

TEST DI SCREENING DELLA SINDROME DI CUSHING

INTRODUZIONE

La sindrome di Cushing (SC) è un complesso di segni e sintomi determinato da un eccesso cronico di glicocorticoidi. La forma più comune di SC è quella secondaria al trattamento cronico con glicocorticoidi. Al contrario l'ipercortisolismo endogeno è classicamente considerato una malattia rara [1, 2]. Studi di popolazione hanno riportato un'incidenza variabile fra 0.7 e 2.4 per milione per anno [3]. Tuttavia, è verosimile che l'incidenza della sindrome di Cushing sia maggiore di quanto precedentemente considerato, in quanto differenti studi hanno dimostrato una prevalenza fra lo 0.6% e il 3% in pazienti diabetici, in cui il sospetto diagnostico non era supportato da evidenti caratteristiche cliniche [4-6]. Tali dati sono stati replicati anche da studi su pazienti con ipertensione arteriosa, che hanno dimostrato una prevalenza di sindrome di Cushing compresa fra lo 0.5% e 1% [7]. Una diagnosi inattesa di ipercortisolismo subclinico è stata riscontrata nell'11% dei casi di pazienti anziani con osteoporosi e fratture vertebrali [8].

La sindrome di Cushing endogena è più comune nelle donne rispetto agli uomini e, dal punto di vista patogenetico, si divide classicamente in due varianti: ACTH-dipendente (80%) e ACTH-indipendente (20%). Fra le forme ACTH-dipendenti quella di origine ipofisaria (Malattia di Cushing) rappresenta circa l'80% dei casi, mentre il rimanente 20% è causato da un eccesso di secrezione di ACTH ectopico. Nel 60% delle forme ACTH-indipendenti la causa è un adenoma del surrene, mentre nei restanti pazienti si tratta per lo più di un carcinoma del surrene.

Dal punto di vista clinico si manifesta con obesità centripeta, facies lunare, gibbo dorsale, accumulo del grasso in regione sovra-claveare, aspetto caratteristico della cute (ipotrofia, ecchimosi, strie rubrae, iperpigmentazione, acne, difficoltà di guarigione delle ferite), ipotrofia muscolare, irsutismo, oligo-amenorrea, edemi, astenia, labilità emotiva/depressione/psicosi, ipertensione arteriosa, intolleranza glicidica o diabete mellito,

osteoporosi, trombofilia, immuno-soppressione e facilità alle infezioni; in età pediatrica arresto dello sviluppo staturale. Talvolta la malattia si presenta con le caratteristiche della sindrome metabolica o con un quadro clinico parziale o sfumato. Tuttavia, la malattia diagnosticata tardivamente o non trattata può essere mortale, soprattutto per le complicanze cardio-vascolari e metaboliche [1-3].

DIAGNOSI

Fin dalla prima descrizione della patologia da parte di Harvey Cushing nel 1932 la diagnosi di sindrome è sempre stata difficoltosa anche per lo specialista endocrinologo, dal momento che non esistono valutazioni bioumorali basali o

dinamiche specifiche e nessuna delle valutazioni fino ad ora utilizzate sono in grado di identificare tutti i pazienti [9-11].

Nella procedura di screening occorre considerare i seguenti fattori:

- Il rischio di fare uno screening è quello di avere un elevato numero di diagnosi falsamente positive.
- Il rischio di non procedere ad uno screening è la progressione della malattia.
- E' efficace nel momento in cui il trattamento riduce sia la morbilità, sia la mortalità.
- Una diagnosi precoce è in grado di prevenire le complicanze.
- La possibilità di essere più efficaci nei confronti dei pazienti più gravi.

I costi dei risultati falsamente positivi sono ridotti quando si è in grado di limitare la valutazione a quei soggetti con un elevata probabilità pre-test di avere la malattia. Peraltro, il susseguirsi di test di secondo livello e dei possibili conseguenti trattamenti è dannoso per il paziente perché distoglie l'attenzione dalla condizione clinica che ha portato alla prima valutazione.

Le recenti linee guida prodotte dall'Endocrine Society [1] hanno affrontato il problema sulla base di una strategia che ha come obiettivo da un lato di ridurre il numero di test falsamente positivi in soggetti con malattia di grado lieve, in cui i benefici dell'intervento risultano al momento non del tutto certi, dall'altra di utilizzare test ad alta sensibilità quando le caratteristiche cliniche presentano una alta probabilità pre-test di malattia, al fine di non perdere alcuno di questi casi. A complicare ulteriormente il compito diagnostico è la presenza di quelle condizioni in cui si associa l'attivazione dell'asse HPA in assenza di un vero ipercortisolismo endogeno: gravidanza, patologie psichiatriche, alcolismo, obesità grave, condizioni di stress (ospedalizzazione, interventi chirurgici, dolore intenso), malnutrizione e anoressia, esercizio fisico intenso e cronico, amenorrea ipotalamica, aumento della CBG.

Pertanto, quali pazienti debbono essere sottoposti a screening per la sindrome di Cushing? Partendo da un criterio essenzialmente clinico sono stati identificati i seguenti soggetti [1]:

- Pazienti con patologie inattese in rapporto all'età (ad es. precoce comparsa di ipertensione e osteoporosi).
- Pazienti con i segni e sintomi che con maggiore probabilità si correlano alla sindrome di Cushing: facilità nella formazione di ecchimosi, pletora facciale, miopatia prossimale, strie rubrae.
- Pazienti con multipli segni e sintomi, in progressione, usualmente correlati alla sindrome di Cushing.
- Bambini con riduzione della velocità di crescita e incremento ponderale.
- Pazienti con adenoma surrenalico di riscontro occasionale (incidentaloma).

Non vi sono invece, al momento, le condizioni per fornire l'indicazione ad una valutazione di screening in altre popolazioni di pazienti, in cui è stato negli ultimi anni segnalato un incremento della prevalenza di Sindrome di Cushing (ipertensione arteriosa, diabete mellito, osteoporosi).

Test di screening

Dopo aver escluso l'ipercortisolismo esogeno è indicata l'esecuzione di almeno uno dei seguenti test:

- Cortisolo libero urinario 24 ore (almeno due misurazioni)
 - Interpretazione: almeno due misurazioni al di sopra dei limiti di norma stabiliti in ogni laboratorio e dipendenti dalla metodica di dosaggio utilizzata. Falsi positivi possono essere evidenziati in pazienti con alcolismo, depressione maggiore, disturbi del comportamento alimentare, nelle donne in gravidanza e in soggetti con un introito di liquidi >5 L/24 ore. Valori falsamente ridotti si riscontrano in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min.

- Cortisolo salivare a mezzanotte (due misurazioni)
 - Interpretazione: anche in questo caso, in considerazione delle diverse metodiche utilizzate e della mancanza di un consenso sui livelli di normalità, occorre considerare almeno due misurazioni al di sopra dei livelli di norma stabiliti in ciascun laboratorio. Il test permette di ottenere una sensibilità e una specificità entrambe comprese fra il 93% e il 100%. Falsi positivi si riscontrano nei soggetti fumatori, per cui è indicata la sospensione del fumo nel giorno dell'esame.

- Dosaggio del cortisolo alle ore 8 dopo aver assunto desametazone 1 mg alle ore 23 della sera precedente (test di Nugent overnight)
 - Nei soggetti sani la somministrazione di dosi sovralfisiologiche di glicocorticoidi determina la soppressione dei livelli di ACTH e cortisolo. Il test viene effettuato in regime ambulatoriale. Poiché in circa il 15% di pazienti con malattia di Cushing è stata riportata soppressione del cortisolo dopo somministrazione di desametazone, per aumentare la sensibilità del test si raccomanda l'utilizzo della soglia di 1.8 g/dl, al di sotto della quale si esclude la diagnosi di sindrome di Cushing. Diverse condizioni interferiscono sul metabolismo del desametazone: la concomitante assunzione di farmaci che ne determinano un accelerato metabolismo epatico (barbiturici, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, aminoglutetimide), l'insufficienza epatica e renale, oppure la gravidanza e l'assunzione di estrogeni per via orale (da sospendere almeno 4-6 settimane prima dell'esecuzione del test) che aumentano i livelli della corticosteroid binding globulin (CBG) determinando possibili falsi positivi (i metodi di dosaggio misurano il cortisolo totale).

- Test di soppressione con desametazone 2 mg al giorno per 48 ore (0.5 mg ogni 6 ore iniziando alle ore 12 ed effettuando il prelievo di cortisolo alle ore 8, due ore dopo l'ultima dose di desametazone)
 - Interpretazione: limiti e criteri interpretativi sono analoghi a quelli del test con 1 mg overnight. Si predilige questo test in pazienti in cui condizioni psichiatriche (depressione, ansia, disordini ossessivi-compulsivi), obesità grave e alcolismo possono determinare una iper-attivazione dell'asse HPA, ma senza presentare una vera sindrome di Cushing.

La scelta dei test non è solo dipendente dalla disponibilità di esecuzione in ciascun laboratorio di riferimento, ma anche da possibili condizioni cliniche associate:

- **Gravidanza:** è indicato l'utilizzo del cortisolo libero urinario, sebbene la fisiologica elevazione nel II e III trimestre renda significativi solo valori maggiori di 3 volte la norma; l'utilizzo del cortisolo salivare non è al momento indicato in quanto non sono disponibili livelli di normalità nelle pazienti in gravidanza, in cui il nadir serale su siero è noto essere più elevato rispetto alla popolazione generale.
- **Epilessia:** l'indicazione è di non utilizzare il test di soppressione con desametazone; peraltro non vi sono dati che possano indicare un adeguato periodo di sospensione dei farmaci anticonvulsivanti.
- **Insufficienza renale grave:** è indicato l'utilizzo del test di Nugent.

Dal punto di vista della comune pratica clinica è necessario sottolineare come, tuttavia, nessuno dei test elencati, sebbene effettuati in un appropriato contesto clinico, presenta il 100% di accuratezza diagnostica. Sebbene le linee guida, in un necessario e rigoroso intento di chiarezza delle raccomandazioni, indichino l'uso in prima istanza di uno solo dei test di screening, un ulteriore approccio metodologico è quello di utilizzare almeno due test sempre nell'ambito di un appropriato contesto clinico. Nel nostro centro è esperienza quotidiana utilizzare almeno due test screening fra quelli indicati dalle linee guida con predilezione per il cortisolo salivare a mezzanotte e il test di Nugent. La scelta del clinico è comunque dipendente dalla disponibilità di esecuzione nel proprio laboratorio di riferimento, dall'affidabilità analitica e dalla consuetudine e sicurezza nell'interpretazione del dato fornito.

Di fronte ad una valutazione di screening biochimica negativa è comunque raccomandata la ripetizione dei test nei soggetti in cui segni e sintomi di ipercortisolismo siano particolarmente suggestivi o progrediscono nel tempo.

Bibliografia

1. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526-40
2. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367:1605-1617
3. Lindholm J, Juu S, Jorgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:117-123
4. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5808-5813
5. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, Coletti F, Morelli V, Di Lembo S, Epaminonda P, Masserini B, Beck-Peccoz P, Orsi E, Ambrosi B, Arosio M. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes Care.* 2007 Jan;30(1):83-8.
6. Reimondo G, Pia A, Allasino B, Tassone F, Bovio S, Borretta G, Angeli A, Terzolo M. Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Aug;67(2):225-9
7. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective Study on the Prevalence of Secondary Hypertension among Hypertensive Patients Visiting a General Outpatient Clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27:193-202
8. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2007 Oct 16;147(8):541-8.
9. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5593-5602
10. Reimondo G, Pia A, Bovio S, Allasino B, Daffara F, Paccotti P, Borretta G, Angeli A, Terzolo M. Laboratory differentiation of Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta.* 2008 Feb;388(1-2):5-14.
11. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:440-448