

# Tumorlets ed iperplasia neuroendocrina polmonare: rara causa di Cushing ectopico



Autori: Uliana Ambra<sup>1</sup>, Sartorato Paola<sup>1</sup>, Parisotto Matteo<sup>1</sup>,  
Piazza Daniele<sup>1</sup>, Ernesto De Menis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ULSS2 Marca Trevigiana, Medicina Interna 2, Ospedale Ca' Foncello, Treviso  
Corrispondenza: ambra.uliana@aulss2.veneto.it



**PRESENTAZIONE DEL CASO:** Maschio, diabetico ed iperteso di lunga data, ex fumatore, a 63 anni viene sottoposto a CABG. Durante la riabilitazione cardiologica presenta ingravescente comparsa di edemi declivi, ipopotassiemia, scompenso glicemico con evidenza clinico-biochimica di severo Cushing ACTH dipendente di sospetta origine ectopica (test dinamici, anche se interpretabili con difficoltà, mostrano una risposta al CRH ed una mancata inibizione del Desametasone ad alte dosi; non eseguito l'IPSS per la criticità del quadro). Inizia subito terapia con Metirapone ottenendo un rapido miglioramento clinico. Imaging negativo per localizzazione di malattia. A tre anni dalla diagnosi, in corso di trattamento con Prednisone per paralisi facciale, nuova recrudescenza dell'ipercortisolismo con necessità di plurime ospedalizzazioni data la severità della clinica. Inizia terapia stop and replace con stabilizzazione del quadro. Per ricercare la sede della lesione secernente venivano eseguite e ripetute nell'intervallo temporale di 5 anni le seguenti indagini strumentali: RMN ipofisaria (1), TC-Toraco-addominali (3), PET-TC con 18-FDG (2) e PET-TC con Ga-Dotanoc (2) (sia in fase florida che durante malattia controllata) risultate tutte negative ad eccezione del riscontro di un nodo polmonare subcentimetrico (Fig.1) sito al lobo inferiore sinistro risultato in lieve incremento dimensionale ai follow-up (da 3 vs 8 mm).

Stante la difficoltà di gestione clinica per le caratteristiche di ciclicità della malattia, la concomitanza di cardiopatia ischemica ed episodi di aggravamento temporanei di IRC e di scompenso glicometabolico si conveniva, in corso di valutazione multidisciplinare, di procedere, prima di eventuale surrenectomia, ad intervento di exeresi del nodo polmonare. In corso di intervento videotoracoscopico non si repertavano lesioni nodulari e per le tenaci aderenze si optava una wedge resection. L'esame istologico definitivo dimostrava, in sede del sospetto nodulo, foci di proliferazione di cellule neuroendocrine tipo tumorlets (Fig.2) e nel parenchima "sano", distale al nodulo, si evidenziava un quadro plurifocale di iperplasia diffusa di cellule neuroendocrine (c.d. DIPNECH diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia) (Fig.3), entrambi positivi all'immunoistochimica per ACTH, sinaptofisina e cromogranina.

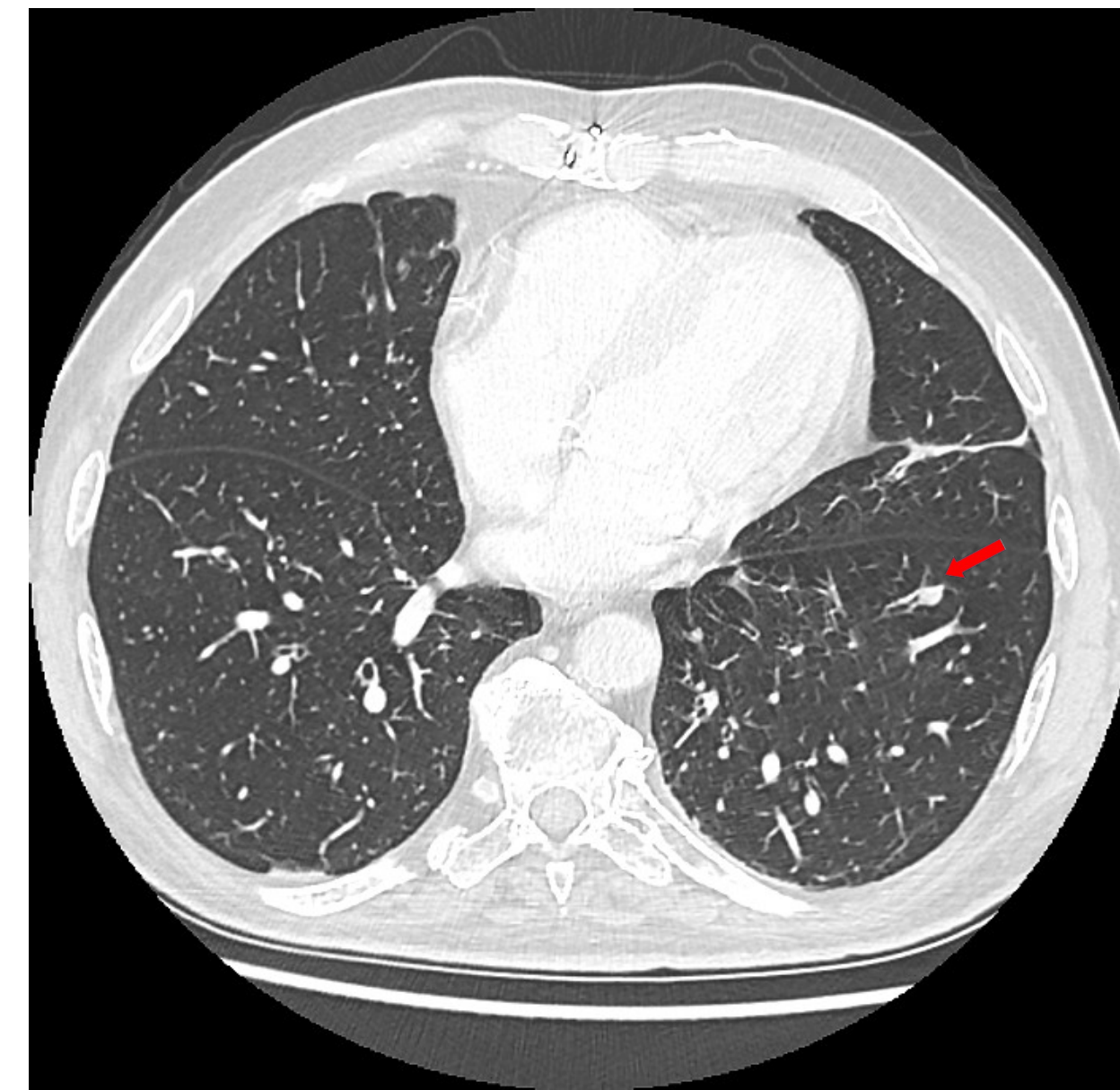


Fig 1) TC polmonare (studio per parenchima), nodulo di 8 mm prevalentemente peribronchiale, con estensione anche intrabronchiale, sito al segmento anteriore del lobo inferiore sinistro.

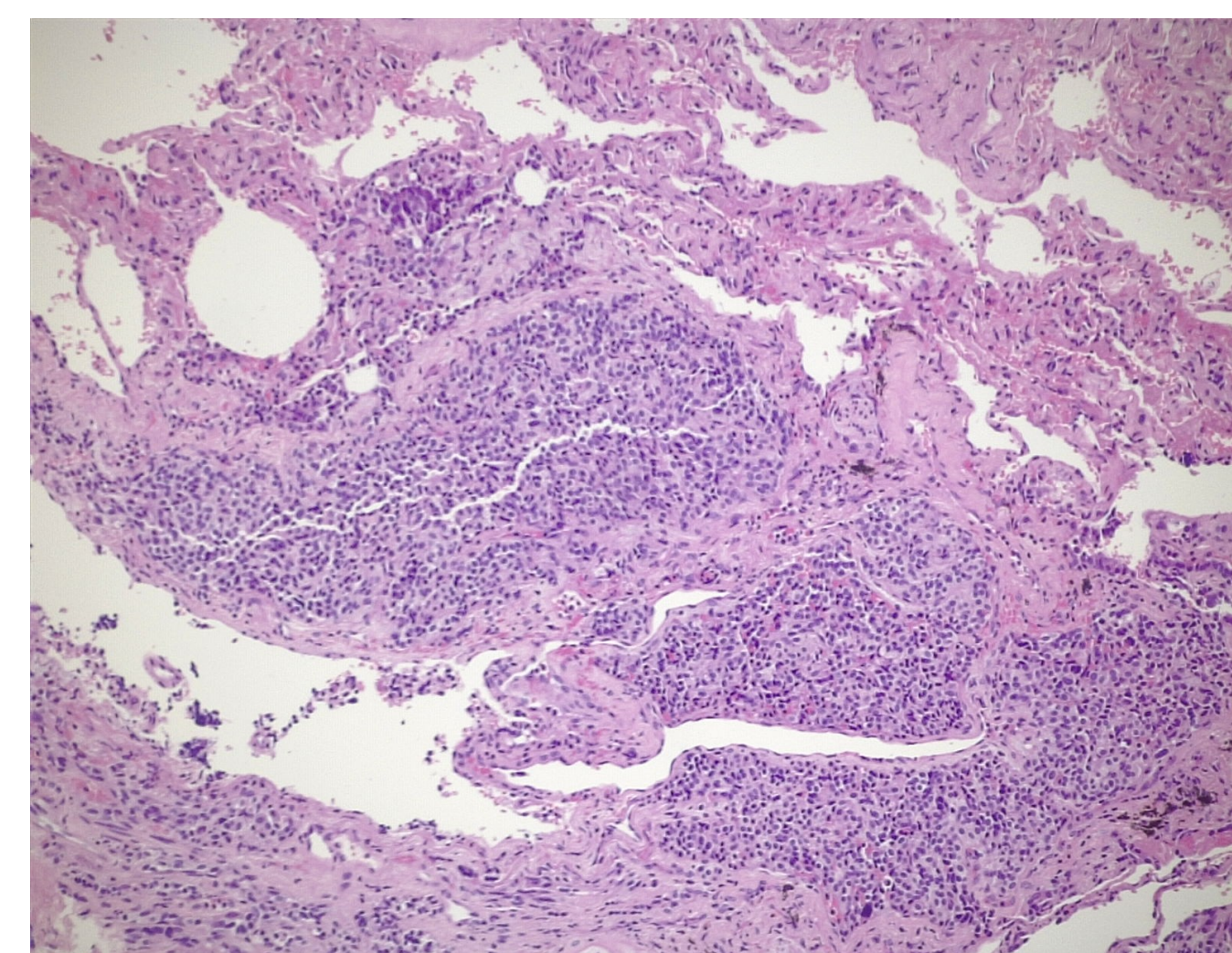


Fig.2 Immagine al microscopio, colorazione con ematossilina-eosina, tumorlets.

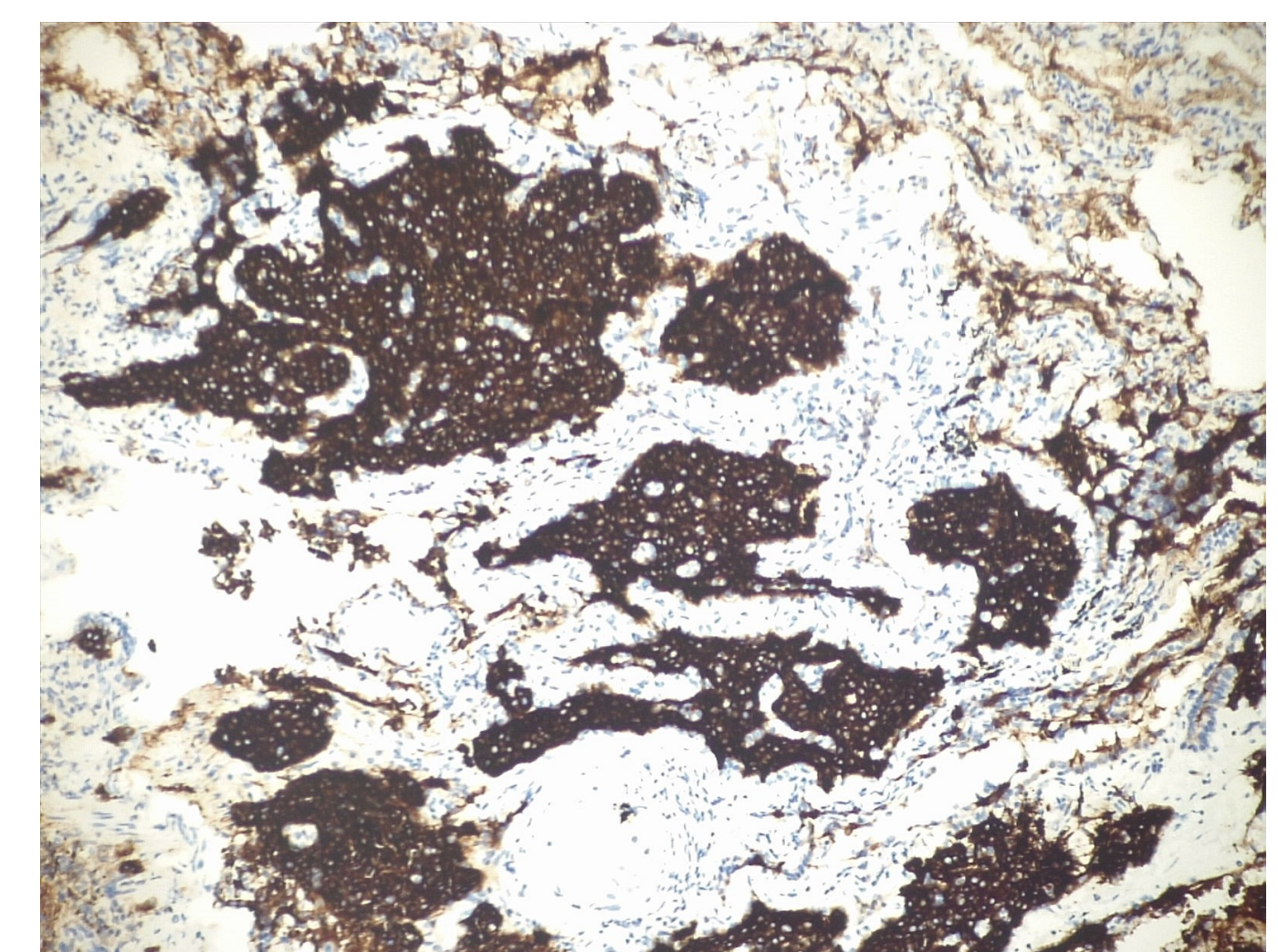


Immagine al microscopio, tumorlets con positività alla colorazione per sinaptofisina.

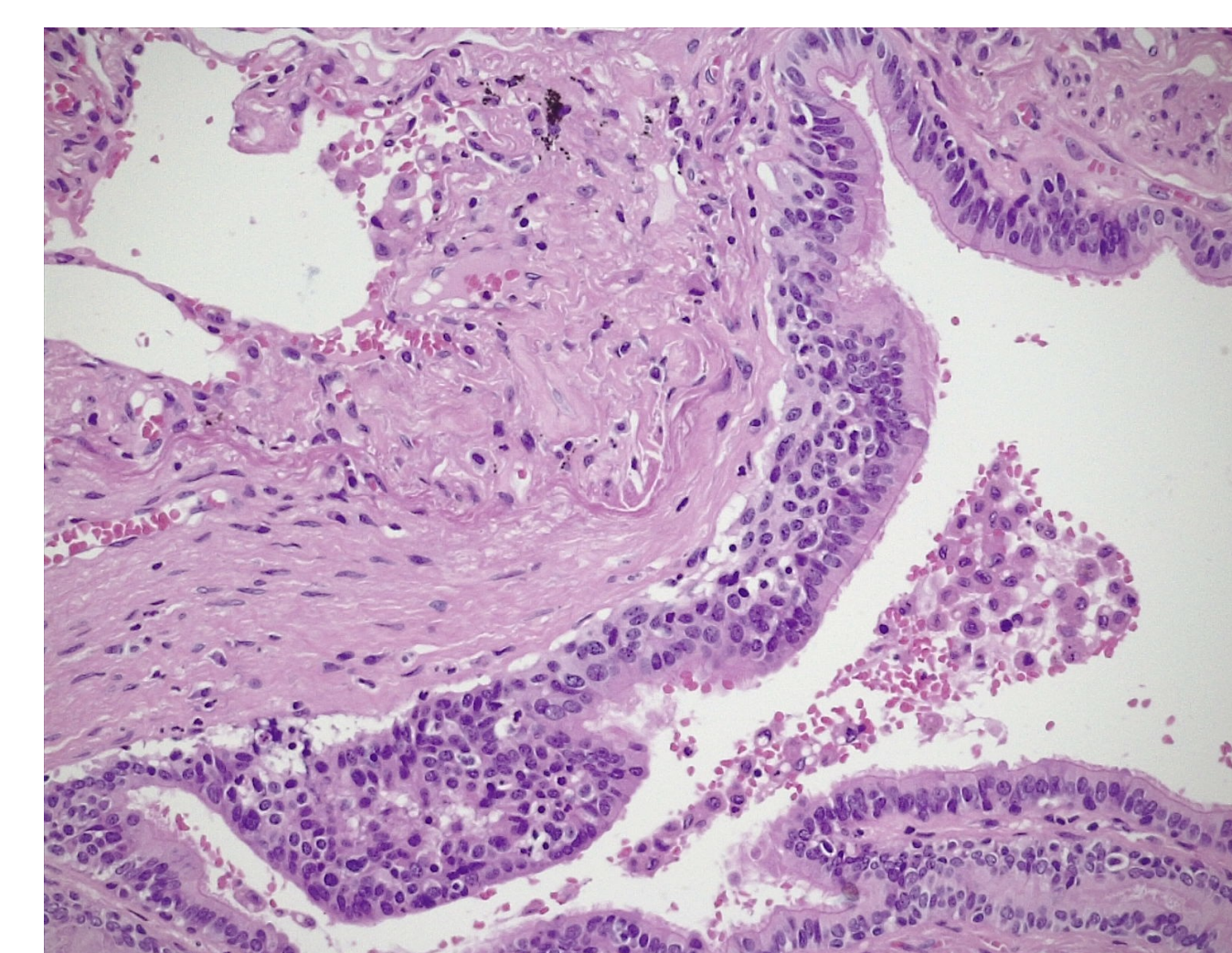


Fig.3 Immagine al microscopio, colorazione con ematossilina-eosina, iperplasia neuroendocrina peribronchiale.

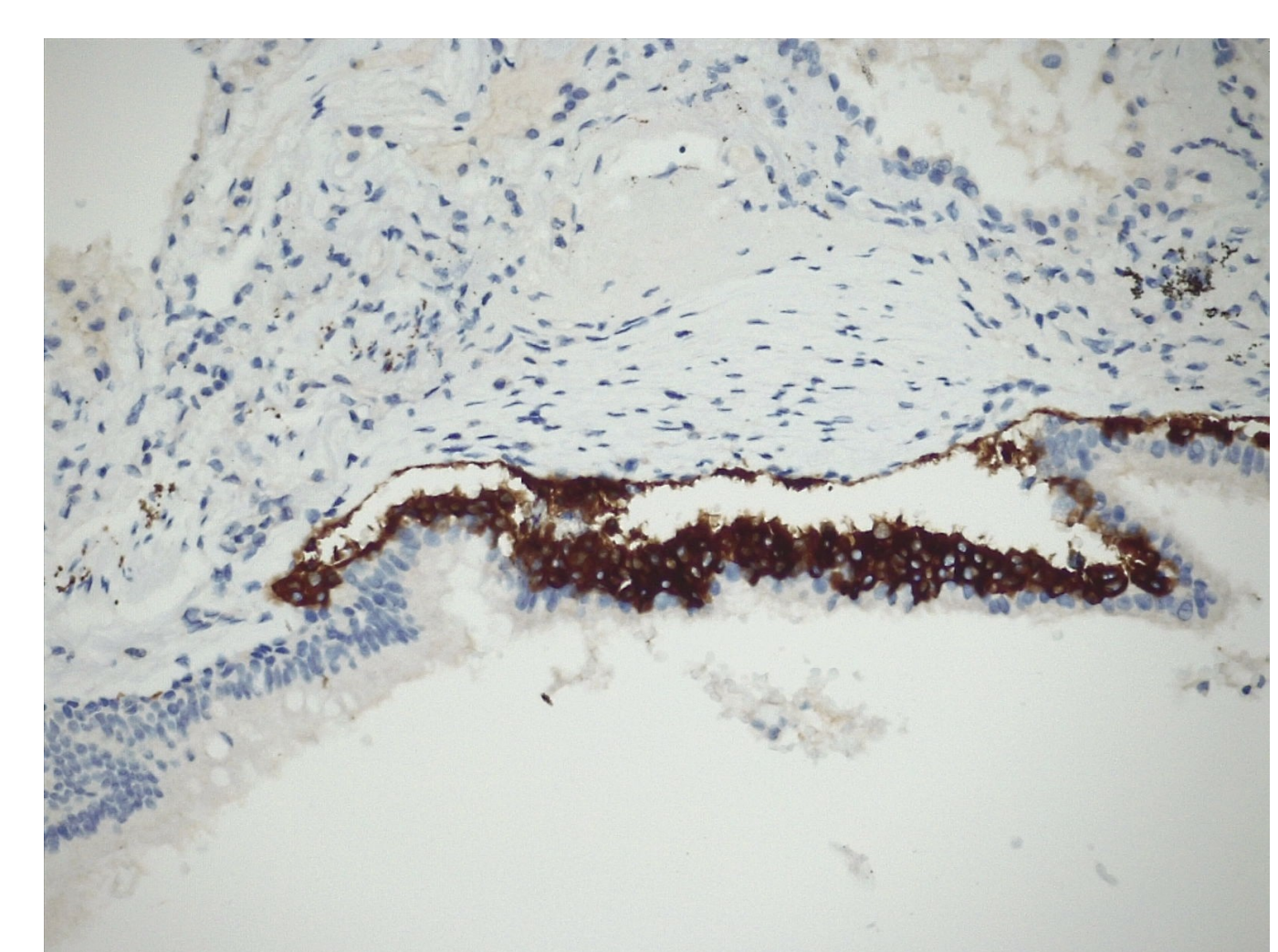


Immagine al microscopio, iperplasia neuroendocrina peribronchiale con positività alla colorazione per sinaptofisina.

**DISCUSSIONE:** I tumorlets sono microscopici focolai di cellule neuroendocrine dei polmoni che, assieme all'iperplasia neuroendocrina diffusa, sono riportati in patologie croniche polmonari infiammatorie o in rari casi anche in polmoni sani. L'iperplasia neuroendocrina diffusa ed i tumorlets derivano dalle stesse cellule neuroendocrine dei carcinoidi, differenziandosi da questi ultimi perché in genere sono periferici, multipli e più piccoli (minori di 3-5 mm). Mentre i carcinoidi sono una causa ben nota e "frequente" di Cushing ectopico, la secrezione ectopica di ACTH da parte dei tumorlets e della DIPNECH è invece estremamente rara, finora ne sono stati descritti solo 7 casi in letteratura. Tale condizione rappresenta una sfida sia diagnostica, per i limiti insiti nelle metodiche di imaging a disposizione, che terapeutica per la potenziale estensione a tutto il parenchima polmonare.

**TAKE HOME MESSAGE:** Nella sindrome di Cushing da secrezione ectopica occulta di ACTH i tumorlets e la DIPNECH vanno presi in considerazione nel complesso iter della diagnosi differenziale. Nei pochi casi descritti l'HRTC è risultata essere l'indagine strumentale più informativa.

## BIBLIOGRAFIA:

- Arioglu E *et al.* Cushing's syndrome caused by corticotropin secretion by pulmonary tumorlets. *N Engl J Med.* 1998 Sep 24;339(13):883-6.
- Ogo A *et al.* Autopsy of a patient with Cushing's Syndrome who was revealed to have pulmonary tumorlets producing ectopic ACTH. *Endocr J.* 2007 Dec;54(6):863-70
- Cameron CM *et al.* Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an unusual cause of cyclical ectopic adrenocorticotrophic syndrome. *Br J Radiol.* 2011 Jan;84(997):e14-7