolo salivare notturno (NSC);
- densitometria ossea (DEXA);
- valutazione della qualità della vita (QoL) (con questionari SF-36 *Health Survey*, Tuebingen CD-25 e Cushing QoL).

Alla diagnosi, il gruppo di pazienti con ECS mostrava (tabella 1):

- prevalenza femminile (59%);
- età media: 57 anni;
- riscontro di **ACTH** significativamente **più alto nei tumori occulti** ($p = 0.019$);
- sopravvivenza mediana significativamente differente nei vari tipi tumorali ($p = 0.000$).

Tabella 1
Parametri clinici e biochimici alla diagnosi di ECS (n = 56) secondo il tipo di tumore
(mediana e range interquartile)

	Carcinoide polmonare	Tumore occulto	SCLC	Altro
n	19	15	6	16
F/M	11/8	11/4	2/4	9/7
Età alla diagnosi (anni)	51 (30)	67 (21)	64 (18)	55 (22)
Pressione sistolica (mm Hg)	150 (35)	144 (38)	122 (44)	142 (23)
Pressione diastolica (mm Hg)	91 (10)	85 (23)	87 (27)	90 (12)
BMI (kg/m ²)	28 (10)	27 (10)	28 (3)	25 (7)
Stigmate cushingoidi	94%	100%	80%	82%
Comorbilità psichiatrica	38%	27%	33%	29%
HbA1c (%)	6.0 (1.8)	5.9 (1.3)	7.0 (0.0)	7.0 (1.1)
ACTH (pg/mL)	91 (65)	157 (189)	125 (904)	66 (291)
CLU (µg/24 h)	944 (1536)	1531 (1882)	1150 (2391)	959 (4906)
DMX (µg/dL)	27 (13)	56 (21)	31 (102)	24 (75)
NSC (µg/L)	24 (41)	70 (76)	22 (0)	45 (5627)
Sopravvivenza (mesi)	119 (149)	53 (97)	5 (7)	-

BMI: *Body Mass Index*; SCLC: carcinoma polmonare a piccole cellule



Nello studio di *follow-up* a lungo termine, 35/56 pazienti del gruppo ECS sono andati incontro a *drop-out* (persi, deceduti e con remissione < 18 mesi), mentre i restanti 21 (13 carcinoidi polmonari, 5 tumori occulti e 3 di altro tipo) sono stati sottoposti a controlli periodici standardizzati e posti a confronto con il gruppo di pazienti CD in remissione (gruppo di controllo).

La tabella 2 mostra l'assenza di differenze fra i 2 gruppi per quanto riguarda parametri clinici e biochimici, comorbidità cardio-vascolare, metabolica e muscolo-scheletrica. Nel gruppo con ECS rispetto a quello con CD si rilevavano però:

- minore intervallo temporale dalla comparsa dei primi sintomi alla diagnosi;
- frequenza significativamente più bassa di malattie psichiatriche auto-riferite (ansia, depressione, attacchi di panico, psicosi);
- migliori punteggi nei questionari sulla QoL (ma solo nelle donne) in termini di vitalità (60 vs 40, $p = 0.033$), stato emotivo (100 vs 67, $p = 0.043$) e salute mentale (92 vs 64, $p = 0.010$).

Tabella 2			
Caratteristiche cliniche, biochimiche e principali comorbidità			
(mediana e range interquartile)			
	ECS (n = 21)	CD (n = 59)	p
F/M	14/7	45/14	ns
Età all'ultimo <i>follow-up</i> (anni)	65.0 (21.0)	50.6 (17.0)	ns
Intervallo di tempo dai primi sintomi alla diagnosi (mesi)	8.5 (30.3)	25.0 (39.0)	0.05
Intervallo di tempo dalla diagnosi alla remissione (mesi)	1.0 (28.0)	3.0 (37.0)	ns
Durata remissione (mesi)	73 (92)	105 (182)	ns
Pressione sistolica (mm Hg)	130 (24)	129 (21)	ns
Pressione diastolica (mm Hg)	82 (12)	82 (16)	ns
HbA1c (%)	5.9 (0.9)	6.0 (1.0)	ns
Colesterolo (mg/dL)	208 (71)	212 (52)	ns
LDL (mg/dL)	132 (57)	130 (46)	ns
Trigliceridi (mg/dL)	108 (58)	111 (92)	ns
CLU ($\mu\text{g}/24\text{ h}$) alla diagnosi	423 (1083)	498 (435)	ns
DXM ($\mu\text{g}/\text{dL}$) alla diagnosi	21.7 (29.6)	23.3 (12.2)	ns
T-score in DEXA	-1.8 (2.4)	-1.1 (1.5)	ns
BMI (kg/m^2)	28.6 (8.7)	26.1 (5.5)	ns
Rapporto vita/fianchi	0.89 (0.19)	0.92 (0.10)	ns
Forza di presa della mano (attraverso dinamometro) (%)	92.1 (42.4)	89.3 (30.9)	ns
PA $\geq 140/90$ mm Hg	76%	56%	ns
Diabete mellito (HbA1c $\geq 6.5\%$)	14%	15%	ns
Osteoporosi (T-score ≤ -2.5 DS)	23%	9%	ns
Stigmate cushingoidi	10%	17%	ns
Debolezza muscolare	24%	12%	ns
Comorbidità psichiatrica	19%	43%	0.05

I dati aggregati relativi ai gruppi ECS e CD (n = 61) hanno mostrato **una correlazione inversa tra QoL e:**

- intervallo temporale dalla comparsa dei primi sintomi alla diagnosi ($r = -0.33$, $p = 0.01$);
- dolore fisico ($r = -0.39$, $p = 0.002$);
- stato di salute generale ($r = -0.29$, $p = 0.024$);
- vitalità ($r = -0.29$, $p = 0.02$).

Nessuna correlazione è stata invece dimostrata tra QoL e livelli di CLU e/o DMX alla diagnosi.

Commento

Lo studio dimostra che i pazienti affetti da CD hanno un'esposizione più prolungata a livelli di cortisolo in eccesso rispetto ai pazienti con ECS, a causa dell'intervallo di tempo più lungo tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi. Ciò sembrerebbe influire negativamente sulla salute mentale dei pazienti e sulla QoL delle donne nel lungo termine, ma non sul rischio cardio-vascolare, metabolico e/o osseo. Gli autori sottolineano pertanto l'importanza di diagnosticare e trattare la sindrome il prima possibile, al fine di limitare la compromissione del benessere mentale dei pazienti.

Tuttavia nello studio si evidenziano alcune **criticità**:

- esigua numerosità campionaria ed eterogeneità del gruppo ECS;
- differenti tipologie di intervento chirurgico tra i due gruppi (gruppo ECS: asportazione tumore ectopico ACTH-secernente e/o surrenectomia bilaterale; gruppo CD: adenomectomia ipofisaria) e loro complicanze (ipopituitarismo parziale e/o totale nel gruppo CD) che rappresentano potenziali *bias* in grado di condizionare la sfera fisica, emotiva e sociale del paziente.

Nonostante siano necessari ulteriori studi per confermarne l'importanza clinica, **il tempo di esposizione all'eccesso di glucocorticoidi** sembra essere un **fattore predittivo** della comparsa di comorbidità psichiatrica e di compromissione della QoL in pazienti affetti da sindrome di Cushing ACTH-dipendente. Pertanto, di fronte a una condizione così complessa, la cui diagnosi di sede è spesso difficile, in attesa della chirurgia è **fondamentale instaurare tempestivamente una terapia farmacologica** (con farmaci inibenti la steroidogenesi surrenalica e/o la secrezione di ACTH), al fine di evitare la prolungata esposizione all'ipercortisolismo.

Bibliografia

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006, 367: 1605-17.
2. Osswald A, Deutschbein T, Berr CM, et al. Surviving ectopic Cushing's syndrome: quality of life, cardiovascular and metabolic outcomes in comparison to Cushing's disease during long-term follow-up. *Eur J Endocrinol* 2018, 179: 109-16.
3. Arnaldi G. Sindrome di Cushing da ACTH ectopico. Endowiki.