

CUSHING ECTOPICO OCCULTO: UN CASO CLINICO DI DIFFICILE GESTIONE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA

Antonio Stefano Salcuni, Francesca Marchese, Miriam Cellini, Alessandro Brunetti, Elda Kara, Jacopo Manso, Veronica Tonelli, Claudia Cipri, Maria Carpentieri, Silvia Maria Sciannimanico, Silvia Galasso, Sandra Agus, Fabio Vescini.

SOC Endocrinologia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

INTRODUZIONE

Nel 5-10% dei casi la sindrome di Cushing è determinata da una produzione ectopica di ACTH¹. La diagnosi deve essere quanto più tempestiva possibile, ma spesso il work-up diagnostico è lungo e insidioso e nel 19% dei casi la sede della produzione ectopica di ACTH rimane ignota².
Illustriamo il caso clinico di un paziente con diagnosi finale di carcinoma polmonare tipico ACTH-secerne.

CASO CLINICO

In giugno 2022 giungeva a valutazione endocrinologica un soggetto maschio, di 44 anni, lamentando un progressivo aumento ponderale associato a comparsa di ipertensione arteriosa di difficile gestione. L'esame obiettivo evidenziava la presenza di alcune caratteristiche fisiche sospette per sindrome di Cushing. In particolare, si riscontravano plethora facciale, strie rubrae addominali e obesità centrale. Per tale motivo, ha avviato l'iter diagnostico sotto riportato.

Indagini biochimiche

	Dosaggio	Valore di riferimento
Cortisolemia dopo test di Nugent (nMol/L)	914	< 50
Cortisolemia dopo test di Liddle 1 (nMol/L)	1012	< 50
Cortisolemia delle 24 ore (nMol/24h)	3975	153-789
Cortisolo salivare notturno (µg/L)	15.9	0.5-2.5

	Dosaggio	Valore di riferimento
ACTH (pg/mL)	138	5-49

Test dinamici

CRH test		Valore basale	Picco	Variazione
		Cortisolemia (nMol/L)	1188	1259
	ACTH (pg/mL)	172	239	+ 39%

Interpretazione CRH test³ Origine ipofisaria: incremento della cortisolemia >20% e dell'ACTH >50%
Origine ectopica: incremento della cortisolemia <20% e dell'ACTH <50%

Desmo test		Valore basale	Picco	Variazione
		Cortisolemia (nMol/L)	499	664
	ACTH (pg/mL)	112	155	+ 39%

Interpretazione test con desmopressina 10 mcg (Desmo)³ Origine ipofisaria: incremento della cortisolemia >20% e dell'ACTH >35%
Origine ectopica: incremento della cortisolemia <20% e dell'ACTH <35%

Liddle-2 test		Valore basale	Valore post-DST 8 mg	Variazione
		Cortisolemia (nMol/L)	904	924

DST = desametasone

Interpretazione test di Liddle 2³ Origine ipofisaria: riduzione della cortisolemia >50%
Origine ectopica: riduzione della cortisolemia <50%

Indagini strumentali di localizzazione

RM ipofisi (settembre 2022)	Microadenoma cistico di 3 mm
-----------------------------	------------------------------

Sospetto ipercortisolismo da produzione ectopica di ACTH

Avviata terapia con metirapone 1500 mg/die

CONCLUSIONI

Questo caso clinico mostra come la diagnosi di Sindrome di Cushing possa risultare complessa e richiedere l'esecuzione di numerose indagini ormonali e strumentali. Un approccio multidisciplinare è spesso necessario nei casi complessi, per ottenere una rapida risoluzione dell'ipercortisolismo, che altrimenti potrebbe risultare fatale.

TAKE HOME MESSAGE

La diagnosi di Cushing richiede spesso svariate indagini. Questi esami devono essere tempestivi e finalizzati ad un rapido trattamento perché il ritardo diagnostico e terapeutico può risultare fatale per il paziente.

Indagini strumentali di localizzazione della lesione ectopica

TC torace e addome (ottobre 2022)	A carico del segmento anteriore del lobo polmonare superiore destro, nodulo solido, a margini netti, con contorni finemente lobulati, di 10 mm, di non univoca interpretazione. Cisti epatiche subcentimetriche; lesione cistica complessa a carico del III medio superiore del rene sinistro (Bosniak III?) Fratture morfometriche a carico dei somi di L3 e L4 ed esiti di fratture costali a sinistra
-----------------------------------	--

La densitometria ossea confermava la presenza di osteoporosi, ed è stato pertanto avviato un trattamento con zoledronato 5 mg ev

68Ga-DOTATOC PET/CT (ottobre 2022)	Nessuna captazione
18F-FDG PET/CT (ottobre 2022)	Nessuna captazione nelle sedi delle lesioni riscontrate alla TC; captazione aspecifica nell'ampolla rettale

Dopo valutazione collegiale con il broncoscopista e il chirurgo toracico, sia la biopsia endoscopica che la biopsia transtoracica sono state dichiarate non eseguibili considerata la sede della lesione.

Programmato cateterismo dei seni petrosi ma, nel frattempo, il paziente sviluppa una grave insufficienza aortica acuta, secondaria all'ipercortisolismo, che richiede intervento immediato.

Valutazione multidisciplinare del caso clinico

Intervento chirurgico combinato (6 dicembre 2022)

sostituzione valvolare aortica con bioprotesi	wedge resection del lobo polmonare superiore destro mediante sternotomia mediana
---	--

La terapia con metirapone viene sospesa 4 giorni prima dell'intervento e viene avviato trattamento con steroidi intra- e post-operatori.

	Dosaggio post-operatorio
ACTH (pg/mL)	4

Referto istologico

carcinoide tipico polmonare

1.2x0.9 cm, pT1bNXRO.

Profilo immunofenotipico: CKCAM5.2 positivo, cromogranina A positivo, sinaptosina positivo, TTF1 isolati elementi immunoreattivi, ACTH positivo nel 95% degli elementi neoplastici Ki67 1%

Iposurrenalismo post-chirurgico trattato con terapia sostitutiva fino a luglio 2023



Bibliografia

- Sathyakumar S. et al. Ectopic Cushing syndrome: a 10-year experience from a tertiary care center in southern India, Endocr. Pract. 23 (8) (2017) 907-914.
- Hayes A. et al. Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: Needles in a haystack or hiding in plain sight? J Neuroendocrinol, p. 34:e13137, 2022.
- Attanasio R. et al. Manuale per la valutazione e l'inquadramento della Patologia Ipotalamo-Ipofisaria. 2006