

Fiutando un Cushing

Una giovane donna (26 anni) si presenta a visita endocrinologica inviata dal Curante per sospetto di Sindrome di Cushing. Anamnesticamente riferisce diabete di tipo 1 in buon compenso, epilessia in terapia con carbamazepina, sindrome ansioso-depressiva, sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) diagnosticata a 20 anni dal ginecologo (oligomenorrea, iperandrogenismo clinico e micro-policistosi ovarica all'ecografia pelvica) in terapia con inositolo, cefalea emicranica. Dal colloquio traspaiono agitazione e marcata preoccupazione per la propria condizione. Alla visita si riscontrano: sovrappeso (BMI 28.9 kg/m²), adiposità viscerale, irsutismo, ipertensione arteriosa (150/85 mmHg) e tachicardia sinusale (102 bpm ritmico); assenza di striae rubrae o gibbo dorsale. Reca in visione esami ematochimici da cui emergono: cortisolo libero urinario 212 nmol/die (< 168, eseguito in spettrometria in fase liquida), cortisolo salivare serale 2,9 nmol/L (< 2,6, eseguito in spettrometria in fase liquida), mancata soppressione del cortisolo dopo 1 mg di desametasone (92 nmol/L), un ACTH nei limiti (33,6 ng/L, normale tra 10 e 50) con restanti esami nei limiti, tra cui glicemia, DHEAS e profilo lipidico. Ha eseguito 3 mesi prima una risonanza encefalo con mdc per la cefalea, che nello studio della regione ipofisaria escludeva la presenza di alterazioni riferibili ad adenomi.

Quale esame deve essere la successiva gestione da parte dell'endocrinologo?

- 1) *Cateterismo dei seni petrosi*
- 2) *Ripetizione degli esami di primo livello*
- 3) *CRH test e soppressione dopo 8 mg di Dex*
- 4) *TC addome senza mdc*

La risposta esatta è la n2

Ripetizione degli esami di primo livello

Perché:

La paziente presenta clinica compatibile con un ipercortisolismo endogeno lieve e minima alterazione dei test di primo livello. Va tuttavia sottolineato come la paziente assuma terapia interferente con carbamazepina, che potrebbe determinare una falsa positività sia nel test di soppressione con 1 mg di desametasone (tale farmaco è un induttore del CYP3A4 e conseguentemente del metabolismo del desametasone) (1) che nella cortisoloria, anche se analizzata con spettrometria di massa (interferenza nella fase cromatografica del saggio) (2). Purtroppo, un washout da tale farmaco spesso non è possibile; una conferma indiretta della presenza di tale interferenza può venire dal dosaggio della desametasonemia (che spesso risulta ridotta, e quindi incapace di indurre il feedback negativo del desametasone). Inoltre, seppure sindrome ansioso-depressiva e PCOS facciano parte della Malattia di Cushing (MC), le stesse condizioni a loro volta possono causare un'attivazione funzionale dell'asse corticotropo che può mimare la Malattia di Cushing (MC). Anche se l'utilizzo di vari test di secondo livello è stato proposto per discriminare l'attivazione funzionale/non neoplastica dell'asse corticotropo (in passato definita pseudo-sindrome di Cushing, pSC) da quella neoplastica (MC), non esiste ad oggi un consenso sul gold standard. Volendo comunque procedere, nel nostro caso un test al DDAVP sarebbe sicuramente più indicato di un test al CRH dopo soppressione con desametasone (Dex-CRH) vista l'interferenza da carbamazepina; le evidenze sull'utilizzo del CRH test (senza previa soppressione) sono meno solide in questo contesto. In ogni caso, per escludere definitivamente la

MC, specie in caso di condizioni interferenti che non si possono modificare, è necessario un adeguato follow-up clinico e biochimico: l'ipercortisolismo funzionale non mostra tendenza all'evoluzione nel tempo (3).

Le risposte 1 e 3 non appaiono indicate in ragione degli esami di laboratorio e delle condizioni interferenti. Le linee guida dell'Endocrine Society suggeriscono che l'alterazione di due test di primo livello consenta la diagnosi di ipercortisolismo. Tuttavia, l'esito dei test di soppressione dopo 1 mg di desametasone e della cortisolemia (qualora analizzata con spettrometria di massa) sono da considerarsi poco affidabili in questo contesto. Inoltre, sia per la cortisolemia che per il salivare serale sarebbero indicate due misurazioni per una corretta valutazione. Le stesse linee guida inoltre raccomandano di escludere cause non-neoplastiche di ipercortisolismo, in questo caso la sindrome ansioso-depressiva e la PCOS (va ricordato che anche il diabete scompensato può causare falsi positivi, in questo caso il diabete è però controllato). In assenza di tali limitazioni, queste risposte sarebbero state appropriate nel contesto di una diagnosi di sede di un ipercortisolismo ACTH-dipendente, assieme all'esito della risonanza ipofisaria (4).

L'utilizzo di una TC addome senza mdc (risposta 4) non è corretto. In primo luogo, per i motivi menzionati prima, la diagnosi di ipercortisolismo vero non è certa. Inoltre, anche se non previsto nella diagnostica di primo livello secondo le attuali linee guida, disponiamo già di un ACTH non soppresso: l'imaging addominale sarebbe invece stato indicato a fronte di una diagnosi certa di ipercortisolismo agli esami di primo livello con un ACTH soppresso, nel sospetto di una forma surrenalica (5).

Bibliografia di riferimento

1. 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(12):4851-4859. doi:10.1210/jc.2009-1500
2. Findling JW, Pinkstaff SM, Shaker JL, et al. Pseudohypercortisoluria: Spurious elevation of urinary cortisol due to carbamazepine. *Endocrinologist.* 1998;8(2):51-54. doi:10.1097/00019616-199803000-00001
3. Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, et al. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. *Endocr Connect.* 2020;9(1):R1-R13. doi:10.1530/EC-19-0435
4. 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(5):1526-1540. doi:10.1210/jc.2008-0125
5. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847-875. doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-7

Autori

Filippo Ceccato, U.O. di Endocrinologia, Azienda Ospedale - Università di Padova, Italia, filippo.ceccato@unipd.it

Alessandro Mondin, U.O. di Endocrinologia, Azienda Ospedale - Università di Padova, Italia.