

## The desmopressin test predicts better than basal cortisol the long-term surgical outcome of Cushing's disease

DA Vassiliadi, M Balomenaki, A Asimakopoulou, E Botoula, M Tzanela,

S Tsagarakis.

*J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Sep 23 [Epub ahead of print]

### RIASSUNTO

**CONTEXT:** Cushing's disease (CD) has a significant relapse rate after successful transsphenoidal surgery (TSS). Many CD patients respond aberrantly to desmopressin testing (DT). Disappearance of this response post-surgery may suggest complete removal of abnormal corticotrophs and lower possibility of recurrence. **OBJECTIVE:** The utility of post-operative DT to predict long-term outcome compared to the widely used post-operative cortisol (Cort) level. **DESIGN:** Retrospective analysis. **SETTING:** Tertiary Hospital. **PATIENTS:** 73 patients underwent TSS and postoperative DT; 51 had sustained remission defined as normal dexamethasone suppression and UFC at 6 months. After excluding 12 patients with short follow-up, negative or no preoperative DT, we analyzed 39 patients. **INTERVENTION(S):** Measurements of morning cortisol at 1-2 weeks and DT within 6 months following TSS. **MAIN OUTCOME MEASURE(S):** Recurrence or remission at latest follow-up. **RESULTS:** Mean follow up was  $63\pm 50$  months. Recurrence occurred in 7 patients. In logistic regression analysis postoperative cortisol levels were not associated with remission. Apart from the percentage increment of cortisol ( $\% \Delta \text{Cort}$ ), all other DT criteria (peak-Cort, peak-ACTH,  $\Delta \text{Cort}$ ,  $\Delta \text{ACTH}$ ,  $\% \Delta \text{ACTH}$ ) were significant predictors of outcome. In ROC analysis the absolute cortisol increment ( $\Delta \text{Cort}$ ) had the best diagnostic performance.  $\Delta \text{Cort} < 7.4 \mu \text{g/dl}$  had a sensitivity of 97% to detect remission. Comparison of Kaplan-Meier curves showed that  $\Delta \text{Cort} < 7.4 \mu \text{g/dl}$  was associated with remission, whereas  $\Delta \text{Cort} \geq 7.4 \mu \text{g/dl}$  had a hazard ratio of recurrence of 24.7 (95% CI 10.6-448.5) at 60 months (median). **CONCLUSION:** Loss of desmopressin response indicates favorable prognosis and if used in addition to basal cortisol levels improves the accuracy of the postoperative assessment of CD.

### COMMENTO

Questo studio retrospettivo si pone come obiettivo quello di valutare se la perdita della risposta positiva al DDAVP nell'immediata fase post-chirurgica, in pazienti con Malattia di Cushing sottoposti a chirurgia ipofisaria, sia in grado di predire la remissione di malattia nel lungo termine e se tale parametro sia maggiormente predittivo rispetto al dosaggio del cortisolo basale in fase post-operatoria precoce.

Si tratta di uno studio condotto su 39 pazienti affetti da Malattia di Cushing sottoposti a chirurgia ipofisaria, seguiti presso un singolo centro di riferimento, con lungo periodo di remissione post-chirurgica (almeno 6 mesi) e follow-up (> 1 anno) e sottoposti a DDAVP sia nel pre-operatorio che nell'immediato post-operatorio (entro 6 mesi).

La remissione post-chirurgica era definita in base ai seguenti criteri: remissione precoce in presenza di livelli basali di cortisolo sierico  $< 5 \text{ mcg/dl}$  a 1-2 settimane dall'intervento di chirurgia ipofisaria; remissione tardiva in presenza di livelli basali di cortisolo sierico  $> 5 \text{ mcg/dl}$  a 1-2 settimane dall'intervento di chirurgia ipofisaria ma con cortisolo libero urinario (UFC) ridotto o nei limiti di

norma e adeguata soppressione del cortisolo dopo test di soppressione *overnight* con 1 mg di desametazone (< 1.8 mcg/dl) entro un mese dalla chirurgia ipofisaria; sintomi compatibili con insufficienza surrenalica e necessità di terapia sostitutiva glucocorticoide o miglioramento del quadro clinico.

La recidiva di malattia era definita sulla base di almeno 2 dei seguenti criteri: mancata soppressione del cortisolo dopo test di soppressione *overnight* con 1 mg di desametazone (> 1.8 mcg/dl), cortisolo sierico notturno incrementato e UFC incrementato in almeno 2 raccolte urinarie delle 24 ore. Il DDAVP test pre-operatorio era considerato positivo in presenza di un incremento di cortisolo (% $\Delta$ Cort) superiore al 20% rispetto al basale e/o un incremento di ACTH (% $\Delta$ ACTH) superiore al 50% rispetto al basale.

I risultati dello studio mostrano come 7/39 pazienti (5 con remissione precoce e 2 con remissione tardiva) vadano incontro a recidiva nel lungo-termine (mediana 56 mesi). I pazienti con recidiva di malattia non differivano per caratteristiche basali (sia cliniche che biochimiche) da quelli in cui persisteva lo stato di remissione di malattia.

Analizzando i dati relativi ai livelli basali di cortisolo nell'immediata fase post-chirurgica, questi non erano significativamente differenti nei due gruppi di pazienti (remissione e recidiva nel lungo-termine) e non erano in grado di predire l'*outcome* nel lungo-termine.

Al contrario, la risposta al DDAVP variava in maniera significativa nei 2 gruppi di pazienti e quasi tutti i parametri considerati (picco di cortisolo, picco di ACTH,  $\Delta$ Cort,  $\Delta$ ACTH e % $\Delta$ ACTH) risultavano predittivi di *outcome* nel lungo-termine. In particolare un incremento assoluto di cortisolo ( $\Delta$ Cort) < 7.4 mcg/dl risultava alla curva ROC il parametro dotato di migliore performance diagnostica nel predire la remissione a lungo-termine con una sensibilità del 97%.

Sebbene limitato dal ridotto numero di pazienti valutati e dal relativo ridotto numero di pazienti con recidiva di malattia, questo studio supporta il ruolo e l'utilità del DDAVP test nell'immediata fase post-operatoria quale indagine addizionale al dosaggio del singolo cortisolo sierico basale.

In particolare il DDAVP test risulterebbe utile nello stratificare i pazienti a maggiore e minore rischio di recidiva nel lungo-termine, aiutando il clinico nella pianificazione del follow-up del paziente stesso.

*Laura Trementino*

*Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo*

*Università Politecnica delle Marche*

*Torrette di Ancona (AN)*

*e-mail: [laura.trementino@gmail.com](mailto:laura.trementino@gmail.com)*