

PSEUDO-CUSHING

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Lo pseudo-Cushing (PCS) è una condizione caratterizzata da un quadro clinico e biochimico scarsamente distinguibile dalla sindrome di Cushing (CS), causata dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (1). Tale attivazione è fisiologica in molte situazioni di *stress*, come chirurgie maggiori, digiuno o sforzi fisici prolungati, ed è funzionale al superamento dello *stress* acuto. Tuttavia, alcune condizioni morbose, come l'obesità, la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), l'alcolismo e diversi disturbi psichiatrici possono attivare l'asse HPA in modo più prolungato, inducendo anche la comparsa dei caratteristici segni clinici dell'ipercortisolismo. Conoscere le condizioni responsabili di un possibile PCS è fondamentale, in quanto queste sono relativamente più comuni della CS e il loro trattamento può modificare le alterazioni cliniche e biochimiche associate allo PCS. La diagnosi differenziale tra CS e PCS rimane, comunque, difficile per la sovrapposizione di dati clinici e biochimici e per la possibile interferenza sui test dinamici di farmaci utilizzati nel trattamento della patologia di base.

QUALI SONO LE CARATTERISTICHE CLINICHE PIÙ SUGGERITIVE DELLA CS?

I segni clinici che meglio distinguono la CS sono facilità alle ecchimosi, pletora facciale, miopia prossimale e strie cutanee rosse e larghe più di un centimetro, ma hanno tutti una bassa sensibilità (2). Altre caratteristiche tipiche della CS, come obesità centrale, ipertensione, irsutismo, disturbi dell'umore e osteoporosi, sono molto comuni anche nella popolazione generale e meno diagnostiche di ipercortisolismo endogeno.

QUALI SONO LE INDAGINI DI PRIMO LIVELLO NEL SOSPETTO DI CS?

Le linee guida dell'*Endocrine Society* raccomandano di usare almeno uno dei seguenti esami (3):

- **test di soppressione del cortisolo con 1 mg di desametasone *overnight* (DST);**
- **cortisolo salivare notturno** (almeno 2 determinazioni);
- **cortisolo libero urinario (CLU) delle 24 ore** (2 determinazioni).

Nello PCS tali test possono risultare comunque patologici, data l'attivazione dell'asse HPA. Il **cortisolo salivare notturno sembra l'esame più accurato** per distinguere la CS dallo PCS, in quanto i pazienti con PCS tendono a mantenere un normale ritmo circadiano del cortisolo, seppur con valori più alti rispetto ai soggetti normali.

QUALI ASPETTI VANNO CONSIDERATI PRIMA DELLO SCREENING PER CS?

La prima cosa da valutare è la metodica di analisi per la misurazione del cortisolo su plasma, saliva o urine:

- **immunologica** (RIA, ELISA, ECLIA): può essere influenzata dalla reattività crociata coi metaboliti del cortisolo (specialmente il cortisone) o con i glucocorticoidi sintetici; è quindi fondamentale escludere terapie steroidee esogene che potrebbero dare un falso ipercortisolismo;
- **con cromatografia liquida abbinata a spettrometria di massa (LC-MS/MS)**: permette di distinguere i vari glucocorticoidi e metaboliti ed è pertanto considerata la metodica più accurata per la determinazione degli ormoni steroidei (4).

Vanno, inoltre, considerati i concomitanti farmaci che potrebbero alterare il metabolismo del desametasone agendo sull'attività enzimatica del CYP3A4:

- **aumentandola** (e quindi dando mancata soppressione e falsi positivi): fenobarbital, carbamazepina, pioglitazone, rifampicina;
- **riducendola** (e quindi dando eccesso di soppressione e falsi negativi): ritonavir, itraconazolo, fluoxetina, diltiazem.

La misurazione dei livelli sierici di desametasone, per quanto ancora non di *routine*, potrebbe aiutare nella corretta interpretazione del test di soppressione.

Anche gli estroprogestinici, aumentando la sintesi di *corticosteroid-binding globulin* (CBG), aumentano i livelli di cortisolo totale, dando possibili falsi positivi, e andrebbero sospesi almeno 6 settimane prima di eseguire un test di *screening* per sospetta CS.



Infine, va sempre considerata l'adeguata educazione del paziente nella corretta esecuzione del test (raccolta delle *salivet* due ore dopo un pasto, lontano dal fumo di sigaretta e dalla pulizia dei denti; raccolta completa delle urine delle 24 ore, eventuale controllo della funzione renale, corretta assunzione del desametasone).

QUALI SONO LE CONDIZIONI CHE POSSONO DARE UNO PCS?

Depressione maggiore

I pazienti con depressione maggiore presentano iperattivazione dell'asse HPA, sostenuta da aumentato rilascio di CRH (e quindi di ACTH) e da una certa resistenza centrale al *feedback* negativo esercitato dal cortisolo. Questo comporta aumentati livelli di cortisolo al mattino e spesso anche alla sera. Per tali motivi, nei pazienti con depressione maggiore possono risultare alterati tutti e tre i test di *screening* di primo livello per CS.

Inoltre, è stata descritta anche riduzione dell'attività degli enzimi intra-cellulari deputati all'inattivazione del cortisolo (come la 5 α -reduttasi di tipo 1 e l'11 β -idrossisteroide-deidrogenasi tipo 2 - 11 β -HSD2), con conseguente ipercortisolismo tissutale.

PCOS

La PCOS e la CS possono presentare quadri clinici e biochimici a volte sovrapponibili e di difficile corretto inquadramento diagnostico. Le donne con CS *mild*, come quelle ad eziologia ipofisaria, presentano, infatti, molte caratteristiche in comune con la PCOS, come irregolarità dei cicli mestruali, iperandrogenismo clinico e biochimico e diverse alterazioni metaboliche. Le pazienti con PCOS, a loro volta, possono presentare ridotti livelli di CBG, secondari al quadro di insulino-resistenza, e aumentati livelli di CLU.

Considerando la diversa prevalenza delle due malattie, può capitare che una giovane donna con CS venga inizialmente inquadrata come PCOS. Tale errore diagnostico, oltre a comportare un ritardo nell'adeguato approccio terapeutico, può risultare anche pericoloso, nel caso in cui, per esempio, venga data una pillola estro-progestinica (terapia di prima linea nella PCOS) a una donna che in realtà ha una CS, che presenta già di base un aumentato rischio trombotico. Dato che la PCOS è una diagnosi di esclusione, viene raccomandato di eseguire lo *screening* per CS nelle donne con irregolarità del ciclo, iperandrogenismo clinico e altri segni caratteristici di CS: il test più accurato sembra il DST.

Obesità

I pazienti con obesità presentano molte caratteristiche cliniche in comune con la CS, quali *facies* pletorica, gibbo, ipertensione e complicanze metaboliche. Anche dal punto di vista biochimico possono presentare iperattivazione dell'asse HPA, soprattutto agli *stress* psico-fisici, in parte compensatoria all'aumentata inattivazione del cortisolo a livello epatico da parte dell'enzima 5 α -reduttasi di tipo 1. Inoltre, a livello adiposo, l'aumentata espressione dell'enzima 11 β -HSD1, che converte il cortisone inattivo in cortisolo attivo, induce ipercortisolismo tissutale. Tali alterazioni sistemiche e tissutali dell'asse corticotropo potrebbero influire sull'aumentato rischio cardio-vascolare e sulle alterazioni dell'asse gonadotropo, tipiche soprattutto dei quadri di obesità viscerale.

Considerando l'attuale pandemia di obesità e la bassa prevalenza della CS, non è raccomandato lo *screening* per CS in tutti i soggetti con obesità, ma solo in quelli con la concomitanza di più segni clinici sospetti: il test più accurato è il DST (5).

Alcolismo

I pazienti con alcolismo cronico sono tra i casi di PCS più descritti in letteratura. Oltre a presentare molti dei segni clinici più caratteristici, quali *facies* pletorica, miopatia prossimale, obesità centrale e a volte strie *rubrae*, presentano anche ipercortisolismo biochimico, sostenuto a livello centrale da aumentato rilascio del CRH, stimolato dall'alcol, e a livello periferico da una riduzione della *clearance* del cortisolo, secondaria all'epatopatia alcolica e all'induzione dell'enzima 11 β -HSD1 (1). Questo comporta aumentati livelli di cortisolo al mattino e spesso alterata soppressione al DST. Tuttavia, l'astinenza alcolica per almeno alcune settimane permette la normalizzazione delle alterazioni biochimiche e anche cliniche (6).

Disturbi del comportamento alimentare (DCA)

Anche le pazienti con DCA presentano un quadro di ipercortisolismo sostenuto da diversi meccanismi: iperattivazione dell'asse HPA, riduzione della *clearance* del cortisolo, alterata affinità del cortisolo alla CBG o al suo recettore. In particolare, quest'ultimo meccanismo potrebbe spiegare l'assenza di segni clinici di ipercortisolismo nei soggetti con DCA. Inoltre, a differenza dell'iperattivazione dell'asse HPA riscontrata nei pazienti con depressione maggiore, nei quadri di DCA prevale la produzione di CRH, che ha un potente effetto anoressizzante, mentre i livelli di ACTH sono normali e il ritmo circadiano del cortisolo è conservato e anche questo potrebbe contribuire all'assenza del fenotipo cushingoide. Tuttavia, l'ipercortisolismo potrebbe partecipare all'insorgenza di molte comorbidità associate ai DCA, quali disturbi psichiatrici, perdita di massa ossea, ipogonadismo centrale, resistenza al GH e i quadri di *low T3 syndrome*. Infine, la persistenza dell'iperattivazione dell'asse corticotropo anche nei soggetti in remissione ne suggerisce un ruolo non solo "adattativo", ma anche patogenetico e potrebbe spiegare il maggiore rischio di eventi trombo-embolici e di accumulo di grasso preferibilmente a livello addominale riscontrato durante il *refeeding* delle pazienti con anoressia nervosa (7,8).

QUALI SONO I TEST DI SECONDO LIVELLO NELLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE TRA CS E PCS?

Se uno o più test di primo livello risultano alterati, è fondamentale procedere con esami di secondo livello. Ad oggi ne sono stati proposti diversi, ognuno con un certo grado di accuratezza diagnostica e di limitazioni, per cui non c'è consenso su quale sia il *gold standard* (1).

- **Cortisolo sierico notturno:** per quanto siano stati proposti dei *cut-off* per discriminare la CS dallo PCS, tale valutazione prevede l'ospedalizzazione del paziente e potrebbe dare falsi negativi nei pazienti con CS *mild* o latente.
- **DST con 2 mg per 2 giorni combinato al CRH (DST-CRH):** questo test combinato sfrutta la capacità dei pazienti con PCS di avere una ridotta risposta del cortisolo allo stimolo con CRH, ma adeguata soppressione del cortisolo dopo DST. Sono stati proposti diversi *cut-off* sia di ACTH sia di cortisolo dopo 15 minuti dal CRH, con diversi livelli di sensibilità e specificità.
- **DST con 2 mg per 2 giorni:** il *cut-off* del cortisolo a 50 nmol/L (1.8 µg/dL) sembra avere accuratezza diagnostica sovrapponibile al DST-CRH nella diagnostica differenziale tra CS e PCS.
- **Test di stimolo con CRH:** questo test è generalmente utilizzato per distinguere le forme di CS ACTH-dipendente e ha ridotta accuratezza diagnostica per discriminare la CS dallo PCS.
- **Test di stimolo con DDAVP:** anche questo test è utilizzato nella diagnostica differenziale delle forme di CS ACTH-dipendente e mostra un significativo aumento di ACTH e cortisolo dopo DDAVP nella maggior parte dei soggetti con CS ipofisaria, ma non nei casi di PCS o nei soggetti sani.
- **Combinazione dei test di secondo livello:** la combinazione di più test non sembra aumentare l'accuratezza diagnostica nel distinguere la CS dallo PCS. Il cortisolo salivare notturno e il DST con 1 mg o 2 mg per 2 giorni sembrano i test più accurati di prima linea. Sono stati proposti dei *cut-off* per ACTH e cortisolo dopo CRH e DDAVP test che potrebbero aumentare l'accuratezza diagnostica dei test di secondo livello.

CONCLUSIONI

Lo PCS è una condizione relativamente più frequente della CS, essendo sostenuto da svariate e comuni condizioni cliniche, che possono portare a iperattivazione dell'asse corticotropo e alla manifestazione di caratteristiche fenotipiche simili a quelle della CS.

La diagnosi differenziale risulta, pertanto, fondamentale, per il successivo corretto inquadramento terapeutico, che nelle forme di PCS porta ad una remissione del quadro biochimico e clinico. Tuttavia, rimane spesso difficile anche utilizzando diversi test. È, quindi, fondamentale partire sempre da un'anamnesi attenta e meticolosa, relativa in particolare alle comorbidità e abitudini del paziente e alla durata, comparsa e andamento dei sintomi lamentati. Inoltre, in caso di test incerti, è prudente mantenere un atteggiamento cauto e di stretto *follow-up*, trattando e correggendo i possibili fattori o condizioni interferenti e rivalutando il quadro biochimico e clinico, che per definizione nelle forme di CS tenderà a peggiorare nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, et al; Altogether to Beat Cushing's Syndrome (ABC) study group. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. *Endocr Connect* [2020, 9: R1-13](#).
2. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 3121-31](#).
3. 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](#).
4. Handelsman DJ, Wartofsky L. Requirement for mass spectrometry sex steroid assays in the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 3971-3](#).
5. Pasquali R, Ambrosi B, Armanini D, et al. Cortisol and ACTH response to oral dexamethasone in obesity and effects on sex, body fat distribution and dexamethasone concentrations; a dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab* [2002, 87: 166-75](#).
6. Besemer F, Pereira AM, Smit JWA. Alcohol-induced Cushing syndrome. Hypercortisolism caused by alcohol abuse. *Neth J Med* [2011, 69: 318-23](#).
7. Abdelhadi Z, Bladbjerg EM, Møller Jensen D, et al. Venous thromboembolism in anorexia nervosa: four cases from a specialized unit. Indication for thromboprophylaxis? *Eat Weight Disord* [2020, 25: 1833-7](#).
8. Mayer L, Walsh BT, Pierson Jr RN, et al. Body fat redistribution after weight gain in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* [2005, 81: 1286-91](#).
9. Sabbadin C. Pseudo-Cushing. [Endowiki](#).