

**Capo-Redattori:** Barbara Pirali, Laura Rizza, Chiara Sabbadin & Benedetta Zampetti  
**Redattori:** Elena Castellano, Carmela Coccaro, Pina Lardo, Alessandro Prete, Soraya Puglisi, Valerio Renzelli

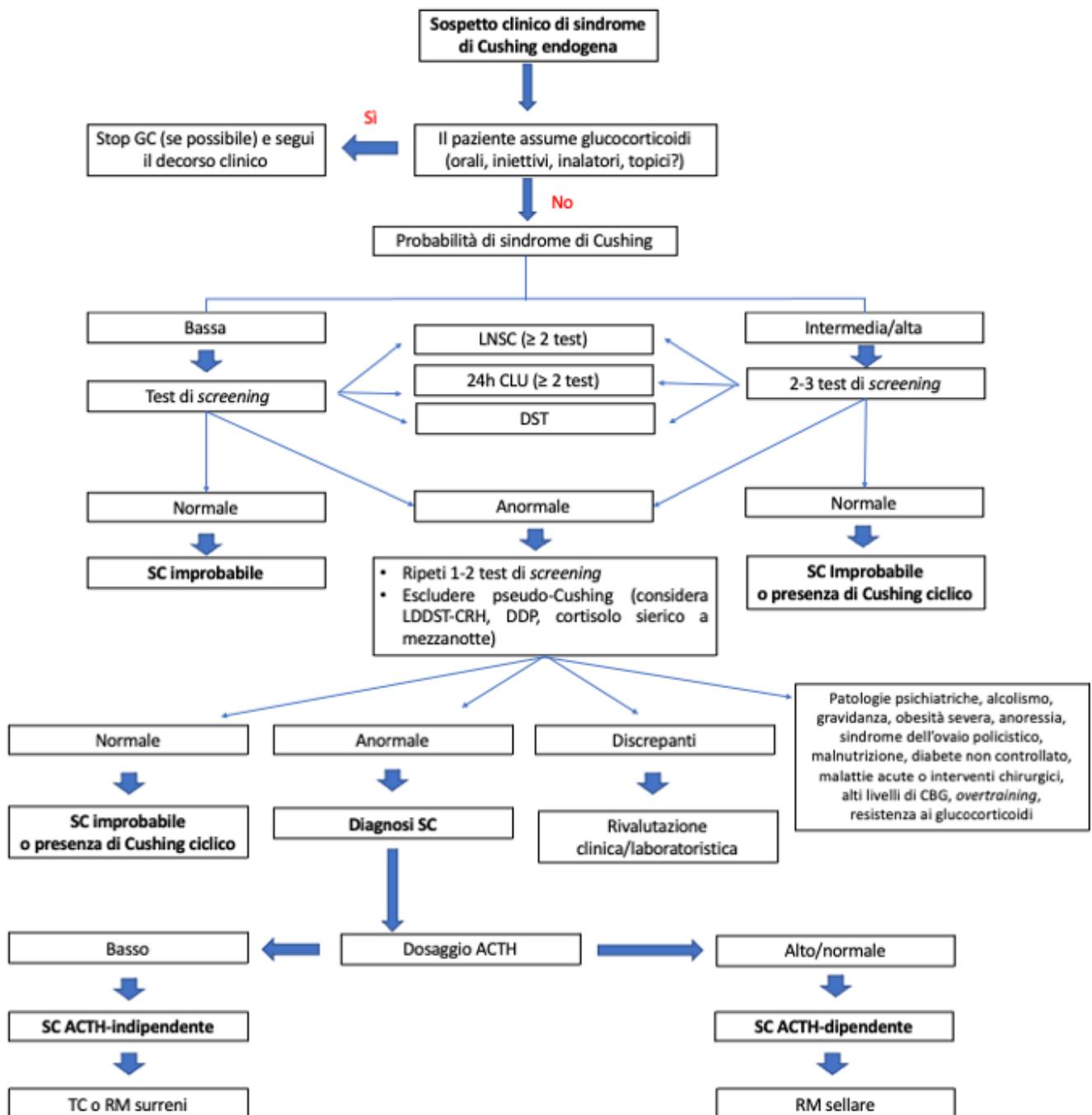
## CONSENSUS SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI CUSHING: DIAGNOSI E COMPLICANZE

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### INTRODUZIONE

Nell'ottobre 2021 la *Pituitary Society* ha pubblicato una *Consensus* sulla gestione della malattia di Cushing (MC), alla luce delle più recenti evidenze scientifiche in campo diagnostico e terapeutico, con aspetti innovativi rispetto alle precedenti linee guida (LG) (1-4). L'articolo offre utili algoritmi diagnostico-terapeutico e tabelle riassuntive. Abbiamo riassunto i dati più significativi suddividendo la parte diagnostica e delle complicanze e la terapia.

**Figura 1A: algoritmo per la diagnosi di sindrome di Cushing endogena**



**Maria Rosaria Ambrosio, Ludovica Aliberti & Commissione Ipofisi**

Coordinatore Maurizio Poggi ([poggimaurizio@yahoo.it](mailto:poggimaurizio@yahoo.it))

Mattia Barbot, Silvia Camerini, Sabrina Chiloiro, Francesca Dassie, Ernesto De Menis,

Marco Faustini Fustini, Marta Franco, Rita Indirli, Elisabetta Lavezzi, Francesco Logoluso & Irene Samperi

## DIAGNOSI DI SINDROME DI CUSHING (SC): SCREENING, CONFERMA E DIAGNOSI DI SEDE

La diagnosi di SC è spesso tardiva a causa dei pochi segni e sintomi patognomonicamente di ipercortisolismo, dei fenotipi variabili e della sovrapposizione del quadro clinico con altre condizioni comuni tra la popolazione generale, come obesità, ipertensione arteriosa e diabete mellito. Il giudizio clinico e l'indice di sospetto per CS sono importanti per individualizzare la decisione sui tempi e sulla scelta dei test diagnostici (qualità alta, raccomandazione forte).

**NdR:** ricordiamo i segni e sintomi più suggestivi:

- nell'adulto debolezza dei muscoli prossimali, pletora facciale, assottigliamento delle estremità, aumento del grasso addominale e facciale, strie violacee > 1 cm, ecchimosi frequenti, osteoporosi, ipertensione arteriosa in giovane età, deflessione timica/depressione, soprattutto in caso di presenza concomitante di più segni e sintomi o di peggioramento nel corso del tempo;
- nel bambino obesità centrale associata alla decelerazione della crescita staturale.

Prima dello screening, deve essere effettuata un'attenta anamnesi, escludendo l'assunzione cronica di glucocorticoidi (GC), inclusi quelli inalatori e topici potenti (fluticasone, beclometasone e fluocinolone) e di progestinici con attività GC intrinseca (es. megestrol acetato) che possono indurre ipercortisolismo iatrogeno.

L'algoritmo diagnostico (figura 1A) riporta un diverso approccio a seconda del grado di sospetto clinico, sebbene gli autori sottolineino che non esistono punteggi validati per la valutazione del rischio:

- in caso di **basso sospetto** clinico, si può utilizzare uno qualsiasi dei test di *screening*, anche in base alla disponibilità di ciascun centro (alta qualità, raccomandazione forte);
- in caso di **sospetto intermedio/alto**, è indicato abbinare 2-3 tipi di test di *screening*.

I test di *screening* sono: cortisolo salivare notturno (LNCS), cortisolo urinario delle 24 ore (CLU), test al desametasone 1 mg *overnight* (DST) e test al desametasone 2 mg per 2 giorni (LDDT) (tabella 1).

CLU e LNCS devono essere **ripetuti su 2-3 raccolte** per evitare il rischio di falsi di laboratorio, considerata la grande variabilità intra-individuale (alta qualità, raccomandazione forte). In caso di risultati patologici, gli esami devono essere ripetuti.

**La diagnosi di SC viene posta** in presenza di positività inequivocabile ad almeno due test di *screening*, e dopo esclusione di ipercortisolismo fisiologico (pseudo-Cushing).

**NdR:** si definisce **sensibilità** di un esame diagnostico la capacità di identificare correttamente i soggetti affetti dalla malattia; **specificità** di un esame diagnostico è la capacità di identificare correttamente i soggetti sani.

Tabella 1 Test di <i>screening</i> per sindrome di Cushing (SC)	
<b>In caso di sospetto clinico</b>	CLU e/o LNCS. DST è un'opzione se LNCS non disponibile. LNCS multipli sono più facili per la raccolta.
<b>Per confermare la SC</b>	Si può usare uno qualsiasi dei test di <i>screening</i> . Necessarie 2-3 raccolte di CLU e LNCS. DST utile nei turnisti, no in donne in terapia con estrogeni orali. L'interpretazione del DST migliora con il dosaggio del desametasone plasmatico.
<b>Se nodulo surrenalico</b>	Iniziare con DST. LNCS ha bassa specificità in questo <i>setting</i> .
<b>Monitoraggio per recidiva</b>	Valutare in base al test alterato alla diagnosi. DST e CLU solitamente si alterano dopo LNCS. CLU è solitamente l'ultimo ad alterarsi.

**Dosaggio del cortisolo salivare notturno** (sensibilità 97%, specificità 97.5%).

**Meccanismo:** individua l'assenza del fisiologico *nadir* notturno di cortisolo, segno di alterazione del ritmo di secrezione del cortisolo.

**Come fare:** la raccolta di campioni multipli è di più facile esecuzione per il paziente rispetto ad altri esami di primo livello (alta qualità, raccomandazione forte). Poiché il cortisolo nella saliva è stabile per diversi giorni anche a temperatura ambiente, il paziente può raccogliere campioni multipli in giornate differenti e portarli in laboratorio in un'unica occasione. Per ridurre il rischio di risultati falsi positivi, la raccolta del campione salivare

dovrebbe essere eseguita al momento di andare a letto (*bed-time*), piuttosto che a mezzanotte. È stato descritto infatti come soggetti adulti che raccolgono il cortisolo salivare al *bed-time* presentino livelli di cortisolo più bassi rispetto a quando costretti a rimanere svegli fino alle ore 23.00 (1). Sebbene siano stati riportati *alert* riguardo la possibilità di trasmissione del SARS-CoV-2 al personale di laboratorio, la manipolazione delle *salivette* effettuata con le giuste precauzioni è una procedura sicura.

**In chi è particolarmente utile:** per l'osservazione longitudinale dei pazienti con SC ciclica, in cui si alternano periodi di normale secrezione di cortisolo ad altri di ipercortisolismo.

**In chi è meglio evitarlo:** nei soggetti con alterato ritmo del sonno (es. lavoratori turnisti e soggetti insonni).

**Dosaggio di cortisolemia dopo somministrazione di desametasone** (sensibilità 98%, specificità 81%).

**Meccanismo:** valuta l'integrità del *feed-back* negativo dei GC. In individui sani, una dose sovra-fisiologica di desametasone inibisce la secrezione di ACTH, riducendo i livelli plasmatici di cortisolo.

**Come fare e interpretare:** è considerato normale rilevare valori di cortisolemia < 1.8 µg/dL alle ore 8.00 dopo 1 mg di desametasone assunto tra le ore 23-24 della sera precedente il prelievo. L'utilizzo di *cut-off* di cortisolo più alti riduce la sensibilità del test, mentre valori > 5 µg/dL identificano un ipercortisolismo "franco".

**In chi è particolarmente utile:** in caso di lavoratori turnisti e in soggetti con alterato ritmo del sonno (qualità alta, raccomandazione forte).

**In chi è meglio evitarlo:** in caso di concomitante utilizzo di estrogeni (qualità alta, raccomandazione forte).

**Possibili falsi positivi:** possono essere determinati dal rapido assorbimento/malassorbimento del desametasone (diarrea, celiachia, condizioni di alterato transito intestinale), dall'uso di farmaci induttori dell'enzima epatico CYP3A4 (fenobarbital, carbamazepina, erba di San Giovanni), da condizioni che aumentano i valori della proteina di trasporto CBG (epatite cronica in fase di attività clinica, gravidanza, trattamento con estrogeni).

**Possibili falsi negativi:** possono dipendere dall'uso di farmaci inibenti il metabolismo del desametasone (fluoxetina, cimetidina, diltiazem), che inducono un aumento della biodisponibilità del farmaco, o da condizioni che riducono i valori di albumina e CBG, come la sindrome nefrosica. Nel sospetto di falsi negativi, può essere indicato il dosaggio del desametasone plasmatico in concomitanza a quello del cortisolo, utilizzando *range* di normalità laboratorio specifici (qualità moderata, raccomandazione forte).

**Dosaggio del cortisolo urinario delle 24 ore** (sensibilità 91%, specificità 81.5%).

Offre il vantaggio di valutare la produzione giornaliera di cortisolo, di non risentire della variabilità del metabolismo del desametasone e/o della corretta assunzione del farmaco, e di essere indipendente dai valori di CBG. Per la buona riuscita del test è fondamentale la *compliance* del paziente nella raccolta delle urine e per l'interpretazione dei risultati bisogna tenere in considerazione BMI, età e volume urinario. È stato inoltre descritto come la restrizione dell'apporto di sodio riduca i livelli di CLU, in confronto con soggetti a dieta libera di sodio (circa 230 vs 4600 mg/die, rispettivamente). Sebbene i meccanismi fisiopatologici non siano stati dimostrati, è stato ipotizzato un aumento della filtrazione renale sodio-indotto, con conseguente aumento dell'escrezione di cortisolo (1).

**NdR:** per risultare francamente positivo, il dosaggio di CLU dovrebbe essere > 3 volte il limite superiore del range di normalità, in quanto valori patologici ma minori possono essere presenti nello pseudo-Cushing. In caso di ipercortisolismo lieve, il dosaggio di CLU presenta una minore sensibilità diagnostica rispetto al LNSC.

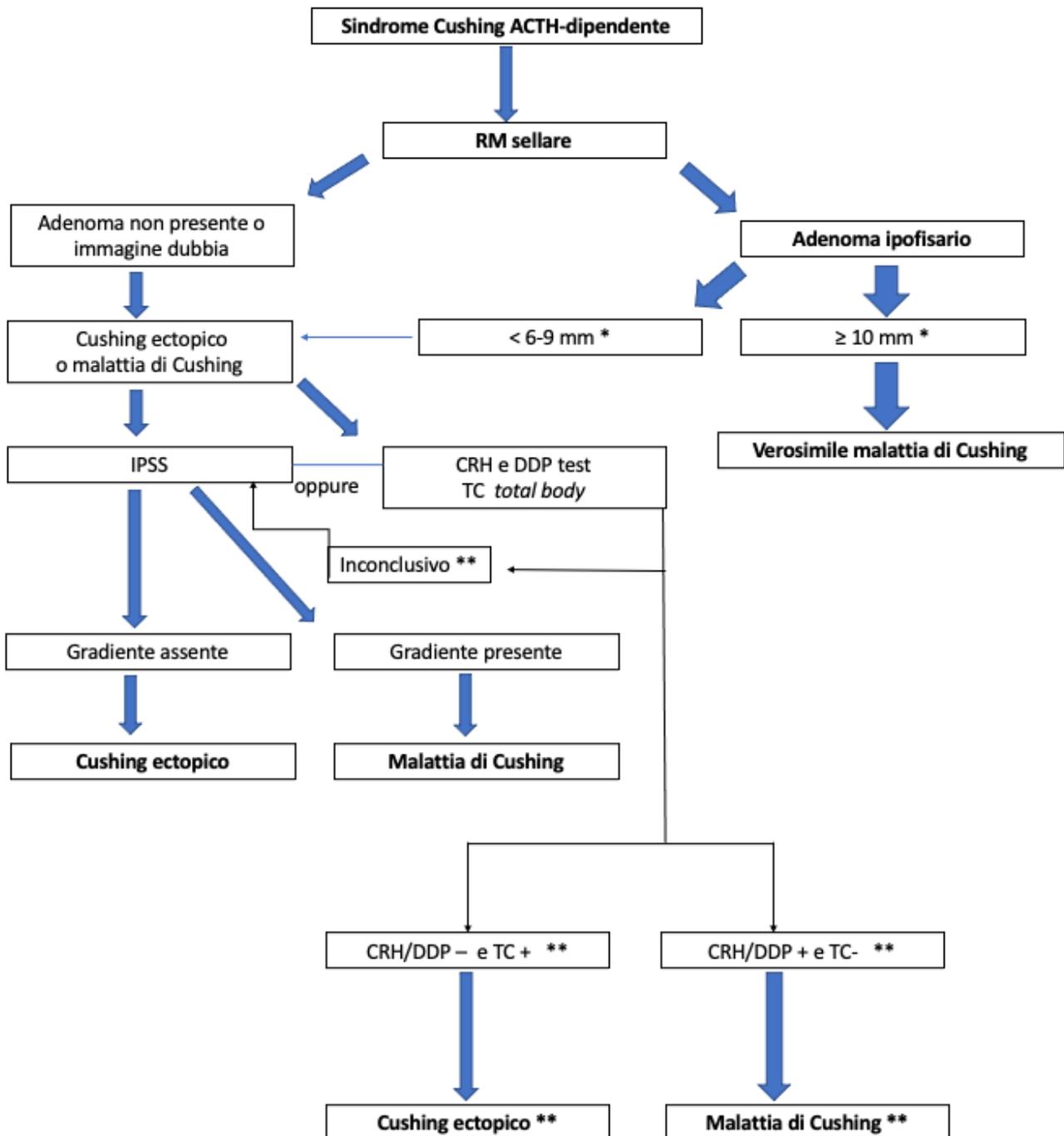
**Test al desametasone 2 mg** (o test di Liddle o LDDT).

Secondo alcuni autori ha maggiore specificità rispetto al DST 1 mg, mentre in altri studi ha mostrato minore accuratezza diagnostica.

**Metodiche di dosaggio:** il dosaggio con spettrometria di massa ha maggiore specificità nella diagnosi di ipercortisolismo, mentre il dosaggio immunometrico presenta maggiore sensibilità, ma al momento non ci sono dati che supportino l'utilizzo della metodica spettrometrica per la diagnosi di ipercortisolismo lieve.

Dopo la diagnosi di ipercortisolismo è necessario il **dosaggio di ACTH** per valutare se la causa di ipersecrezione ormonale sia ACTH-dipendente o ACTH-indipendente (figura 1B).

Figura 1B: algoritmo per la diagnosi di sindrome di Cushing endogena



\* I pazienti con lesioni < 6 mm vengano sottoposti a IPSS, mentre quelli con lesione ≥ 10 mm non necessitano di IPSS. Le opinioni degli esperti differiscono per le lesioni di 6-9 mm di diametro.

\*\* Non c'è un chiaro consenso per questa opzione e sono necessari ulteriori studi sull'argomento.

### PSEUDO-CUSHING

L'ipercortisolismo da cause non neoplastiche viene definito "pseudo-Cushing" (tabella 2).

Per evitare trattamenti inopportuni, in caso di sospetto pseudo-Cushing è indicata la raccolta dettagliata dell'anamnesi patologica e farmacologica e la ripetizione di test di *screening* (bassa qualità, raccomandazione discrezionale).

Nella maggior parte dei casi, i pazienti con pseudo-Cushing presentano ipercortisolismo solo lieve, per cui può essere utilizzato un atteggiamento attendista per 3-6 mesi, trattando nel frattempo la patologia di base associata all'attivazione dell'asse corticotropo (bassa qualità, raccomandazione discrezionale).

**Tabella 2**  
**Cause di pseudo-Cushing**

<p>Gravidanza</p> <p>Diabete mellito scarsamente controllato</p> <p>Malnutrizione, anoressia e altri disordini del comportamento alimentare</p> <p>Condizioni di <i>stress</i> acuto (dolore, interventi chirurgici, ospedalizzazione, malattie acute in atto)</p> <p><i>Overtraining</i></p> <p>Amenorrea ipotalamica</p> <p>Disordini neuropsichiatrici (es. depressione)</p> <p>Sindrome dell'ovaio policistico</p> <p>Abuso di alcol</p> <p>Obesità</p>
---

Per la diagnosi differenziale tra Cushing e pseudo-Cushing possono essere utilizzati:

- il LDDT;
- il test combinato LDDT-CRH: la stimolazione con CRH previa soppressione con desametasone determina il rialzo dei livelli circolanti di ACTH/cortisolo in caso di MC, sebbene i risultati possano variare a seconda del protocollo utilizzato, dell'uso di CRH ovino o umano, dei metodi di laboratorio utilizzati per il dosaggio di ACTH/cortisolo e delle caratteristiche dei pazienti (comorbidità, grado di ipercortisolismo, ecc);
- il test alla desmopressina (DDP) determina un rialzo dell'ACTH/cortisolo negli adenomi ipofisari ACTH-secerenti, che presentano recettori per la vasopressina, ha alta specificità per la MC ed è meno costoso e complesso del LDDT-CRH. Un aumento di ACTH di almeno 6 pmol/L entro 30' dopo la somministrazione di DDAVP è considerato il criterio più efficace per distinguere SC da pseudo-Cushing (5).

### IMAGING IPOFISARIO

La **RM sellare** è la metodica di scelta per l'identificazione degli adenomi ipofisari ACTH-secerenti (alta qualità, raccomandazione forte). Gli ACTH-omi sono solitamente molto piccoli, per cui solo il 50% di essi viene identificato con la RM *standard* di 1.5 Tesla. L'identificazione di lesioni ipofisarie può essere migliorata dall'acquisizione di strati di 1 mm, dall'uso di particolari sequenze o con RM ad alto campo. Va sottolineato come la dimensione tumorale non necessariamente correli con la severità dell'ipercortisolismo e pazienti con macroadenoma ipofisario possano presentare solo lieve eccesso ormonale.

La **PET con <sup>11</sup>C-metionina**, in una serie di casi descritti, ha rilevato adenomi corticotropi in soggetti con nuova diagnosi o in pazienti con malattia persistente/recidivante e con lesione ipofisaria non visibile o dubbia alla sequenza *spin-echo* della RM.

### DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA M. DI CUSHING E S. DI CUSHING DA PRODUZIONE ECTOPICA DI ACTH

A questo scopo si utilizzano il test con CRH e con DDP. Negli adenomi ipofisari ACTH-secerenti, i recettori dei GC mantengono la capacità di ridurre la secrezione di ACTH in presenza di alte dosi di desametasone e sono iperespressi i recettori V2 e V3 della vasopressina e del CRH. Al contrario, nella maggior parte dei tumori ectopici ACTH-secerenti, tali recettori non sono presenti, sebbene alcuni tumori neuroendocrini ben differenziati possano esprimerli, determinando risultati falsi positivi.

**NdR:** una causa ipofisaria di ipercortisolismo è suggerita da queste risposte ai test (4):

- *CRH:* aumento di ACTH > 50% e di cortisolemia > 20%;
- *DDP:* aumento di ACTH > 30% e di cortisolemia > 20%;
- *desametasone ad alte dosi:* riduzione di cortisolemia > 50%.

**Nessun test diagnostico né alcuna combinazione di essi ha la capacità di differenziare con assoluta certezza un adenoma ipofisario ACTH-secerente da un tumore ectopico (alta qualità, raccomandazione forte).** I risultati possono essere discordanti in circa 1/3 dei pazienti, in base all'età, al sesso, al grado di ipercortisolismo e al tipo di tumore ectopico. L'utilizzo di più test diagnostici può migliorare l'accuratezza della diagnosi differenziale. Per decidere il migliore *iter* da seguire, viene raccomandato di valutare sia il contesto clinico che i risultati dei test laboratoristici (alta qualità, raccomandazione forte). L'utilizzo combinato di DST ad alte dosi e del test al CRH

permette di diagnosticare una MC se entrambi i test sono positivi.

Il **cateterismo dei seni petrosi inferiori** (IPSS), che permette di misurare il gradiente centrale (ipofisario)/periferico di ACTH, è stato considerato a lungo il *gold standard* nella diagnosi differenziale dell'ipercortisolismo ACTH-dipendente. Un gradiente centrale/periferico di ACTH < 2 (o < 3 dopo stimolazione con CRH) orienta per una produzione ectopica di ACTH, pur essendoci la possibilità di risultati falsi positivi o negativi. È essenziale che il paziente sia ipercortisolemico al momento dell'IPSS. Il cateterismo presenta elevata accuratezza diagnostica per la natura ipofisaria dell'ipercortisolismo, ma non è in grado di identificare in maniera affidabile la lateralizzazione della secrezione (qualità moderata, raccomandazione forte). La misurazione concomitante della prolattina può migliorarne l'accuratezza diagnostica nell'escludere i falsi negativi (qualità moderata, raccomandazione discrezionale). L'esecuzione dell'IPSS:

- è raccomandata in presenza di adenomi ipofisari < 6 mm (qualità moderata, raccomandazione forte);
- non è necessaria in caso di adenomi ipofisari ≥ 10 mm associati a test dinamici concordanti con l'origine ipofisaria dell'ipercortisolismo (qualità moderata, raccomandazione forte);
- è discrezionale in caso di adenomi ipofisari di 6-9 mm, sebbene la maggior parte degli esperti ne raccomandi l'utilizzo (qualità moderata, raccomandazione discrezionale).

La scelta di eseguire o meno tale esame varia tra i diversi centri e paesi, anche in base alla disponibilità di un servizio di radiologia interventistica. Alcuni lavori riportano come l'utilizzo combinato del test al CRH e alla DDP, in aggiunta alla RM e alla TC *total body* (quest'ultima nei casi dubbi), permetta la diagnosi di MC quando gli esami sono valutati da esperti (qualità molto bassa, raccomandazione discrezionale), eliminando la necessità di eseguire IPSS. Al contrario, la presenza di una risposta negativa al test con CRH e DDP, l'assenza di immagini compatibili con adenoma alla RM e la positività alla TC, hanno un valore predittivo negativo del 100% per MC. In caso di risultati discordanti ai test non invasivi, è suggerita l'esecuzione di IPSS (qualità bassa, raccomandazione discrezionale). Tuttavia, la combinazione dei test di laboratorio e di *imaging* non invasivo permette di effettuare la diagnosi differenziale.

La **PET con <sup>68</sup>Ga-DOTATATE** può essere utilizzata nella localizzazione di tumori neuroendocrini secernenti ACTH, compresi quelli non visibili o che risultano dubbi alle immagini radiologiche di base. Tale esame permette la localizzazione di circa il 65% dei tumori ectopici, sebbene ci sia il rischio di falsi positivi (es. siti di infiammazione cronica). **Ndr:** *Si segnala che falsi negativi possono essere invece causati dalla desensibilizzazione dei recettori della somatostatina indotta dall'eccesso di cortisolo (6).*

## COMPLICANZE DELL'IPERCORTISOLISMO

### Ipercoagulabilità

Nella SC è presente un maggiore rischio di eventi trombotici a causa di uno stato di ipercoagulabilità. Dati retrospettivi hanno mostrato come la trombo-profilassi riduca l'incidenza di trombo-embolismo venoso post-operatorio, particolarmente quando prolungata per 30 giorni. Il rischio di trombo-embolismo persiste nei primi mesi dopo chirurgia per MC e, anche in caso di normalizzazione del cortisolo, l'ipercoagulabilità non è immediatamente reversibile. Il trattamento medico, pur inducendo la remissione biochimica dell'ipercortisolismo, non determina nel breve termine cambiamenti nei livelli dei fattori pro-coagulanti.

Ad oggi non esistono LG sulla **trombo-profilassi** pre- e post-operatoria nella MC. La terapia anti-coagulante profilattica dovrebbe essere considerata in pazienti a rischio di eventi trombo-embolici, quali ipercortisolismo grave, storia di embolismi, uso di estrogeni/contraccettivi orali, ridotta mobilità, ospedalizzazioni prolungate (qualità moderata, raccomandazione forte). A causa del rischio di sanguinamento, la trombo-profilassi non è indicata routinariamente nei pazienti pediatrici, ma solo in casi selezionati.

Gli autori hanno raggiunto un consenso riguardo l'uso di **eparina** a basso peso molecolare rispetto agli anti-coagulanti orali, specialmente nel *setting* pre-operatorio. La **durata** della terapia anti-coagulante pre-operatoria è variabile dai 2-4 giorni alle 1-2 settimane, mentre nel post-intervento la durata è variabile dagli 1-2 giorni dell'ospedalizzazione fino a 1-2 settimane o anche 2-3 mesi (bassa qualità, raccomandazione discrezionale). Nel post-operatorio sono raccomandati deambulazione precoce e uso di calze elastiche (qualità alta, raccomandazione forte).

## Malattie cardio-vascolari

I pazienti con MC hanno elevato rischio cardio-vascolare (CV), con conseguente aumento di mortalità. Il diabete di tipo 2 (DMT2) è presente fino al 30% dei pazienti, mentre è stata riscontrata dislipidemia nel 16-64% dei casi alla diagnosi. Con la remissione dell'ipercortisolismo, il DMT2 si risolve in molti pazienti, mentre migliorano i cambiamenti strutturali cardiaci (ipertrofia ventricolare sinistra, *remodeling* concentrico, cardiomiopatia dilatativa, aumento dello spessore intimale vasale).

La remissione dell'ipercortisolismo riduce la frequenza di eventi CV, sebbene siano necessari ulteriori dati. La quantità di grasso (totale, viscerale e sottocutaneo) può diminuire nel tempo, sebbene in molti pazienti persistano sovrappeso o obesità.

Andrebbe effettuato periodicamente *screening*, valutazione e monitoraggio delle patologie CV (sia in fase pre- che post-operatoria), seguendo le LG di riferimento per ciascuna comorbidità. La gestione dovrebbe essere individualizzata in base alla comorbidità presenti (qualità alta, raccomandazione forte).

## Malattia ossea

La fragilità scheletrica è una complicanza frequente e precoce dell'ipercortisolismo e le **fratture** possono essere la prima manifestazione clinica della patologia. Le fratture vertebrali sono presenti nel 30-50% dei pazienti e correlano con la severità dell'ipercortisolismo. La soppressione dei livelli di GH/IGF-I e dell'asse gonadico determina riduzione nel numero e nella funzione degli osteoblasti, come evidenziato dai ridotti livelli di osteocalcina e fosfatasi alcalina, contribuendo alla fragilità ossea. Le fratture vertebrali possono presentarsi anche in caso di densità minerale ossea (BMD) normale o con valori compatibili con osteopenia.

Sebbene alla risoluzione dell'ipercortisolismo segua incremento nella BMD, alcuni pazienti mantengono un elevato rischio di frattura (principalmente gli uomini).

In tutti i pazienti ipercortisolemici deve essere effettuata una valutazione basale dello stato di salute ossea (qualità alta, raccomandazione forte). La DEXA non è sufficientemente informativa, per cui si raccomanda di eseguire in tutti i pazienti la valutazione del *trabecular bone score* (TBS) o una radiografia morfometrica, che permette di identificare le fratture subcliniche (qualità alta, raccomandazione forte). L'uso dell'algoritmo FRAX non è stato validato per la MC.

Sebbene siano disponibili pochi dati, anche se la BMD è normale, i pazienti con MC persistente o con alto rischio di frattura devono essere trattati con **farmaci anti-osteoporotici** (qualità alta, raccomandazione forte), in associazione a calcio e vitamina D, per evitare ulteriore perdita di massa ossea. Nei pazienti con ipercortisolemia persistente, i bisfosfonati determinano miglioramento della BMD di maggiore entità rispetto ai non trattati, prevenendo ulteriore perdita di massa ossea e inducendo miglioramento della BMD più rapido rispetto alla sola normalizzazione dei livelli di cortisolo. Tuttavia, l'utilizzo di bisfosfonati nei pazienti con MC in remissione è ancora incerto, in quanto tali farmaci potrebbero ritardare la ripresa del fisiologico rimodellamento osseo dopo risoluzione dell'ipercortisolismo (7). Sebbene siano stati descritti risultati positivi con il teriparatide nell'ipercortisolismo iatrogeno, le informazioni sul suo effetto benefico nella SC sono solo aneddotiche (7).

Il monitoraggio della patologia ossea deve essere simile a quello dei pazienti adulti ad alto rischio fratturativo (qualità alta, raccomandazione forte).

## Carenza di GH

Al momento non esistono LG in relazione a se, quando e come identificare il deficit di GH (GHD) nei pazienti con MC, e le percentuali di prevalenza di GHD variano in base ai test utilizzati e al momento della valutazione. I livelli di IGF-I non sono un indicatore affidabile di GHD. Il rischio di ipopituitarismo è aumentato nei pazienti con macroadenoma ipofisario e sottoposti ad asportazione chirurgica più aggressiva. Non è necessario eseguire test dinamici per l'identificazione del GHD nei pazienti in cui sono già noti 2-3 *deficit* ormonali ipofisari, in quanto è altamente probabile che anche il GH sia carente (qualità alta, raccomandazione forte).

Prima di ricercare la presenza di GHD dopo la chirurgia ipofisaria, si raccomanda di aspettare almeno 6-12 mesi negli adulti (qualità moderata, raccomandazione forte) e 3-6 mesi nei bambini, in cui la terapia con rhGH deve essere iniziata immediatamente in caso di carenza. Qualora la terapia con rhGH venga prescritta entro 2 anni dalla chirurgia ipofisaria, è necessario effettuare una rivalutazione periodica per monitorare l'eventuale normalizzazione della secrezione di GH (alta qualità, raccomandazione forte). Va comunque sottolineato che al momento non esistono studi prospettici sugli effetti della terapia con rhGH nei pazienti con GHD nella MC.

## Altre complicanze

Nella MC possono essere presenti altre complicanze, quali aumentato rischio di infezioni, ipopituitarismo, infertilità, disfunzioni cognitive e disturbi psichiatrici.

La **miopatia** prossimale riconosce cause multi-fattoriali (degradazione proteica, accumulo di grasso intramuscolare, riduzione dell'attività fisica) e può persistere dopo la remissione biochimica dell'ipercortisolismo, per cui in tutti i pazienti è indicata l'esecuzione di riabilitazione fisioterapia (qualità bassa, raccomandazione discrezionale).

In caso di remissione dell'ipercortisolismo, occorre porre attenzione all'eventuale comparsa o esacerbazione di pre-esistenti **malattie autoimmuni** (mascherate dall'eccesso di cortisolo).

Per uno studio più approfondito di alcune complicanze della MC (es. disturbi neuropsichiatrici, suscettibilità alle infezioni, manifestazioni dermatologiche, disturbi riproduttivi), non descritti nella LG, si consiglia di far riferimento a lavori specifici (8).

## BIBLIOGRAFIA

1. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2021, 9: 847-75](#).
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 1526-40](#).
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 2807-31](#).
4. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* [2003, 88: 5593-602](#).
5. Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, et al. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. *Endocr Connect* [2020, 9: R1-13](#).
6. Ceccato F, Cecchin D, Gregianin M, et al. The role of <sup>68</sup>Ga-DOTA derivatives PET-CT in patients with ectopic ACTH syndrome. *Endocr Connect* [2020, 9: 337-45](#).
7. Kaltsas G, Makras P. Skeletal diseases in Cushing's syndrome: osteoporosis versus arthropathy. *Neuroendocrinology* [2010, 92 suppl 1: 60-4](#).
8. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2016, 4: 611-29](#).