



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
Per la qualità clinica in endocrinologia

Presidente: Roberto Valcavi

Vice Presidente: Enrico Papini

Consiglieri: Fabio Bertolissi, Roberto Castello, Piernicola Garofalo, Bruno Raggiunti

Segretario: Michele Zini - Tesoriere: Nicola Tota - Revisori dei conti: Franco Grimaldi e Rinaldo Guglielmi

AME News n 4 - Dicembre 2003

Edizione on-line a cura di Franco Grimaldi

Carissimi,

Vi invio il commento di Massimo Terzolo relativo al Consensus Statement su diagnosi e complicanze della Sindrome di Cushing apparso nel dicembre 2003 sul Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.

Emergono da questo Consensus e dal commento di Terzolo questi punti fondamentali:

Diagnosi:

Test di primo livello:

1. Determinazione del cortisolo libero urinario, da effettuare su almeno 3 raccolte con la contemporanea determinazione della creatininuria
2. Test di soppressione con desametazone a basse dosi, nelle due versioni *overnight* (1 mg alle h. 23.00 della sera precedente il prelievo) e classica, utilizzata quest'ultima in alcuni Centri come screening (0.5 mg ogni 6 h. per due giorni). Per entrambi la soglia è stata recentemente ridotta a 1.8 µg/dl (50 nmol/l).

Test di secondo livello:

- Test con desametazone a basse dosi (2 mg di desametazone in 2 giorni: cortisolo circolante post-desametazone <1.8 µg/dl (50 nmol/l) oppure CLU <10 µg/24h (27 nmol/24h).

Diagnosi differenziale di Sindrome di Cushing:

- Dosaggio ACTH. In presenza di concentrazioni di ACTH non sopresse, cioè >20 pg/ml (4 pmol/l) bisogna ricercare le cause di Cushing ACTH-dipendente. Se le concentrazioni di ACTH risultano sopresse, cioè inferiori a 10 pg/ml (2 pmol/l) è indicata l'effettuazione della TAC o della RMN surrenalica.

Test utilizzati nella diagnostica differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente:

1. Test di soppressione con desametazone ad alte dosi, nelle due versioni *overnight* (8 mg alle h. 23.00 della sera precedente il prelievo) e classica (2 mg ogni 6 h. per due giorni).
 2. Test di stimolo con CRH, per il quale non è stato raggiunto un consenso relativamente ai criteri di valutazione della risposta.
 3. L'impiego del test alla desmopressina è limitato dal fatto che 20-50% dei tumori ectopici ACTH-secerenti sono in grado di rispondere allo stimolo.
- La RMN ipofisaria con gadolinio dovrebbe essere effettuata in tutti i pazienti con sindrome di Cushing ACTH-dipendente.
 - Il cateterismo bilaterale dei seni petrosi (BIPSS) con determinazione delle concentrazioni di ACTH dovrebbe essere effettuato nei pazienti con sindrome di Cushing ACTH-dipendente con caratteristiche cliniche, biochimiche o radiologiche discordanti o equivoche.

Ricerca dei tumori ACTH-secerenti ectopici occulti:

- La maggioranza dei tumori ACTH-secerenti extra-ipofisari sono neoplasie neuroendocrine (carcinoidi). Si ritiene indicato eseguire un *total body* con TAC e RMN ed una scintigrafia con ¹¹¹In pentetreotide.

Criteri di remissione o cura:

Non vi è accordo generale. Il miglior indicatore di remissione è probabilmente la presenza di livelli di cortisolo inferiori a 1.8 µg/dl (50 nmol/l) nelle prime due settimane dopo l'intervento.

L'elaborato è reperibile nel sito www.associazionemediciendocrinologi.it nella sezione News Endocrinologiche.
Porgo il saluto a tutti anche da parte del Presidente Roberto Valcavi.

Franco Grimaldi

SOC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Az. Ospedaliera S. Maria della Misericordia
P.le S.M. della Misericordia, 15
33100 Udine
Tel +39 0432 552647
Fax +39 0432 55254
E_mail grimaldi.franco@aoud.sanita.fvg.it

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88 (12):5593-5602, 2003

Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement

G. ARNALDI, A. ANGELI, A. B. ATKINSON, X. BERTAGNA, F. CAVAGNINI, G. P. CHROUSOS, G. A. FAVA, J. W. FINDLING, R. C. GAILLARD, A. B. GROSSMAN, B. KOLA, A. LACROIX, T. MANCINI, F. MANTERO, J. NEWELL-PRICE, L. K. NIEMAN, N. SONINO, M. L. VANCE, A. GIUSTINA, AND M. BOSCARO

Division of Endocrinology (G.A., B.K., T.M., M.B.), Department of Internal Medicine, University of Ancona, 60100 Ancona, Italy; Division of Internal Medicine (A.A.), Department of Clinical and Biological Science, University of Torino, 10063 Torino, Italy; Regional Centre for Endocrinology and Diabetes (A.B.A.), Royal Victoria Hospital and Queen's University, BT126BA Belfast, United Kingdom; Department of Endocrinology (X.B.), University Rene` Descartes and Institut Cochin, Institut National de la Sante` et de la Recherche Medicale U567 and Faculty Cochin, 75014 Paris, France; Department of Endocrinology (F.C.), San Luca Hospital, Italian Auxological Institute, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, University of Milan, 20149 Milan, Italy; National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health (G.P.C., L.K.N.), Bethesda, Maryland 20892-1583; Department of Psychology (G.A.F.), University of Bologna, 40127 Bologna, Italy; Endocrine-Diabetes Center (J.W.F.), St. Luke's Medical Center, Milwaukee, Wisconsin 53215; Division of Endocrinology, Diabetology, and Metabolism (R.C.G.), University Hospital, Centre Hospitalier Universitaire Vandois, CH- 1011 Lausanne, Switzerland; Department of Endocrinology (A.B.G.), St. Bartholomew's Hospital, London EC1A 7BE, United Kingdom; Department of Medicine (A.L.), Centre hospitalier de l'Universite` de Monte`al, H2W1T7 Monte`al, Canada; Division of Endocrinology (F.M.), Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padova, 35128 Padova, Italy; Division of Clinical Sciences (J.N.-P.), Sheffield University, Northern General Hospital, 557AU Sheffield, United Kingdom; Department of Statistical Sciences and Department of Mental Health (N.S.), University of Padova, 35128 Padova, Italy; University of Virginia Health System (M.L.V.), Charlottesville, Virginia 22908-0746; and Department of Internal Medicine/ Endocrine Section (A.G.), University of Brescia, 25125 Brescia, Italy.

In October 2002, a workshop was held in Ancona, Italy, to reach a Consensus on the management of Cushing's syndrome.

The workshop was organized by the University of Ancona and sponsored by the Pituitary Society, the European Neuroendocrine Association, and the Italian Society of Endocrinology. Invited international participants included almost 50 leading endocrinologists with specific expertise in the management of Cushing's syndrome. The consensus statement on diagnostic criteria and the diagnosis and treatment of complications of this syndrome reached at the workshop is hereby summarized.

Nel numero di Dicembre del JCE&M è stato pubblicato il documento che riassume i lavori di un workshop monotematico sulla sindrome di Cushing, organizzato dal Prof. Boscaro e dai suoi collaboratori nell'Ottobre 2002, a Portonovo, al quale parteciparono i maggiori esperti del settore. Il documento è una misurata sintesi dell'appassionata discussione avutasi in quei giorni e definisce una linea di consenso su uno degli argomenti più controversi dell'endocrinologia clinica. Proprio in questo sta la grandezza del documento, nell'aver composto posizioni assai lontane tra loro, di coloro che applicano un vasto armamentario di test diagnostici e coloro che utilizzano un minimo numero di test di

introduzione più recente. Entrambi le posizioni, che potremmo provocatoriamente definire come “conservatrice” e “progressista”, annoverano tra i loro sostenitori personaggi di grande fama ed esperienza quali, ad esempio, Grossman e Atkinson da un lato, Findling e Nieman dall'altro. Le differenti posizioni, oltre all'esperienza personale, rispecchiano anche le politiche di rimborso dei diversi sistemi sanitari, che sono assai più condizionati dall'aspetto economico dall'altra parte dell'oceano. Un limite del documento, peraltro quasi inevitabile vista l'ampiezza dell'argomento, è lo sbilanciamento a favore degli aspetti biochimici ed endocrinologici rispetto ad altri aspetti.

In estrema sintesi, il consenso degli esperti è che il sospetto clinico di sindrome di Cushing, che andrebbe posto anche in assenza di un quadro florido (la sindrome metabolica può essere sottesa da un ipercortisolismo non diagnosticato) debba essere confermato con test biochimici di screening; gli esami d'immagine non hanno alcun ruolo in questa fase della diagnostica. **I test di primo livello codificati sono i seguenti.**

- a) **Determinazione del cortisolo libero urinario**, da effettuare su almeno 3 raccolte con la contemporanea determinazione della creatinuria per verificare l'adeguatezza della raccolta; il dosaggio andrebbe effettuato con metodica HPLC vista l'imprecisione delle metodiche RIA. Comunque, il test può non identificare i casi di Cushing *mild*.
- b) **Test di soppressione con desametazone a basse dosi**, nelle due versioni *overnight* (1 mg alle h.23.00 della sera precedente il prelievo) e classica (0.5 mg ogni 6 h. per due giorni). Per entrambi, la classica soglia di 5 µg/dl (138 nmol/l) è da considerarsi inadeguata ed è stata recentemente ridotta a 1.8 µg/dl (50 nmol/l). Con tale soglia la sensibilità è migliorata, anche se non mancano casi di Cushing *mild* o Cushing ciclico che sopprimono anche al di sotto di tale livello, ma la specificità del test è limitata (condizioni caratterizzate da elevati livelli di CBG, pseudo-Cushing, stress). E' indispensabile l'utilizzo di kit per il dosaggio del cortisolo ad elevata sensibilità.
- c) **Determinazione del cortisolo salivare notturno (h.23.00)**. Si tratta di una metodica di recente introduzione e non ancora del tutto validata. E' un test semplice e poco costoso, che permette valutazioni ripetute in regime ambulatoriale. Il limite di questo test è che i livelli di normalità sono estremamente dipendenti dalla metodica di dosaggio utilizzata e, pertanto, devono essere definiti in ogni laboratorio. Appare un test assai promettente che necessita, però, di maggiore esperienza d'uso.

Tra i test di screening di secondo livello, sono ricordati la determinazione del cortisolo serico notturno, che è indagativa e richiede l'ospedalizzazione, il test classico con desametazone a basse dosi, da alcuni centri utilizzato come test di conferma, e il test combinato CRH-desametazone, per il quale esiste un'esperienza limitata.

Una volta confermata la sindrome di Cushing, la diagnosi eziologica viene in prima battuta affrontata con il dosaggio dell'ACTH. In presenza di concentrazioni di ACTH non sopresse, cioè superiori a 20 pg/ml (4 pmol/l) bisogna ricercare le cause di Cushing ACTH-dipendente ricordando che un tumore ACTH-secernente ectopico (extra-ipofisario) occulto può esprimere recettori per glucocorticoidi e/o CRH e/o desmopressina e, pertanto, comportarsi come un adenoma ipofisario durante tutti i test dinamici. Se le concentrazioni di ACTH risultano sopresse, cioè inferiori a 10 pg/ml (2 pmol/l) è indicata l'effettuazione della TAC o della RMN surrenalica, che saranno in grado di identificare il tipo di lesione surrenalica causa della sindrome di Cushing. In presenza di concentrazioni di ACTH tra 10 e 20 pg/ml (2-4 pmol/l) è indicato un test con CRH. E' indispensabile l'impiego di metodi di dosaggio immunoradiometrici ad elevata sensibilità.

I seguenti test sono utilizzati nella diagnostica differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente.

- a) **Test di soppressione con desametazone ad alte dosi**, nelle due versioni *overnight* (8 mg alle h.23.00 della sera precedente il prelievo) e classica (2 mg ogni 6 h. per due giorni). Questi test sono in grado di differenziare la malattia ipofisaria dalla sindrome ectopica con una sensibilità variabile tra 60 e 80% ma con un'insoddisfacente specificità quando sia usata la soglia della soppressione dei livelli di cortisolo (serici o urinari) maggiore del 50% rispetto al basale. L'impiego di una soglia di soppressione maggiore di 80% migliora la specificità a scapito di una riduzione della sensibilità.
- b) **Test di stimolo con CRH, per il quale non è stato raggiunto un consenso relativamente ai criteri di valutazione della risposta**, che variano a seconda del tipo di CRH impiegato, umano vs. ovino, dal tipo di parametro considerato (incremento delle concentrazioni di ACTH rispetto al basale di 35-50% vs. incremento del cortisolo del 14-20%) e dai tempi di risposta considerati (15-30 min. per l'ACTH, 15-45 min. per il cortisolo). In ogni caso, il test non permette una differenziazione assoluta tra forma ipofisaria ed ectopica.
- c) **L'impiego del test alla desmopressina è limitato dal fatto che 20-50% dei tumori ectopici ACTH-secrnenti sono in grado di rispondere allo stimolo.** Altri test proposti non sono ancora stati sufficientemente studiati per consigliarne l'uso nella pratica clinica.
- d) **La RMN ipofisaria con gadolinio** è in grado di evidenziare una lesione discreta ipofisaria in circa il 60% dei casi. La presenza di una lesione focale ipofisaria di diametro superiore a 6 mm in un paziente con una presentazione clinica e una risposta ai test dinamici compatibile con malattia ipofisaria è virtualmente diagnostica. Va ricordato come il 10% dei soggetti normali studiati con RMN presenti degli "incidentalomi ipofisari".
- e) **Il cateterismo bilaterale dei seni petrosi (BIPSS)** con determinazione delle concentrazioni di ACTH dovrebbe essere effettuato nei pazienti con sindrome di Cushing ACTH-dipendente con caratteristiche cliniche, biochimiche o radiologiche discordanti o equivocate. Il BIPSS deve essere effettuato in centri specializzati poiché l'incidenza delle complicanze e, soprattutto, la riuscita dell'incannulamento di entrambi i seni dipende molto dall'esperienza degli operatori. Un gradiente nelle concentrazioni di ACTH tra centro e periferia superiore a 2.0 in condizioni basali, o superiore a 3.0 dopo stimolo, è indicativo di sindrome di Cushing ipofisaria. Il BIPSS rappresenta, al momento, la metodica più accurata per la diagnosi differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente, con una sensibilità e specificità nell'ordine del 95-99% in mani esperte (i risultati migliori si hanno valutando il gradiente dopo CRH).

Non vi è accordo generale sui criteri di remissione o cura e, pertanto, le percentuali di successo dell'intervento neurochirurgico variano a seconda dei criteri utilizzati e del tempo nel quale sono state effettuate le valutazioni. Comunque, il follow-up a lungo termine dimostra una significativa percentuale di recidive (circa 25% a 10 anni). Il miglior indicatore di remissione è probabilmente la presenza di livelli di cortisolo inferiori a 1.8 µg/dl (50 nmol/l) nelle prime due settimane dopo l'intervento, sebbene anche con questo criterio non si possano escludere delle recidive a distanza. Utilizzando tale criterio per definire la remissione, la percentuale di successo chirurgico scende al 40-65% anche in centri specializzati. L'impiego di test dinamici, quali CRH, desmopressina, loperamide, in tempi precoci dopo l'intervento è in grado di evidenziare un aumentato rischio di recidiva in un'analisi di gruppo, ma non ha un sufficiente potere predittivo per il singolo paziente.

Passiamo ora all'analisi del lavoro, seguendo il formato originale di pubblicazione (i commenti personali sono indicati tra parentesi e contrassegnati dalla sigla Ndr, note del redattore).

PARTE I: criteri per la diagnosi e cura della sindrome di Cushing

L'introduzione focalizza alcuni aspetti chiave per l'approccio al paziente con (sospetto) ipercortisolismo.

Primo, alcuni dei tumori responsabili della sindrome di Cushing, siano essi tumori ACTH-secernenti ipofisari o extra-ipofisari, oppure tumori steroide-secernenti, posseggono un'attività secernente variabile nel tempo e possono aver mantenuto alcuni dei fisiologici meccanismi di controllo, così come ne possono aver acquisito di nuovi. (Questo rende ragione delle "false risposte" ai test, come la mantenuta soppressione del cortisolo dopo desametasone, che ci complicano la vita, e delle "risposte paradosse", come la risposta del cortisolo al cibo, che possono essere utili in casi selezionati. [Ndr]).

Secondo, l'ipercortisolismo può avere uno spettro assai variabile di espressività della presentazione clinica, che spesso non è florida. Pertanto, il sospetto di sindrome di Cushing deve sorgere anche in presenza di un quadro clinico incompleto, particolarmente se concomitano recente incremento ponderale, intolleranza al glucosio e ipertensione arteriosa. Alcuni dei pazienti con sindrome metabolica, soprattutto se giovani e resistenti ai trattamenti convenzionali, devono essere sottoposti a screening per la sindrome di Cushing. Poiché le manifestazioni cliniche sono spesso aspecifiche, e il quadro biochimico è assai variabile, la diagnosi di sindrome di Cushing è spesso una sfida per il clinico, e questo è particolarmente vero nelle condizioni di modesto ipercortisolismo e in alcuni pazienti con incidentaloma surrenalico.

Terzo, il processo diagnostico della sindrome di Cushing inizia con un'approfondita anamnesi e un accurato esame obiettivo alla ricerca dei segni clinici caratteristici, dopo aver escluso l'esposizione a steroidi esogeni; il livello delle indagini di laboratorio dipende dal grado di sospetto clinico. (Gli esami d'immagine non hanno un ruolo definito nel porre la diagnosi! [Ndr]). I test più specifici, che fanno riferimento alla diagnosi eziologia, devono essere effettuati in ambiente specialistico solo dopo aver confermato la diagnosi d'ipercortisolismo, poiché sono utili solo nel differenziare una forma di Cushing dall'altra. (Non utilizziamo il test al CRH, o peggio, il cateterismo dei seni petrosi per fare la diagnosi di sindrome di Cushing! [Ndr]). Qualora il sospetto clinico sia fondato ma i test di screening risultino negativi, si dovrà procedere ad una rivalutazione a distanza di tempo. (La rivalutazione clinico-laboratoristica dovrebbe svelare l'aspetto progressivo della sindrome di Cushing, permettendo di riconoscere i casi di lieve ipercortisolismo, oppure cogliere una fase di attività in caso di forme cicliche. [Ndr]).

DIAGNOSI

Moltissimi test sono stati utilizzati nello screening, ma nessuno di questi è in grado di differenziare tutti i pazienti con sindrome di Cushing dagli individui normali o obesi.

Test di screening di primo livello

Cortisolo libero urinario (CLU)

Se il sospetto è elevato, e una prima raccolta delle urine delle 24 ore risulta normale, è consigliato procedere ad almeno 3 determinazioni di CLU in diverse occasioni. La normalità dell'escrezione di CLU in tutte le determinazioni rende improbabile la presenza di sindrome di Cushing qualora la funzione renale sia normale. (...e la raccolta completa! Il documento definitivo non enfatizza come sia difficile ottenere raccolte di urina complete, problema che era stato, invece, oggetto di grande discussione in quel di Portonovo. Comunque, viene consigliato di misurare la creatinuria per verificare l'adeguatezza della raccolta [NdR]). Un valore di clearance creatinica inferiore a 30 cc/min può rendere conto di un livello di CLU normale anche in presenza di sindrome di Cushing. La determinazione di CLU con metodi immunologici è interferita da diversi metaboliti del cortisolo e da alcuni steroidi di sintesi; il metodo HPLC ha un'elevata sensibilità e specificità ma può essere occasionalmente interferito da alcuni farmaci, quali la carbamazepina e la digossina, che possono dare dei risultati falsamente elevati. (In sede di discussione si era evidenziata la scarsa affidabilità dei metodi RIA, che andrebbero soppiantati dalla HPLC e, probabilmente in futuro, dalla spettrometria di massa. [NdR]) Livelli di CLU 4 volte maggiori del limite superiore di norma sono virtualmente diagnostici, ancorché di raro riscontro nella sindrome di Cushing. Elevazioni di CLU di grado minore possono essere osservate in diverse condizioni che vengono accomunate dal termine pseudo-Cushing, quali sindromi ansioso-depressive, alcolismo, e nella gravidanza. Il CLU può non identificare il Cushing subclinico e il Cushing *mild* e, pertanto, non può essere considerato come il singolo test universale per lo screening della sindrome di Cushing.

Test di soppressione con desametazone a basse dosi

I test con desametazone a basse dosi sono utilizzati nello screening della sindrome di Cushing; tra questi, vi è il test con 1 mg *overnight* per il quale la classica soglia di 5 µg/dl (138 nmol/l) è stata recentemente ridotta a 1.8 µg/dl (50 nmol/l). Ciò ha migliorato la sensibilità del test, particolarmente per il *mild* Cushing: livelli di cortisolo post-desametazone inferiori a tale soglia dovrebbero escludere una sindrome di Cushing attiva (anche se non mancano casi di Cushing *mild* o Cushing ciclico che sopprimono anche al di sotto di tale livello. [NdR]). La specificità del test è, però, limitata poiché pazienti con elevati livelli di CBG (donne che assumono estroprogestinici, gravidanza [NdR]), malattie acute e croniche, pseudo-Cushing e, occasionalmente, persone sane (per lo più in occasione di situazioni di stress [NdR]) possono non sopprimere al di sotto di tale livello. I vantaggi del test sono la facilità di esecuzione in regime ambulatoriale e i ridotti costi, sebbene in alcuni centri sia preferito il classico test con 2 mg di desametazone in 2 giorni. Per i vari tipi di test vanno ricordate una serie di condizioni che possono causare dei risultati falsi positivi: la possibilità di un ridotto assorbimento del farmaco, numerosi farmaci che incrementano il metabolismo epatico del desametazone, oltre alle già citate condizioni di pseudo-Cushing e di elevazione della CBG. E' indispensabile l'utilizzo di metodi per il dosaggio del cortisolo con adeguata sensibilità, di almeno 1 µg/dl (27.6 nmol/l).

Cortisolo salivare notturno

Questo test di recente introduzione appare promettente per lo screening della sindrome di Cushing: la concentrazione salivare di cortisolo riflette la quota libera dello steroide e non è influenzata dal flusso salivare; i campioni sono stabili a temperatura ambiente per almeno 1 settimana. La determinazione del cortisolo salivare alle ore 23.00 è un metodo semplice che viene sempre più largamente utilizzato, che ha recentemente dimostrato un'eccellente accuratezza diagnostica in termini di sensibilità e specificità. E' particolarmente utile nella valutazione di casi difficili che richiedono valutazioni ripetute nel tempo. Il limite di questo test è che i livelli di normalità sono estremamente dipendenti dalla metodica di dosaggio utilizzata e, pertanto, devono essere definiti in ogni laboratorio. Saranno necessari una più diffusa disponibilità di metodi di dosaggio commerciali validati ed una maggiore esperienza prima che l'uso del cortisolo salivare possa essere considerato un sostituto dei test al desametazone e del CLU come test di screening della sindrome di Cushing. (Questa frase è stata fortemente voluta dall'ala "conservatrice" del gruppo di esperti; in realtà, il cortisolo salivare entra a pieno diritto tra i test di screening. [NdR])

Test di screening di secondo livello

Cortisolo serico notturno

Livelli di cortisolo circolante superiori a 1.8 µg/dl (50 nmol/l), quando misurati a mezzanotte, durante il sonno, in soggetti ospedalizzati, hanno un'elevata sensibilità nel porre la diagnosi di sindrome di Cushing, anche se la specificità di tale soglia non è ancora stata definita. Altri autori hanno adottato una soglia maggiore, di 7.5 µg/dl (207 nmol/l), per escludere con il 100% di specificità pazienti con sindrome di Cushing da pazienti con pseudo-Cushing. Questo test richiede un'ospedalizzazione di almeno 48 ore. (Nella pratica clinica è impossibile effettuare un prelievo a mezzanotte senza svegliare il paziente; pertanto, anche per le caratteristiche ambientali della corsia ospedaliera, si tratta di misurazioni in condizioni di stress e vanno applicate delle soglie nell'ambito dei 5-8 µg/dl per avere una specificità adeguata. [NdR])

Test con desametazone a basse dosi e test combinato CRH-desametazone

Una risposta normale al classico test con 2 mg di desametazone in 2 giorni consiste in un cortisolo circolante post-desametazone inferiore a 1.8 µg/dl (50 nmol/l), oppure in un CLU inferiore a 10 µg/24h (27 nmol/24h). L'impiego dei livelli soglia del cortisolo circolante garantisce una sensibilità e specificità superiori al 95%. (E' controverso, e il problema non viene affrontato nel testo, se il test classico sia più affidabile rispetto a quello *overnight*... sicuramente è assai più indaginoso e dispendioso in termini di tempo e denaro. [NdR]) Valgono le limitazioni precedentemente descritte.

Il test combinato CRH-desametazone si è dimostrato estremamente affidabile nella diagnosi differenziale tra sindrome di Cushing e pseudo-Cushing nell'esperienza del NIH, ma in altri centri l'esperienza con questo test è limitata e rimane da definire se sia effettivamente superiore al classico test con desametazone a basse dosi. Anche per questo test è indispensabile l'impiego di una metodica di dosaggio del cortisolo altamente sensibile, poiché la soglia di normalità è posta a 1.4 µg/dl (38 nmol/l) al tempo +15 min. dopo lo stimolo con CRH.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA SINDROME DI CUSHING

Una volta confermata la sindrome di Cushing, la diagnosi eziologica viene in prima battuta affrontata con il dosaggio dell'ACTH. In presenza di concentrazioni di ACTH non sopresse, bisogna ricercare le cause di Cushing ACTH-dipendente ricordando che un tumore ACTH-secernente ectopico (extra-ipofisario) occulto può esprimere recettori per glucocorticoidi e/o CRH e/o desmopressina e, pertanto, comportarsi come un adenoma ipofisario durante tutti i test dinamici. Se le concentrazioni di ACTH risultano sopresse, è indicata l'effettuazione della TAC o della RMN surrenalica, che saranno in grado di identificare il tipo di lesione surrenalica causa della sindrome di Cushing.

Dosaggio dell'ACTH

Deve essere effettuato in provette a freddo per evitare la proteolisi dell'ormone e con metodi di dosaggio immunoradiometrici che siano in grado di riconoscere adeguatamente concentrazioni inferiori a 10 pg/ml (2 pmol/l). Livelli di ACTH inferiori a tale soglia in presenza di elevate concentrazioni di cortisolo suggeriscono una causa ACTH-indipendente, sebbene in alcuni casi di sindrome di Cushing surrenalica i livelli di ACTH possano risultare non del tutto soppressi. (Questa è stata l'esperienza del gruppo di studio della SIE, imputabile nella maggior parte dei casi a problemi tecnici con il dosaggio dell'ACTH. [NdR]). Concentrazioni di ACTH superiori a 20 pg/ml (4 pmol/l) suggeriscono una causa ACTH-dipendente, mentre per concentrazioni tra 10 e 20 pg/ml (2-4 pmol/l) è indicato un test con CRH. I livelli di ACTH tendono ad essere maggiormente elevati nella sindrome da secrezione ectopica di ACTH, ma la sovrapposizione con i livelli riscontrati nella malattia di Cushing è tale che raramente il dosaggio dell'ACTH permette la differenziazione tra le due varianti.

Test di soppressione con desametazone ad alte dosi

Esistono diverse versioni del test con desametazone ad alte dosi, il classico test con 8 mg di desametazone al dì per 2 giorni, il test con 8 mg *overnight* e una variante con 4-7 mg di desametazone per via ev. Questi test sono in grado di differenziare la malattia ipofisaria dalla sindrome ectopica con una sensibilità variabile tra 60 e 80% ma con un'insoddisfacente specificità quando sia usata la soglia della soppressione dei livelli di cortisolo (serici o urinari) maggiore del 50% rispetto al basale. La specificità può essere migliorata, senza mai raggiungere il 100%, utilizzando una soglia di soppressione maggiore di 80% (a scapito, però, di una grossa riduzione in termini di sensibilità. [NdR]) Comunque, nessuna variazione del protocollo di somministrazione o delle soglie di soppressione è in grado di garantire una completa differenziazione della sindrome di Cushing ACTH-dipendente. (Molti esperti hanno praticamente abbandonato i test con desametazone ad alte dosi. [NdR])

Test di stimolo con CRH

Il test è effettuato iniettando 1 µg/kg, oppure 100 µg, di CRH ovino o umano. Nella sindrome di Cushing surrenalica le concentrazioni di ACTH e di cortisolo non si modificano in seguito allo stimolo, mentre nella maggior parte degli adenomi ipofisari, così come in alcuni tumori ectopici ACTH-secernenti, si assiste ad un incremento di entrambi gli ormoni. Non è stato raggiunto un consenso relativamente ai criteri di valutazione della

risposta al CRH, che variano a seconda del tipo di CRH impiegato, umano vs. ovino, dal tipo di parametro considerato (incremento delle concentrazioni di ACTH rispetto al basale di 35-50% vs. incremento del cortisolo del 14-20%) e dai tempi di risposta considerati (15-30 min. per l'ACTH, 15-45 min. per il cortisolo). Comunque, poiché i tumori ectopici ACTH-secernti possono rispondere al CRH, qualsiasi elevazione dei livelli soglia di risposta non potrà comunque garantire una differenziazione assoluta della sindrome di Cushing ACTH-dipendente. (Non viene discusso il problema della valutazione comparativa del test con CRH vs. il test con desametasone ad alte dosi, affrontato, ma non risolto, in sede di discussione a Portonovo. [NdR])

Test alla desmopressina e altri test in corso di studio

La somministrazione di 10 µg di desmopressina ev. è in grado di stimolare la secrezione di ACTH nel 80-90% dei pazienti con sindrome di Cushing ipofisaria e solo in una minoranza di soggetti normali o pazienti con pseudo-Cushing. Il test è facilmente disponibile, poco costoso, e può essere utile nella diagnosi differenziale tra sindrome di Cushing e pseudo-Cushing e nella valutazione post-operatoria della malattia di Cushing. La sua utilità nella diagnostica differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente è limitata dal fatto che 20-50% dei tumori ectopici ACTH-secernti sono in grado di rispondere allo stimolo. L'impiego del test combinato CRH-desmopressina non sembra essere superiore al test con desmopressina da sola.

Altri test con GH-secretagoghi, agonisti degli oppioidi, antagonisti del recettore del CRH o IL-6 sono stati impiegati in casistiche troppo esigue per raccomandarne l'uso nella pratica clinica.

Bisogna essere cauti nell'interpretare i risultati di qualunque test quando la storia clinica sia breve, l'ipercortisolismo di modesta entità o vi sia stato un precedente trattamento con farmaci inibitori della steroidogenesi. In tali situazioni, le cellule corticotrope normali possono non essere del tutto inibite e, quindi, essere in grado di rispondere allo stimolo (e, pertanto, condurre ad una diagnosi errata di malattia ipofisaria. [NdR])

RMN ipofisaria

Una RMN ipofisaria con gadolinio dovrebbe essere effettuata in tutti i pazienti con sindrome di Cushing ACTH-dipendente. La RMN è in grado di evidenziare una lesione discreta ipofisaria in circa il 60% dei casi. La presenza di una lesione focale ipofisaria di diametro superiore a 6 mm in un paziente con una presentazione clinica e una risposta ai test dinamici compatibile con malattia ipofisaria è virtualmente diagnostica. Va ricordato come il 10% dei soggetti normali studiati con RMN presenti degli "incidentalomi ipofisari", anche se la maggioranza di queste lesioni sono di diametro inferiore ai 5 mm.

Cateterismo bilaterale dei seni petrosi inferiori (BIPSS)

Il BIPSS con determinazione delle concentrazioni di ACTH dovrebbe essere effettuato nei pazienti con sindrome di Cushing ACTH-dipendente con caratteristiche cliniche, biochimiche o radiologiche discordanti o equivoche. Il BIPSS è stato raramente causa di gravi complicanze neurologiche o trombo-emboliche e deve essere effettuato in una fase di ipercortisolismo attivo (quando le cellule corticotrope ipofisarie normali sono sopresse. [NdR]) Il BIPSS deve essere effettuato in centri specializzati poiché l'incidenza delle complicanze e, soprattutto, la riuscita dell'incannulamento di entrambi i seni dipende molto dall'esperienza degli operatori. Dopo che entrambi i seni petrosi sono stati correttamente incannulati, si effettuano prelievi per il dosaggio dell'ACTH simultaneamente dai 2 seni e da una vena periferica, sia in condizioni basali sia dopo +3 min. e +5 min. (e + 10 min.) dallo stimolo con CRH. Un gradiente nelle concentrazioni di

ACTH tra centro e periferia superiore a 2.0 in condizioni basali, o superiore a 3.0 dopo stimolo, è indicativo di sindrome di Cushing ipofisaria. Gradienti inferiori indicano usualmente la presenza di una secrezione di ACTH ectopica anche se, raramente, si possono osservare in pazienti con malattia ipofisaria, che è 10 volte più comune della sindrome ectopica. In mani esperte, la sensibilità e specificità della metodica sono nell'ordine del 95-99%. (I risultati migliori si hanno valutando i gradienti delle concentrazioni di ACTH dopo CRH. [NdR]) Fattori tecnici e la presenza di anomalie del drenaggio venoso possono rendere conto di risultati falsi negativi in pazienti con sindrome di Cushing ipofisaria. Il BIPSS rappresenta, al momento, la metodica più accurata per la diagnosi differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente, anche se sono in corso di studio altre tecniche di cateterismo (seni giugulari, seni cavernosi). L'impiego del BIPSS per identificare il lato nel quale sia presente l'adenoma è controverso, e non è chiaro quale sia la sua accuratezza diagnostica a tale scopo.

Ricerca dei tumori ACTH-secernenti ectopici occulti

La maggioranza dei tumori ACTH-secernenti extra-ipofisari sono neoplasie neuroendocrine (carcinoidi) che possono originare da molteplici organi e apparati, per lo più dall'albero bronchiale. Una volta che il BIPSS abbia evidenziato l'assenza di gradiente tra centro e periferia, deve essere effettuato uno studio *total body* con TAC e RMN. La scintigrafia con ¹¹¹In pentetretotide può evidenziare un piccolo numero di tumori neuroendocrini non evidenziati dalle altre metodiche. Il ruolo della tomografia ad emissione di positroni nella ricerca dei tumori ACTH-secernenti occulti non è ancora stato chiarito. (La discussione sulle diverse metodiche d'immagine è stata forse un po' penalizzata dall'assenza di specialisti radiologi o medici nucleari. [NdR])

CRITERI BIOCHIMICI PER LA DIAGNOSI DI REMISSIONE O CURA DELLA MALATTIA DI CUSHING

Non vi è accordo generale sui criteri di remissione o cura e, pertanto, le percentuali di successo dell'intervento neurochirurgico variano a seconda dei criteri utilizzati e del tempo nel quale sono state effettuate le valutazioni. Nella maggior parte delle casistiche studiate in centri specializzati la percentuale di remissione è del 70-80%, definendo la remissione come scomparsa delle stigmati cliniche in associazione a normali livelli di cortisolo post-operatori, definiti come media di diversi campionamenti nell'arco delle 24 ore per il cortisolo circolante o come livelli di norma del CLU. Comunque, il follow-up a lungo termine di tali pazienti dimostra una significativa percentuale di recidive (circa 25% a 10 anni). Il miglior indicatore di remissione è probabilmente la presenza di livelli di cortisolo inferiori a 1.8 µg/dl (50 nmol/l) nelle prime due settimane dopo l'intervento, sebbene anche con questo criterio non si possano escludere delle recidive a distanza. Utilizzando tale criterio per definire la remissione, la percentuale di successo chirurgico scende al 40-65% anche in centri specializzati. L'impiego di test dinamici, quali CRH, desmopressina, loperamide, in tempi precoci dopo l'intervento è in grado di evidenziare un aumentato rischio di recidiva in un'analisi di gruppo, ma non ha un sufficiente potere predittivo per il singolo paziente.

E' sempre più chiaro che i risultati a distanza dell'intervento neurochirurgico sono meno brillanti di quanto sia stato precedentemente ritenuto, e l'impatto clinico di una residua, ancorché modesta, alterazione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, anche in relazione al rischio d'ipopituitarismo chirurgico, dovrà essere oggetto di future valutazioni

e discussioni. (La discussione durante il workshop, e il documento che ne consegue, sono sbilanciati a favore della diagnosi rispetto alla definizione dei criteri di cura, ma ciò riflette necessariamente il diverso livello di conoscenze e di evidenze disponibili. [NdR]).

Conclusioni

La valutazione dei pazienti con sospetta sindrome di Cushing è complessa e costosa. La maggior parte dei pazienti valutati per una possibile sindrome di Cushing risulterà non avere questa malattia e, pertanto, è necessario sviluppare procedure di screening efficaci nell'identificare i pochi pazienti che necessiteranno di ulteriori approfondimenti diagnostici in centri specialistici. Le presentazioni atipiche (sindrome di Cushing ciclica, sindrome di Cushing *mild*, sindrome di Cushing subclinica) e le forme di pseudo-Cushing complicano la valutazione diagnostica. Nessun test è in grado da solo di riconoscere tutti i pazienti con sindrome di Cushing e un'ordinata cascata di esami è necessaria per giungere alla diagnosi corretta. La determinazione del CLU in più occasioni e/o il test con desametazone a basse dosi sono indicati come test di screening di primo livello, riconoscendo che i risultati falsi positivi sono comuni. La determinazione del cortisolo salivare notturno appare promettente, sebbene i dati pubblicati siano ancora preliminari.

La valutazione diagnostica non deve procedere nel tentativo di stabilire una precisa diagnosi eziologica finché la presenza dell'ipercortisolismo non sia stata definitivamente accertata. La determinazione dell'ACTH, il test di stimolo con CRH, il test con desametazone ad alte dosi, e le appropriate tecniche d'imaging sono le indagini non invasive più utili per la diagnosi differenziale della sindrome di Cushing. Il BIPSS con determinazione dell'ACTH è indicato nei pazienti con sindrome di Cushing ACTH-dipendente con caratteristiche cliniche, biochimiche o radiologiche discordanti o equivocate. (Alcuni degli esperti, soprattutto negli USA, saltano i test dinamici e procedono direttamente al BIPSS con CRH una volta accertata la presenza di sindrome di Cushing ACTH-dipendente: è una filosofia di comportamento molto pragmatica volta a ridurre i costi e ad effettuare il minimo numero di esami con la maggior resa possibile. Al di là del giudizio su tale comportamento va ricordato che, a volte, più esami si fanno e più confusione si ottiene....[NdR])

Non vi è accordo generale sui criteri di remissione o cura, anche se la presenza di livelli assai ridotti nell'immediato periodo post-operatorio sembra essere l'indicatore più affidabile di guarigione persistente. L'impiego di test dinamici in tempi precoci dopo l'intervento è in grado di evidenziare un aumentato rischio di recidiva, ma non ha un sufficiente potere predittivo per il singolo paziente.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE DELLA SINDROME DI CUSHING

Le ovvie ristrettezze di tempo durante il workshop e di spazio disponibile per il manoscritto rendono conto di un minore approfondimento di questo peraltro importante capitolo. (Purtroppo, gli aspetti clinici sono stati studiati con meno attenzione nella letteratura internazionale rispetto ai problemi diagnostici, anche per il loro più difficile inquadramento e definizione in categorie. Va anche detto che l'idea originaria degli organizzatori era quella di pubblicare due manoscritti separati, uno relativo alla diagnosi e uno alle complicanze, ma ciò non è stato possibile. [NdR])

Il documento definisce che i pazienti con sindrome di Cushing hanno una mortalità 4 volte maggiore della popolazione generale a causa delle complicanze della sindrome, soprattutto a carico del sistema cardiovascolare.

Il 70-80% dei pazienti con sindrome di Cushing è iperteso e i danni d'organo sono frequenti; la frequenza d'ipertensione aumenta con l'età senza grandi differenze di frequenza tra le varie forme di sindrome di Cushing. L'ipertensione è solitamente di grado lieve-moderato ed è caratterizzata dall'assenza del fisiologico calo notturno dei livelli pressori. La terapia anti-ipertensiva classica può non essere del tutto efficace, ed è necessario ridurre l'entità dell'ipercortisolismo con la chirurgia e/o farmaci inibenti la sintesi steroidea. L'ipertensione può persistere anche dopo la cura dell'ipercortisolismo.

La prevalenza delle alterazioni del metabolismo glucidico è sottostimata nella letteratura, poiché il test da carico con glucosio non è stato sempre utilizzato, mentre il suo impiego è da consigliare per la definizione del rischio cardiovascolare globale del paziente con sindrome di Cushing. (alla luce del potere predittivo di complicanze cardiovascolari dello stato d'intolleranza glucidica nella popolazione generale. [NdR])

L'obesità viscerale è una stigmata tipica dell'ipercortisolismo e rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente per il paziente con sindrome di Cushing, il quale presenta spesso elevazione delle lipoproteine VLDL e LDL con le conseguenti alterazioni delle frazioni lipidiche.

I pazienti con sindrome di Cushing presentano anche uno stato trombofilico, caratterizzato da ipercoagulabilità e ridotta fibrinolisi, che rappresenta un fattore cruciale nel determinare un aumentato rischio di eventi tromboembolici, soprattutto dopo la chirurgia, che necessita di misure profilattiche.

In sintesi, i pazienti con sindrome di Cushing possono presentare molteplici manifestazioni della sindrome metabolica che richiedono un trattamento specifico, in analogia a quanto effettuato nella popolazione generale, per ridurre il rischio cardiovascolare globale.

Il documento riconosce anche l'incremento del rischio di fratture osteoporotiche, soprattutto a livello vertebrale, che si possono riscontrare nel 30-50% dei pazienti, e sono causa di grande morbilità e mortalità. Il deficit di massa ossea può essere parzialmente migliorato dalla risoluzione dello ipercortisolismo e vi sono dati ancora limitati circa gli effetti benefici dell'uso di alendronato e supplementazione di calcio e vitamina D; l'impiego del PTH ricombinante appare incoraggiante. Il rischio di fratture può persistere anche dopo la risoluzione dell'ipercortisolismo.

Un gran numero di pazienti con sindrome di Cushing va incontro ad alterazioni cognitive e comportamentali, che possono essere assai gravi in un piccolo numero di pazienti; è anche frequente una compromissione delle funzioni cognitive che si accompagna ad un'apparente, e reversibile, riduzione del volume cerebrale. Il trattamento deve includere, oltre alla normalizzazione dell'ipercortisolismo, strategie psicoterapeutiche e neurofarmacologiche.

L'impatto dell'ipercortisolismo sul sistema endocrino è ben noto e la presenza di eventuali deficit ipofisari deve essere trattata secondo gli usuali standard di cura adottati per i pazienti senza sindrome di Cushing. Aree d'incertezza riguardano il trattamento con GH nei pazienti adulti con deficit confermato a distanza di almeno 2 anni dall'intervento, e i tempi di recupero della secrezione di gonadotropine e TSH dopo risoluzione chirurgica dell'ipercortisolismo, che causa un'inibizione funzionale. E' raccomandato il frequente controllo post-chirurgico di queste secrezioni e un'eventuale terapia sostitutiva qualora il deficit persista a distanza di oltre 3 mesi dall'intervento.

Vi è, infine, un breve accenno all'ipercortisolismo subclinico che caratterizza un certo numero di pazienti con incidentaloma surrenalico, il quale può causare un elevato profilo di rischio cardiovascolare.

In conclusione, le complicanze della sindrome di Cushing possono alterare significativamente l'aspettativa e la qualità di vita anche in pazienti apparentemente curati dall'intervento chirurgico. Pertanto, il clinico deve compiere un grande sforzo per riconoscere e trattare le complicanze della sindrome di Cushing. (Il numero di pubblicazioni presenti in letteratura dimostra inequivocabilmente che siamo stati più interessati e attenti agli aspetti ormonali e biochimici rispetto a quelli clinici. [NdR]) Sono richieste appropriate valutazioni cliniche e strumentali e l'impiego delle strategie terapeutiche definite dagli standard di trattamento di ogni specifica complicanza, insieme al massimo sforzo per ottenere la risoluzione dell'ipercortisolismo.

Prof. Massimo Terzolo
Medicina Interna I
ASO San Luigi di Orbassano
Tel. 01 19026292
Fax. 01 19038655
e-mail terzolo@usa.net