

SINDROME DI CUSHING: QUANTO TEMPO IMPIEGHIAMO A FARE LA DIAGNOSI?

La sindrome di Cushing (SC) è una malattia potenzialmente mortale, gravata nel suo decorso clinico da complicanze metaboliche, psichiatriche, muscolo-scheletriche e cardio-vascolari. Molto spesso passano anni prima di diagnosticarla a causa della rarità della malattia e del fatto che alcuni sintomi clinici sono gli stessi riscontrabili in altre patologie molto comuni (diabete, ipertensione, obesità, sindrome metabolica) (1). La diagnosi tardiva espone il paziente, per anni, a elevati livelli di cortisolo (2) e tale **durata di esposizione** è il fattore più importante nel **determinare la gravità delle complicanze e condiziona la capacità di remissione** dei sintomi e delle alterazioni somatiche dopo la chirurgia.

Gli autori di una recente **meta-analisi** (3) hanno cercato di caratterizzare l'intervallo che intercorre tra i primi sintomi e la diagnosi di SC in differenti popolazioni, in modo da identificare i fattori che si associano con una diagnosi precoce o tardiva e riconoscere gli eventuali cambiamenti avvenuti nel corso delle decadi.

Nello studio sono stati analizzati in totale i dati di **5367 pazienti selezionati da 44 pubblicazioni** ritenute appropriate per stabilire il tempo intercorso dal primo sintomo alla diagnosi di SC, includendo oltre alla ricerca sistematica della letteratura anche i dati di 172 pazienti diagnosticati e seguiti in un centro terziario di Monaco di Baviera dal 1986 al 2018. Gli autori di 17 studi hanno fornito per l'occasione dati non pubblicati, per un totale di 1336 pazienti.

Sono stati analizzati i sottotipi di SC (ipofisaria, surrenalica ed ectopica), escludendo i carcinomi surrenalici, l'iperplasia surrenalica primaria bilaterale macro-nodulare e la malattia surrenalica nodulare pigmentata. Solo la forma ipofisaria è stata considerata per analizzare l'influenza di età, anno di pubblicazione e regione geografica e quest'ultimo parametro è stato analizzato solo per le nazioni per cui erano disponibili almeno 4 studi.

La meta-analisi di tutti gli studi evidenzia un **tempo medio per la diagnosi pari a 34 mesi**, senza tener conto di differenze fra sottotipi, genere, età, tempo di reclutamento e area geografica.

Stratificando per **sottotipo**, il tempo per la diagnosi è di 14 mesi per le forme ectopiche, 30 mesi per le surrenaliche e 38 mesi per le ipofisarie, con una differenza significativa tra le forme ectopiche e quelle surrenaliche e ipofisarie e un *trend* non significativo tra le forme surrenaliche e ipofisarie.

Per quanto riguarda il **genere**, i risultati sono simili in entrambi i sessi in tutti i sottotipi.

Per quanto riguarda l'**età**, gli autori avevano ipotizzato che il tempo medio per la diagnosi potesse essere più breve nei pazienti pediatrici (< 18 anni) che negli adulti, poiché nei pediatrici si osserva tipicamente un ritardo di crescita, ma nei nove studi analizzati con popolazione pediatrica il tempo medio per la diagnosi è di 33 mesi verso i 39 degli adulti, quindi non significativamente differente.

Partendo dal presupposto che **nel corso degli anni** dovrebbero essere migliorate le capacità laboratoristiche, strumentali e di riconoscimento fenotipico della SC, con conseguenze favorevoli sulla velocità diagnostica, gli autori hanno scelto l'anno 2000 come *cut-off* per l'analisi temporale tra le pubblicazioni. Sorprendentemente gli studi pubblicati prima e dopo tale anno presentano un'identica latenza diagnostica (37 mesi).

Per quanto riguarda le differenze sulla velocità di diagnosi in pazienti con SC ipofisaria tra i quattro paesi per i quali c'erano studi disponibili, si evidenzia una differenza significativa per il tempo medio alla diagnosi tra Germania (56 mesi) verso Stati Uniti, Italia e Regno Unito (rispettivamente 34, 35 e 39).

In conclusione, i risultati di questa meta-analisi possono essere così riassunti:

- il tempo medio per la diagnosi di SC è in generale 34 mesi;
- i pazienti con SC ectopica hanno un ritardo diagnostico significativamente minore rispetto alle forme surrenaliche e ipofisarie (verosimilmente perché associata a un fenotipo clinicamente più severo e con decorso rapido);
- il genere non è rilevante (in passato alcuni autori avevano evidenziato che le donne si rivolgono ai medici prima degli uomini per i sintomi, 4);
- non c'è differenza significativa nei tempi diagnostici tra età pediatrica e adulti (dato inaspettato, perché la SC è l'unica condizione pediatrica nella quale le curve di crescita per altezza e peso deviano in direzioni differenti);
- l'abilità diagnostica non è migliorata dal 2000 in poi.



Questa meta-analisi è la più ampia mai pubblicata sul tempo per la diagnosi della SC.

Un **limite** rilevante di questo studio è che nella maggior parte delle pubblicazioni esaminate l'intervallo tra il primo sintomo e la diagnosi di SC non rappresenta l'*end-point* primario.

Inoltre, i criteri utilizzati per determinare il primo sintomo sono molto vari, alcuni basati su questionari compilati dai pazienti, altri sulla descrizione da parte dell'endocrinologo. Teniamo conto, inoltre, che i primi segni in pazienti con SC possono essere *deficit* cognitivi e disturbi emozionali, la cui identificazione potrebbe essere stata in generale non accurata.

Come ridurre il tempo per la diagnosi di SC?

Non esiste una risposta univoca (e non tocchiamo il tasto della diagnostica di laboratorio!). Sicuramente è sempre valido il criterio che, anche se un singolo sintomo (obesità, diabete, ipertensione) può non rappresentare per lo specialista o per il medico di medicina generale motivo di sospetto di SC, la manifestazione dello stesso sintomo in maniera inusuale o inappropriata, ad esempio per età, o la sua associazione con altre manifestazioni peculiari come la miopia o l'atrofia cutanea deve far subito pensare a questa malattia e dare inizio all'*iter* diagnostico.

Bibliografia

1. Nieman LK, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab [2008, 93: 1526-40](#).
2. Pivonello R, et al. Cushing's disease: the burden of illness. Endocrine [2017, 56: 10-8](#).
3. Rubinstein G, et al. Time to diagnosis in Cushing's Syndrome: a meta-analysis based on 5367 patients. J Clin Endocrinol Metab [2020, 105: 1-11](#).
4. Kreitschmann-Andermahr I, et al. From first symptoms to final diagnosis of Cushing's disease: experiences of 176 patients. Eur J Endocrinol [2015, 172: 285-9](#).