

Luna piena e ACTH alle stelle

Uomo di 51 anni accede in PS per astenia, recente ipertensione arteriosa, edemi arti inferiori, agitazione e facies lunare.

In anamnesi: lesione polmonare al lobo medio dx di 18 mm nota dal 2018 e stabile nel tempo.

In PS: K 1.8 mEq/L (v.n. 3.5-5.3), Na 141 mEq/L (v.n. 136-146), WBC 14.10 mil/mmc, glicemia 108 mg/dl.

Ricoverato a fine 2022 in ambiente internistico per monitorare l'ECG considerato l'elevato rischio di alterazioni legate alla ipokaliemia con riscontro di:

- ACTH 344.3 pg/ml (v.n. 4.3-52), cortisolo sierico 58.5 mcg/dl (v.n. 1.80-7.70), cortisolo urinario 24h (CLU) 18880 mcg/24h (v.n. 58-403);
- RMN ipofisi mdc: puntiforme alterazione compatibile con microadenoma;
- TC toraco-addominale mdc: la nota formazione polmonare è invariata.

Per la diagnosi differenziale di ipercortisolismo ACTH-dipendente viene trasferito in Endocrinologia, una volta corretta parzialmente l'ipokaliemia.

Per l'inquadramento diagnostico del caso si eseguono:

- Test di Nugent: cortisolo sierico > 60 mcg/dl;
- Test Liddle ad alte dosi: riduzione del 32% del CLU dopo il test (da 19247 mcg/24h a 13120 mcg/24h)

Cosa prevede il successivo iter diagnostico?

- 1) CRH test + eventuale PET/TC Gallio-68
- 2) Solo PET/TC Gallio-68
- 3) Cateterismo dei seni petrosi (BIPPS)
- 4) Adenomectomia per via transfenoidale previo controllo dell'ipercortisolismo

La risposta esatta è la n° 1:

Risposta corretta Nr. 1

CRH test + eventuale PET/TC Gallio-68

Il corretto iter diagnostico della Malattia di Cushing (MC) richiede la dimostrazione di un ipercortisolismo ACTH-dipendente e successivamente la dd differenziale tra adenoma corticotropo e Cushing ectopico (CE). In questo paziente, la diagnosi di ipercortisolismo non lascia dubbi, data la clinica, il CLU e il test di Nugent, così come è chiara la sua ACTH dipendenza. Un microadenoma ipofisario, in particolare se di piccole dimensioni (< 6 mm di diametro massimo) si può osservare nel 10% della popolazione generale e da solo non deve mai essere considerato diagnostico di MC. Sarebbe sbagliato, quindi, inviare il paziente al neurochirurgo (risposta 4 errata). Il cateterismo dei seni petrosi è una indagine invasiva e non priva di effetti collaterali per cui viene oggi riservata ai casi che rimangono dubbi dopo il completamento delle altre indagini (risposta 3 errata). Anche la PET/TC con gallio da sola è una indagine di imaging di ultimo livello che può servire a localizzare il tumore ACTH/CRH secernente o confermarne la sede, dopo che si è giunti ad una diagnosi di Cushing ectopico, ricordando anche che non tutti i tumori ectopici ACTH secernenti esprimono recettori della somatostatina o hanno dimensioni sufficienti per essere visibili con questa tecnica di imaging (risposta 2 errata). Al contrario è corretto eseguire un test al CRH test perché il test di Liddle ad alte dosi non è sufficiente da solo per la diagnosi. I recettori per i glucocorticoidi (GC) sono in genere espressi dall'adenoma corticotropo e la secrezione di ACTH è solo parzialmente

resistente all'inibizione indotta dai GC per feed-back negativo, a differenza di quanto accade nei pazienti con secrezione ectopica. Il test si effettua somministrando alte dosi di desametasone (8 mg overnight con dosaggio del cortisolo la mattina successiva o 2 mg ogni 6 ore X2 giorni con dosaggio del CLU). Nel nostro paziente, il test di Liddle ad alte dosi causava una riduzione del CLU inferiore al 50% rispetto al basale (1), suggerendo un'origine ectopica dell'ipercortisolismo. Il CRH test si basa sull'iperespressione dei recettori per il CRH nella maggior parte degli ACTHomi ipofisari, ma non nei tumori ectopici (2). Questo test preso singolarmente ha sensibilità compresa tra il 59 e il 93% e specificità tra il 70 e il 100% (1). Un terzo test dinamico che può essere utile è quello con la desmopressina poiché gli ACTHomi ipofisari in genere iperesprimono anche recettori della vasopressina, in particolare i V3/V1b.

Nel nostro paziente è stato eseguito il CRH test, il cui esito non ha determinato un aumento di ACTH superiore al 50% del suo basale (ACTH basale 324.3 – picco al 30' 321.0 pg/ml), confermando una volta di più il sospetto di CE (3) già suggerito dalla severità della malattia e dell'ipercortisolismo con grave ipokaliemia.

La richiesta contestuale di una PET/TC Gallio-68 trova indicazione perché

1) vi era la presenza di un nodulo polmonare; 2) la diagnosi differenziale era complicata dalla presenza sia di una lesione ipofisaria che di una lesione polmonare; (Risposta 1 corretta)

La PET/TC Gallio68-DOTATOC ha documentato una captazione a carico del nodulo polmonare (SUV max 5.6) che è il responsabile della secrezione ectopica di ACTH del nostro paziente. La PET/TC Gallio-68 ha una sensibilità di circa l'80% (5) nel rilevare i tumori neuroendocrini che esprimono recettori della somatostatina.

Vista la gravità della malattia e dell'ipokaliemia è necessario cominciare al più presto una terapia medica per ridurre i livelli di cortisolo migliorando così le condizioni generali. Il paziente ha iniziato terapia con un inibitore della steroidogenesi surrenalica (ketoconazolo 200 mg 4 cp/die) e una volta raggiunto uno stabile controllo clinico è stato operato di lobectomia polmonare media con esito istologico di carcinoide tipico pigmentato ACTH-secernente (Ki-67 2%).

Bibliografia di riferimento

- 1) Young J et al., MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. EJE. 2020.doi:10.1530/EJE-19-0877.
- 2) Fleseriu M et al., Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021.doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
- 3) Reimondo G et al., The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2003.doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01776.x.
- 4) Fan L et al., Association of hypokalemia with cortisol and ACTH levels in Cushing's disease. Ann N Y Acad Sci. 2020.doi:10.1111/nyas.14205.
- 5) Isidori AM et al; ABC Study Group. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. J Clin Endocrinol Metab. 2015. doi: 10.1210/JC.2015-1589.

Autori

Prof. Vincenzo Rochira

email: vincenzo.rochira@unimore.it

Dr. Simone Pederzoli

email: simpede@hotmail.it

Dr.ssa Eleonora Zanni

email: 297104@studenti.unimore.it

Dr. Nicolò Bacchi

email: nico.bacchi@libero.it

UOC Endocrinologia, Dipartimento di Medicine Specialistiche-Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena–Ospedale Civile di Baggiovara, Modena

Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze - UNIMORE, Modena