

Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN

Valassi I, Franz H, Brue T, Felders RA, Netea-Maier R, Tsagarakis S, Webb SM, Yaneva M, Reincke M, Droste M, Komerdus I, Maiter D, Kastelan D, Chanson P, Pfeifer M, Strasburger CJ, Tóth M, Chabre O, Tabarin A, Krsek M, Fajardo C, Bolanowski M, Santos A, Wass JA, Trainer PJ; ERCUSYN Study Group.

Eur J Endocrinol. 2017 May;176(5):613-624.

ABSTRACT

Objective: To evaluate which tests are performed to diagnose hypercortisolism in patients included in the European Registry on Cushing's syndrome (ERCUSYN), and to examine if their use differs from the current guidelines.

Patients and methods: We analyzed data on the diagnostic tests performed in 1341 patients with Cushing's syndrome (CS) who have been entered into the ERCUSYN database between January 1, 2000 and January 31, 2016 from 57 centers in 26 European countries. Sixty-seven percent had pituitary-dependent CS (PIT-CS), 24% had adrenal-dependent CS (ADR-CS), 6% had CS from an ectopic source (ECT-CS) and 3% were classified as having CS from other causes (OTH-CS).

Results: Of the first-line tests, urinary free cortisol (UFC) test was performed in 78% of patients, overnight 1 mg dexamethasone suppression test (DST) in 60% and late-night salivary cortisol (LSaC) in 25%. Use of LSaC increased in the last five years as compared with previous years ($P < 0.01$). Use of HDDST was slightly more frequent in the last 5 years as compared with previous years ($P < 0.05$). Of the additional tests, late-night serum cortisol (LSeC) was measured in 62% and 48-h 2 mg/day low-dose dexamethasone suppression test (LDDST) in 33% of cases. ACTH was performed in 78% of patients. LSeC and overnight 1mg DST supported the diagnosis of both PIT-CS and ADR-CS more frequently than UFC ($P < 0.05$).

Conclusions: Use of diagnostic tests for CS varies across Europe and partly differs from the currently available guidelines. It would seem pertinent that a European consensus be established to determine the best diagnostic approach to CS, taking into account specific inter-country differences with regard to the availability of diagnostic tools.

COMMENTO

La diagnosi della sindrome di Cushing può rappresentare una sfida legata sia alle modalità di presentazione della malattia che alla mancanza di metodiche diagnostiche di laboratorio realmente affidabili e "robuste". Negli anni sono state proposte linee guida atte ad aiutare il clinico nel percorso diagnostico, le ultime delle quali sono state pubblicate nel 2008 sotto gli auspici dell'Endocrine Society. Non è tuttavia noto se e come tali linee guida siano realmente utilizzate dai clinici.

Per rispondere a tale domanda gli autori del presente lavoro hanno utilizzato i dati raccolti nello European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN), un database prospettico che raccoglie le informazioni sulla diagnosi e il follow-up di 1341 pazienti raccolti tra il 2000 e il 2016 in 57 centri distribuiti in 26 paesi europei.

Gli Autori hanno osservato come il test diagnostico più frequentemente utilizzato nella diagnosi delle condizioni di ipercortisolismo sia la determinazione del cortisolo libero urinario. In contrasto con quanto raccomandato dalle linee guida dell'Endocrine Society, il test di soppressione a basse

dosi e il cortisolo salivare a mezzanotte sono utilizzati molto più raramente (60 e 25%, rispettivamente) di quanto atteso anche se quest'ultimo test diagnostico sembra essere di sempre più frequente utilizzo nei pazienti inseriti negli ultimi 5 anni nel database, come ad indicare la necessità che le informazioni contenute nelle linee guida richiedano del tempo prima che vengano recepite dai clinici. Relativamente al cortisolo salivare notturno, gli Autori osservano inoltre come il suo utilizzo sia alquanto variabile nei diversi paesi europei e come sia più frequente nei Centri con un volume maggiore di attività.

Entrando poi nel dettaglio di ogni singolo sottogruppo, gli autori hanno osservato come il test di soppressione a basse dosi e il cortisolo salivare (o plasmatico) a mezzanotte siano stati quelli più frequentemente utilizzati per supportare la diagnosi di malattia di Cushing e dell'ipercortisolismo ad eziologia surrenalica. Il test di soppressione ad alte dosi e il test di stimolo con CRH (il cui utilizzo è in progressiva riduzione nei centri ERCUSYN) non hanno invece consentito l'identificazione del 18 e 25 % dei pazienti con sindrome di Cushing da ACTH ectopico.

Il dato che maggiormente colpisce nell'analisi dei dati presentati dagli Autori è l'estrema eterogeneità dei protocolli diagnostici messi in atto dai diversi Centri partecipanti al database ERCUSYN come evidenziato dall'estrema variabilità complessiva nell'uso di ciascun singolo test diagnostico (dal 10 al 99%). Tale estrema variabilità potrebbe essere legata alla mancanza di una linea guida europea che tenga conto delle condizioni sociali, economiche e culturali del continente.

*Andrea Lania
Dipartimento di Scienze Biomediche
Humanitas University
Via Manzoni, 56
20089 Rozzano (Milano)
e-mail andrea.lania@hunimed.eu*