

Gli incidentalomi endocrini: una palestra per la Evidence Based Laboratory Medicine*

Romolo M. Dorizzi

Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche, Azienda Ospedaliera di Verona

Nella sua prefazione ad un recente volume dedicato agli incidentalomi DL Aron affermava che il reperto di un incidentaloma può rappresentare un dato di nessuna rilevanza ma anche una bomba ad orologeria che, come nel caso del cancro surrenalico, può portare il paziente alla morte. Poiché il sistema giudiziario spesso è più severo con i "peccati di omissione" piuttosto che con i peccati di azione" il volume si proponeva di dare delle indicazioni di come bilanciare i costi ed i benefici dei due approcci.

Un capitolo del volume è dedicato appunto alle tecniche che possono essere usate per ridurre l'incertezza nella diagnosi o meglio nel management degli incidentalomi.

Il clinico esperto usa un insieme di tecniche probabilistiche (considera innanzitutto le diagnosi più probabili), prognostiche (considera innanzitutto le diagnosi che possono causare le conseguenze più gravi se mancate), e pragmatiche (considera prima le diagnosi suscettibili di trattamento). L'incertezza viene poi ridotta dai risultati degli esami di laboratorio e di tecniche di imaging in maniera proporzionale alla "solidità" dei dati che vengono aggiunti.

Il processo diagnostico di minimizzare l'incertezza parte con la stima della probabilità (odds) pre-test (o a priori).

Per esempio un diabetologo può stimare che la probabilità che un paziente con poliuria, polidipsia, perdita di peso ed astenia sia diabetico può essere di 0.7 (70 di 100 soggetti con queste caratteristiche sono diabetici).

Il diabetologo definisce poi la "soglia del trattamento" la soglia cioè superata la quale egli tratta il paziente. Se la probabilità pre-test del paziente è maggiore della soglia del trattamento, il diabetologo può decidere di iniziare il trattamento; se è inferiore può decidere di non iniziare il trattamento. Può decidere, per esempio, che i benefici di somministrare subito l'insulina superano gli svantaggi quando la probabilità supera 0.6.

Se il diabetologo non ha ancora raggiunto la convinzione della presenza o meno della malattia, può decidere di eseguire ulteriori accertamenti.

Il diabetologo raccoglie quindi l'informazione ottenuta con gli accertamenti ed aggiorna la probabilità

pre-test (che diventa post-test). Se la glicemia del soggetto è normale la probabilità post-test scende al di sotto di 0.6 e non viene quindi instaurata la terapia con insulina.

Calcolo della probabilità pre-test

Nella pratica il clinico segue un processo euristico (impegna cioè la proprie esperienza per risolvere un problema diagnostico). Questo processo, anche se evidentemente molto suggestivo, si espone al rischio di essere eccessivamente condizionato dalla specifica esperienza del medico. Di fronte ad una massa surrenalica di 5 mm un medico che ne ha visto 100 simili può concludere che nella sua esperienza il 50% erano benigne e stimare quindi una probabilità di 0.50; di fronte alla stessa immagine un altro clinico può ricordare un massa simile in paziente visto recentemente in cui era stata fatta diagnosi di feocromocitoma e stimare che la probabilità che la massa sia un feocromocitoma è di 0.20.

Ancora, la probabilità che un incidentaloma tiroideo possa essere un carcinoma primario può essere stimato facendo riferimento a serie autoptiche che indicano una prevalenza di 0.02.

Va tenuto conto nel trasportare i dati della letteratura alla pratica clinica di numerosi aspetti:

- Gli algoritmi per le ricerche bibliografiche non sono perfetti;
- Lo studio può non corrispondere alla situazione clinica del paziente;
- La probabilità pre-test può essere sovrastimata se fa riferimento ai dati di un centro specializzato;
- La strategia ottimale può essere quello di partire dalla probabilità pre-test della letteratura e poi adattarla alla popolazione che afferisce al medico.

Calcolo della soglia di trattamento

E' pratica comune che il medico decida di iniziare la terapia prima di essere certo della diagnosi; deve quindi calcolare a quale grado di certezza iniziare il trattamento. Debbono essere considerati i costi (non solo monetari) ed i benefici che si hanno trattamento. Naturalmente la soglia è bassa quando la terapia ha grande beneficio per i pazienti malati e scarso danno per quelli non malati mentre è alta quando la

terapia comporta un rischio elevato per i pazienti non malati e scarso beneficio per quelli malati. Un endocrinologo, di fronte ad un microadenoma ipofisario, deve raggiungere un elevato grado di certezza prima di raccomandare l'intervento chirurgico per l'elevato rapporto tra rischio dei non malati rispetto al vantaggio per i malati.

Interpretazione delle caratteristiche e delle prestazioni del test

Le informazioni cliniche, di imaging, istopatologiche e di laboratorio modificano la probabilità pre-test e possono consentire di superare la soglia di trattamento. Per poter calcolare quanta "informazione" fornisce un test è necessario conoscere le prestazioni di un esame. Posto che, per esempio nel caso della diagnosi del feocromocitoma, l'esame di riferimento è quello istologico mentre la determinazione, per esempio, delle catecolamine ha una quota di falsi positivi e falsi negativi la EBLM promuove l'uso non tanto di sensibilità e specificità di un testo ma del Quoziente di Probabilità (LR).

Valutazione del paziente con incidentoloma surrenalico

In un donna di 54 anni indagata e trattata per pancreatite la TAC rivela una massa di 2.8 cm al surrene di sinistra. Viene chiamato in consulenza un endocrinologo che rileva che la paziente non è ipertesa.

L'endocrinologo si avvale della letteratura per stimare la probabilità che la massa sia un carcinoma surrenalico, un feocromocitoma ed un adenoma secernente glucocorticoidi od aldosterone e conclude che la probabilità che il paziente abbia:

- un carcinoma surrenalico è pari a 0.0001;
- un feocromocitoma è 0.044;
- un adenoma secernente glucocorticoidi è 0.1;
- un adenoma secernente minealcorticoidi (la paziente è mormotesa) è 0.015.

L'ipotetico endocrinologo conclude che la soglia del trattamento è 0.20 (il costo di una adrenalectomia di un adenoma è alto ed i benefici della terapia di un tumore subclinico sono reali ma meno evidenti) e considera le prestazioni di due esami la determinazione dell'acido vanilmandelico (VMA) (Sensibilità 0.42; Specificità =0.99; LR+ = 42; LR- = 0.585; NND =2.44) e quella dell'escrezione catecolamine/metanefrine (cate/meta)(Sensibilità 0.79; Specificità =0.93; LR+ = 11; LR- 0.225; NND = 1.39). Dato che vuole confermare una diagnosi userà il test con la maggiore specificità (con la maggiore SpIn) cioè il VMA (nonostante abbia un NND più basso rispetto al cate/meta).

Il test per la valutazione dell'adenoma produttore glucocorticoidi comprende il test di soppressione con 1 mg di desametasone ha le seguenti performance (Sensibilità 0.98; Specificità =0.82; LR+ = 5.4; LR- = 0.02; NND =1.25).

Carcinoma surrenalico: In base alle dimensioni ed all'aspetto benigno radiologico, la probabilità post-test che il paziente abbia un carcinoma è di 0.0001. Considerato che il costo supera il beneficio non viene consigliato nessun altro accertamento.

Feocromocitoma

La probabilità (odds) pretest può essere calcolata da $0.044/0.956 = 0.046$.

Se il risultato della determinazione del VMA è positivo, moltiplichiamo gli Odds pre-test per il Quoziente di Probabilità ($0.046 * 42$) ed otteniamo gli Odds post-test (1.93).

Questa può essere convertita in probabilità con il rapporto $1.93/(1.93+1) = 1.93/2.93 = 65.8\%$.

L'endocrinologo raccomanda l'adrenalectomia.

Se invece risultato della determinazione del VMA non è aumentato la probabilità post-test è del 2.6% (Si fa lo stesso calcolo usando la LR- invece che la LR +) e l'endocrinologo richiede il test Catecolamine/metanefrine.

In questo caso la probabilità post-test diventa del 23% se il test è positivo e dello 0.6% se è negativo.

Adenoma secernente glucocorticoidi

Considerando una probabilità pre-test del 10%; in caso di risultato positivo la probabilità post-test è pari al 37% e in caso di risultato negativo è intorno allo 0.2%.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON INCIDENTALOMA TIROIDEO

Una donna di 68 anni viene sottoposta ad ecografia doppler alla arteria carotidea sinistra perché il medico di famiglia sente un soffio. Il radiologo nota un nodulo di 1 cm al polo superiore sinistro della tiroide e lo segnala al medico di famiglia che consulta un endocrinologo perché escluda un carcinoma della tiroide.

La prevalenza del carcinoma tiroideo occulto è intorno al 4% e la maggior parte sono carcinomi papillari. Le indicazioni e le raccomandazioni a riguardo sono piuttosto scarse e contrastanti; l'endocrinologo raccomanda di non trattare il paziente a meno che la probabilità di carcinoma midollare della tiroide sia di 0.70 o maggiore e quindi di eseguire solo accertamenti in grado di fornire questa informazione.

Di quelli ipotizzabili (ultrasonografia ad elevata risoluzione, scintigrafia, agobiopsia ad ago sottile e dosaggio della calcitonina) solo l'agobiopsia sembra poter essere presa in considerazione (Sensibilità 0.948; Specificità =0.971; LR+ = 32.7; LR- = 0.054; NND =1.09).

La probabilità post-test è rispettivamente del 58% nel caso di un risultato positivo e dello 0.2% in caso di risultato negativo.

Viene consigliato quindi il monitoraggio che deve diventare più stretto se le dimensioni del nodulo sono maggiori di 1.5 cm.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON INCIDENTALOMA IPOFISARIO

Due endocrinologi stanno discutendo circa la valutazione più semplice ed efficace di una donna di 40 anni con un adenoma ipofisario di 6 mm scoperto casualmente nel corso di un RM del cervello.

Entrambi si trovano d'accordo che i tumori ipofisari più comuni sono il prolattinoma ed il tumore non funzionante

Tuttavia mentre uno sostiene che non è necessario alcun accertamento endocrinologico: infatti la prevalenza del prolattinoma nella popolazione generale è intorno allo 0,05%. Considerando che la determinazione della prolattina ha una sensibilità al 100% ed un specificità del 90%; la probabilità post-test è intorno al 5% (Un risultato negativo esclude la diagnosi). Egli pone la soglia del trattamento vicino a 1 e quindi un risultato positivo non lo indurrebbe ad intraprendere una terapia.

Il secondo endocrinologo stima che la probabilità pre-test è intorno al 10% ed il 40% colorano per

prolattina; partendo quindi da una probabilità pre-test del 40%; la determinazione della prolattina porta ad una probabilità post-test di circa l'89%. Anche se può essere d'accordo sulla opportunità di instaurare una terapia, il risultato consente di tranquillizzare la paziente.

CONCLUSIONI

Anche se il terzo caso dimostra che l'approccio EBLM non consente di risolvere in modo univoco tutti i casi, viene confermato che la EBLM fornisce strumenti utili soprattutto per il medico non specialista di assegnare il peso corretto alle numerose informazioni che egli riceve e che attualmente gestisce in modo empirico.

*Tratto dall'articolo Bailey RH, Aron DC, The diagnostic dilemma of incidentaloma: Working through uncertainty. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000; 29; 91-105.