

## CUSHING E PSEUDO-CUSHING

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

La diagnosi di sindrome di Cushing (SC) rappresenta una vera e propria sfida per l'endocrinologo, anche per le difficoltà legate alla diagnosi differenziale tra SC "vera" e **Pseudo-Cushing (PC)**.

Lo PC è una condizione in cui, a causa di patologie sottostanti, vi è un'**attivazione fisiologica/non-neoplastica dell'asse HPA**, cronica o intermittente, responsabile di quadri clinici e biochimici a volte del tutto sovrapponibili a quelli propri di una SC "vera", che invece è secondaria a un ipercortisolismo endogeno patologico/neoplastico. Nessun singolo test appare tuttora dotato di una *performance* ottimale per la diagnosi differenziale tra le due situazioni, per cui spesso la possibilità di una diagnosi definitiva emerge con il tempo e quindi con il *follow-up* e la rivalutazione del paziente.

Una recente revisione (1) ha focalizzato l'attenzione su questo argomento, sia definendo le principali cause di PC, sia delineando il percorso clinico/biochimico utile alla diagnosi differenziale.

### Cause di PC

Le principali cause di PC sono associate o a un'attivazione fisiologica/funzionale dell'asse HPA, responsabile di quadri fenotipici in parte sovrapponibili a quelli di una SC "vera", oppure a un ipercortisolismo endogeno funzionale/fisiologico, con quadri clinici ben distinguibili da quelli di una SC "vera" (tabella 1).

Cause di Pseudo-Cushing con la differenziazione dei fenotipi	
In parte sovrapponibile a SC "vera"	Ben distinguibile da SC "vera"
Alcolismo	Gravidanza
Disturbi psichiatrici (in particolare la depressione psicotica)	Esercizio fisico intenso
Insufficienza renale cronica (in fase terminale)	Denutrizione
Diabete mellito di tipo 2 scompensato	Anoressia nervosa
Resistenza ai glucocorticoidi (patologia familiare recettore-mediata)	Sclerosi multipla

### Percorso diagnostico

Nell'approccio a un paziente con sospetto ipercortisolismo endogeno, indipendentemente dell'eziologia, il primo *step* risiede in un'**attenta anamnesi** e in uno scrupoloso **esame obiettivo**. In questa prima fase del percorso, SC "vera" e PC potrebbero essere indistinguibili, ma alcuni elementi raccolti in corso di anamnesi potrebbero essere d'aiuto nel porre il dubbio di un ipercortisolismo funzionale/fisiologico.

I **test di screening di I livello** proposti dall'*Endocrine Society* (cortisolo salivare notturno, test di soppressione *overnight* con 1 mg di desametasone –DEX– e cortisolo libero urinario delle 24 ore) sono purtroppo gravati dal rischio di **falsi positivi**, ma quando negativi rendono altamente improbabile la diagnosi di ipercortisolismo endogeno.

Di fronte a dati biochimici dubbi, è necessario procedere con **test di II livello**.

- **Test di stimolo con vasopressina (DDAVP)**: il rationale risiede nell'espressione da parte del tumore ipofisario ACTH-secernente dei recettori V1b della vasopressina. La somministrazione di DDAVP dovrebbe stimolare la secrezione di ACTH (e a seguire di cortisolo) nei pazienti con malattia di Cushing e determinare una risposta pressoché nulla nei soggetti sani, inclusi quelli con ipercortisolismo funzionale/fisiologico. Sensibilità (SE), specificità (SP), valore predittivo positivo e negativo del test nel distinguere SC "vera" e PC sono variabili (anche in funzione dei criteri interpretativi impiegati), ma complessivamente abbastanza buoni. Utilizzando come criterio per la diagnosi di malattia di Cushing un incremento di ACTH > 6 pmol/L (27 pg/mL), SE è 75-87% e SP 90-91%; utilizzando invece il criterio combinato cortisolo basale > 331 nmol/L (12.0 µg/dL) e aumento di ACTH dopo DDAVP > 4 pmol/L (> 18 pg/mL), SE è 90% e SP 92% (4).



- **Test DEX-CRH:** è il test di stimolo con CRH preceduto dalla somministrazione di DEX (0.5 mg ogni 6 ore per 2 giorni). Utilizzando come *cut-off* livelli di cortisolemia dopo DEX-CRH > 39 nmol/L (1.4 µg/dL), il test ha mostrato SE dell'88-100% e SP del 50-100% nel differenziare SC "vera" da PC (3,5-7); il *cut-off* > 87 nmol/L (3.2 µg/dL) è stato associato a migliore *performance* diagnostica (SE 94%, SP 100%) (8). La variabile *performance* diagnostica riportata per il DEX-CRH nei diversi studi è verosimilmente secondaria non solo alla differente popolazione studiata, ma anche alle probabili interferenze farmacologiche responsabili di un alterato metabolismo del DEX (soprattutto nella valutazione dei pazienti psichiatrici).

La **diagnostica per immagini** appare **non utile** nella diagnosi differenziale tra SC "vera" e PC, in relazione alla percentuale relativamente alta di incidentalomi ipofisari e surrenalici riscontrabili nella popolazione generale.

### Commento e conclusioni

La diagnosi differenziale tra SC "vera" e PC è un **percorso complesso che non può e non deve affidarsi alla performance diagnostica di un singolo test.**

Di fronte al sospetto clinico/biochimico di ipercortisolismo endogeno, la valutazione iniziale del paziente richiede un attento esame obiettivo e un'accorta raccolta anamnestica (inclusa quella farmacologica, per escludere eventuale assunzione di steroidi esogeni e/o di farmaci in grado di alterare il metabolismo del DEX). L'iter successivo prevede l'esecuzione di test di *screening* di primo ed eventualmente di secondo livello.

**Nei casi dubbi, per il corretto inquadramento diagnostico potrebbe essere utile una rivalutazione del paziente a 6-12 mesi, sia clinica che biochimica.**

Qualora non fosse possibile il ricorso a una diagnostica di II livello o il *follow-up* del paziente non consentisse ancora di porre una diagnosi conclusiva, è indispensabile indirizzare il paziente a un **centro di riferimento**, per evitare errori diagnostici in grado di pesare gravemente sull'*outcome* del soggetto stesso.

### Bibliografia

1. Findling JW, Raff H. Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol* [2017, 176: R205-16.](#)
2. Moro M, Putignano P, Losa M, et al. The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* [2000, 85: 3569-74.](#)
3. Pecori Giraldo F, Pivonello R, Ambrogio AG. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol* [2007, 66: 251-7.](#)
4. Tirabassi G, Faloia E, Papa R, et al. Use of the desmopressin test in the differential diagnosis of pseudo-Cushing state from Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 1115-22.](#)
5. Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* [1993, 269: 2232-8.](#)
6. Gatta B, Chabre O, Cortet C, et al. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 4290-3.](#)
7. Valassi E, Swearingen B, Lee H, et al. Concomitant medication use can confound interpretation of the combined dexamethasone-corticotropin releasing hormone test in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 4851-9.](#)
8. Alwani RA, Schmitz Jongbloed LW, de Jong FH, et al. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. *Eur J Endocrinol* [2014, 170: 477-86.](#)
9. Arnaldi G. PseudoCushing. [Endowiki.](#)