

Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2008/2009

Malattie del surrene
Ipercortisolismi
Prof. Enzo Bonora

23 Aprile 2009

Sindrome di Cushing

Quadro clinico determinato da un eccesso cronico di glucocorticoidi

Morbo (o Malattia) di Cushing

Ipercortisolismo da ipersecrezione ipofisaria di ACTH

Cause della sindrome di Cushing

- **Esogene**

- farmaci steroidei (forma iatrogena)

- **Endogene**

ACTH dipendenti

- adenoma ipofisario (65-70% di tutti i casi endogeni)
- tumore extra-ipofisario ACTH-secernente (10-15%)
- tumore extra-ipotalamico CRH-secernente (<1%)

ACTH indipendenti

- adenoma surrenalico (10-15%)
- carcinoma surrenalico (10-15%)
- displasia nodulare pigmentata primaria (~1%)
- iperplasia macronodulare bilaterale (molto rara)

Sindrome di Cushing

Epidemiologia*

Morbo di Cushing

Incidenza 5-25 casi per milione per anno

Altre forme

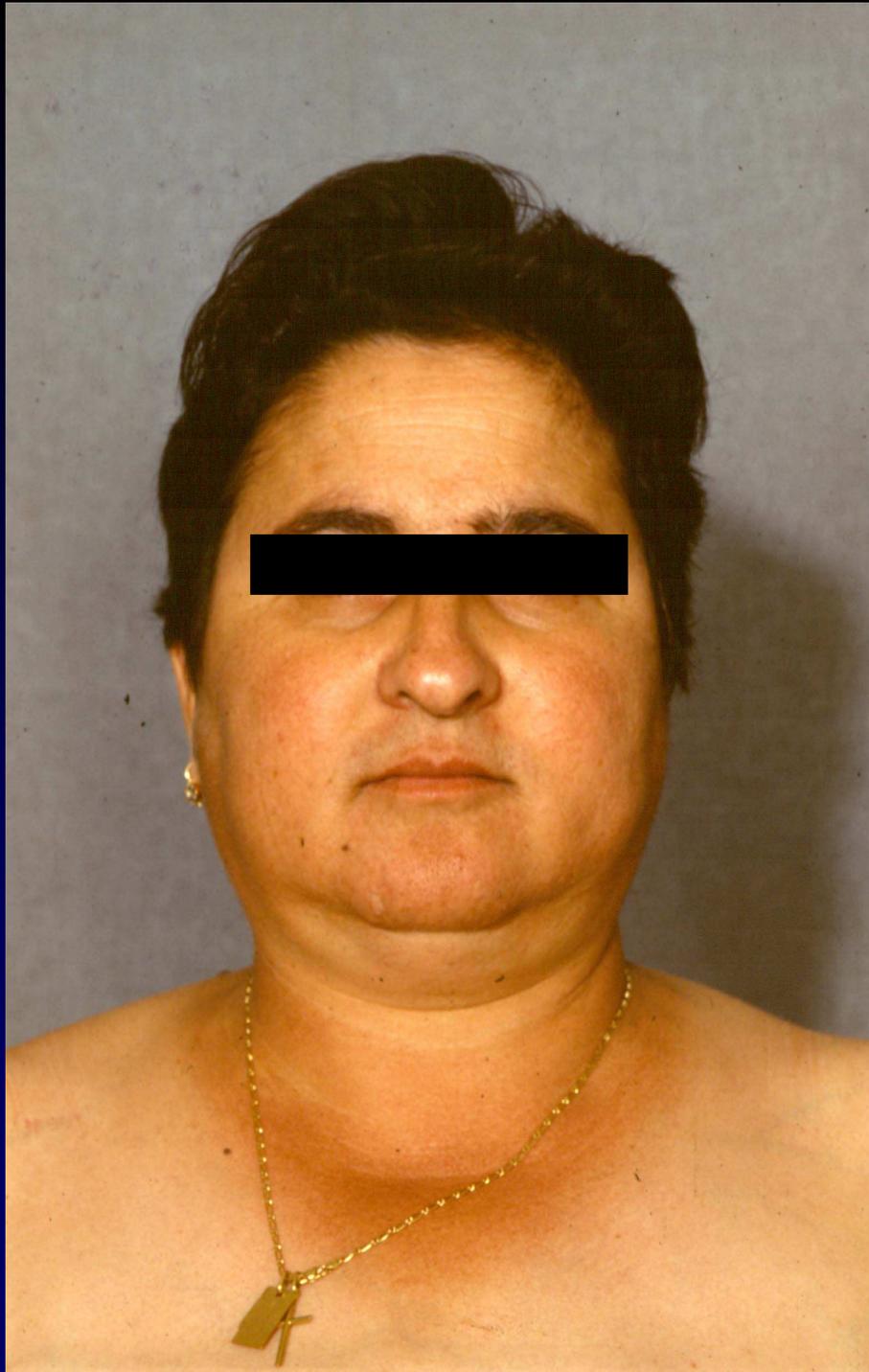
Incidenza 2-5 casi per milione per anno

Produzione di ACTH ectopico: 1% delle neoplasie polmonari

*forme iatrogene escluse

Clinica dell'ipercortisolismo

- viso rotondo e rubeosico (facies lunaris o cushingoide)
- gibbo di bufalo, imbottimento fosse sopraclaveari
- obesità centrale, ipotrofia muscolare
- striae rubrae (addome, radici arti)
- ecchimosi, fragilità cutanea
- melanodermia (forme ACTH dipendenti)
- disturbi psichici (depressione)
- ipertensione arteriosa
- astenia, adinamia
- osteoporosi, rachialgie, fratture spontanee
- riduzione della libido e della potenza sessuale
- iperandrogenismo, irsutismo, alterazioni mestruali
- nefrolitiasi



Facies lunaris



**Facies lunaris
Rubeosi**



**Facies lunaris
Rubeosi**

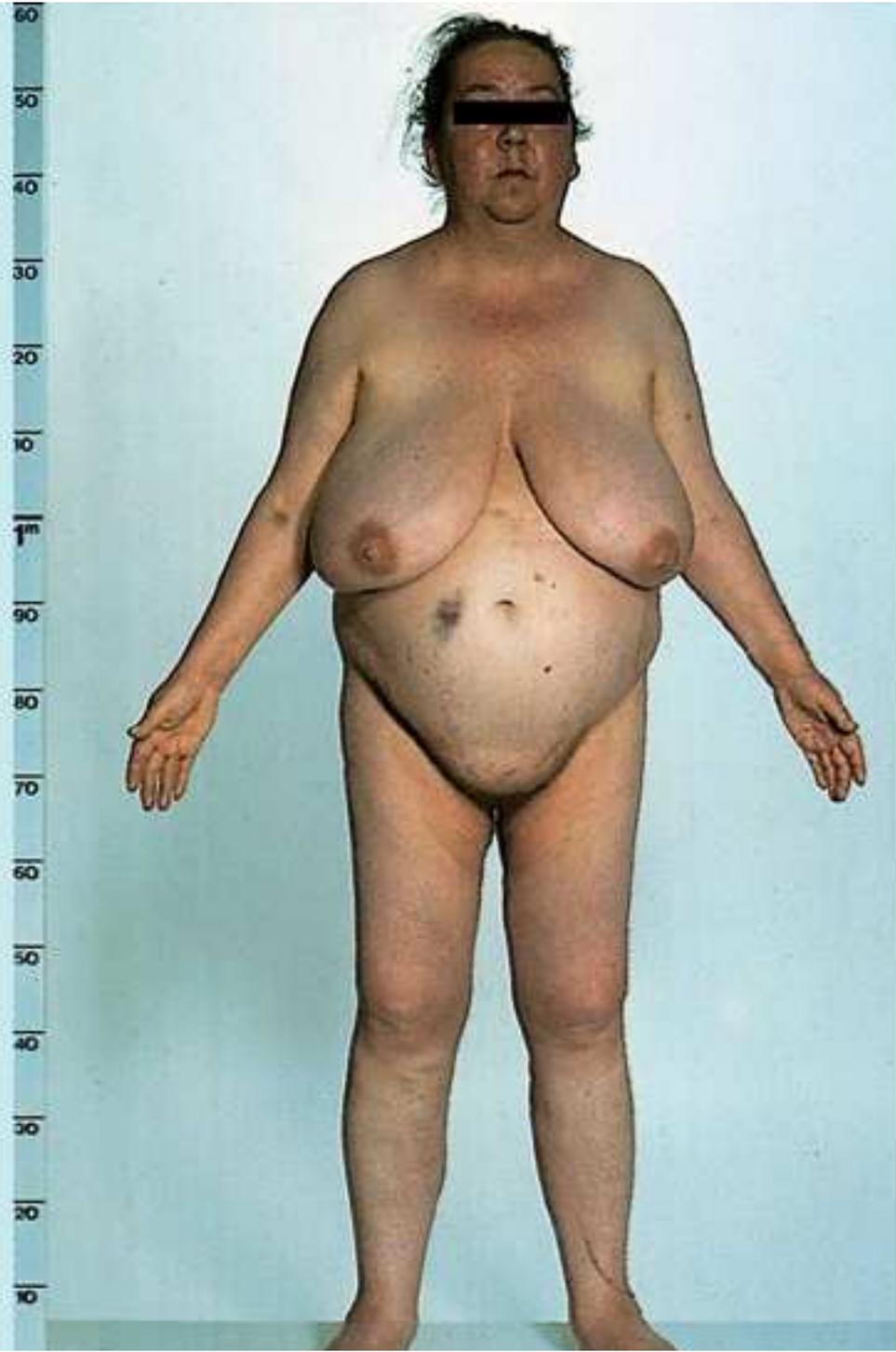


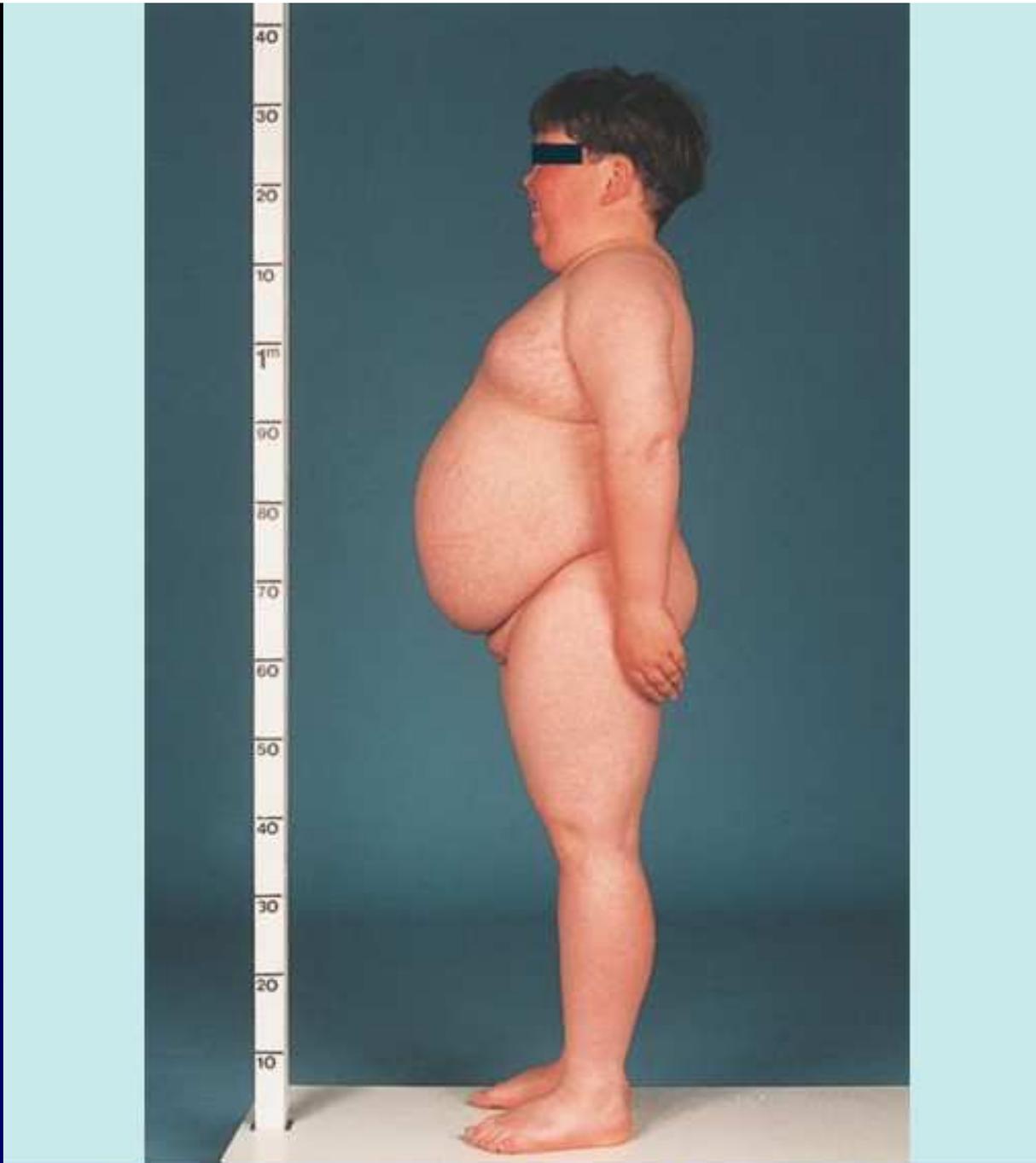
Gibbo

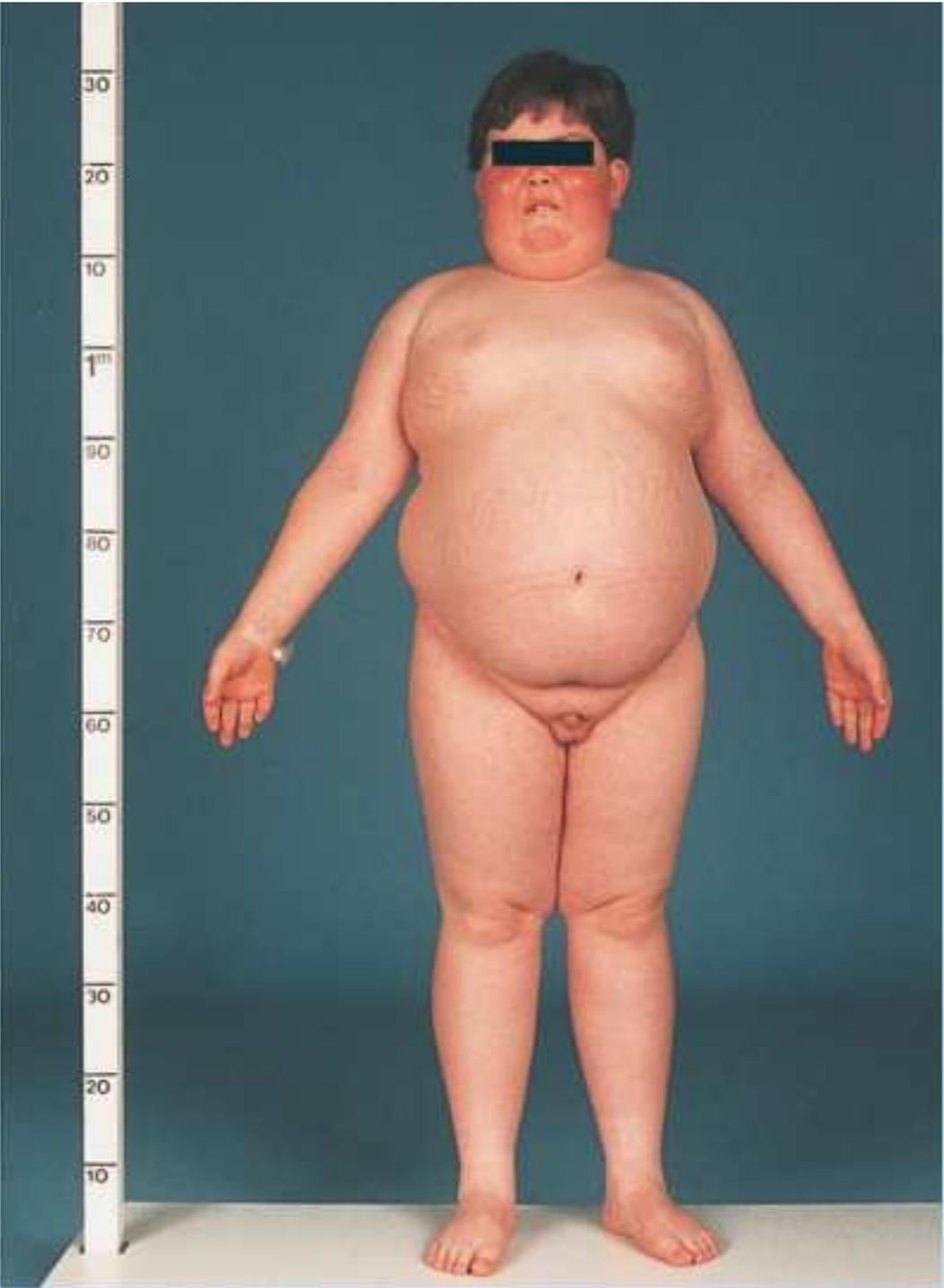


Gibbo
Imbottimento
delle fosse
sovracclaveari

















**Comprehensive Clinical Endocrinology 3e: edited by Besser & Thorner
Elsevier Science Ltd**









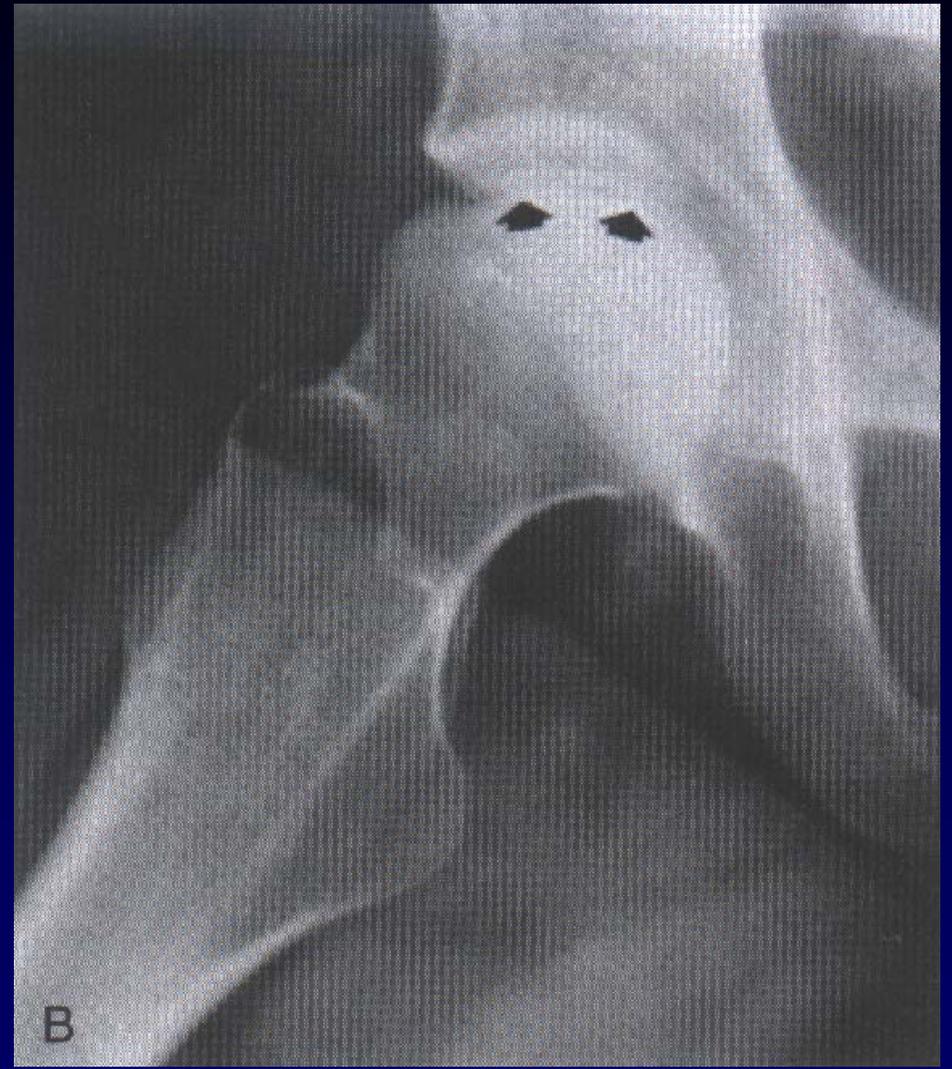








Necrosi asettica della testa dell'omero (A) e del femore (B)



Alterazioni bioumoriali nell'ipercortisolismo

- IFG, IGT o diabete mellito
- Iperlipidemia (fenotipo IIB o IV)
- Linfopenia ed eosinopenia
- Ipogammaglobulinemia
- Possibile ipokaliemia
- Ipercalciuria

Sindrome di Cushing

Fisiopatologia Clinica

Alterazioni cutanee	perdita di collagene inibizione dell'attività fibroblastica
Osteoporosi	inibizione osteoblasti stimolo osteoclasti ↓ assorbimento intestinale Ca^{++} ↑ escrezione renale di Ca^{++}
Ipertensione arteriosa	↑ gettata cardiaca ↑ reattività vasale ritenzione idrosalina (az.mineralcortic.)
Obesità	modificazioni regionali lipolisi e LPL
Diabete	insulinoresistenza, ↑ neoglucogenesi

Condizioni in cui la cortisolemia può essere aumentata (Pseudo-Cushing)

- Obesità
- Anoressia nervosa
- Etilismo
- Depressione
- Stress severo
- Insufficienza renale
- Resistenza ai glucocorticoidi
- Iperestrogenismo

Diagnostica funzionale degli ipercortisolismi

• Parametri bioumorali basali

- ACTH
- Cortisolemia con ritmo circadiano
- Cortisoluria 24 ore

• Test dinamici

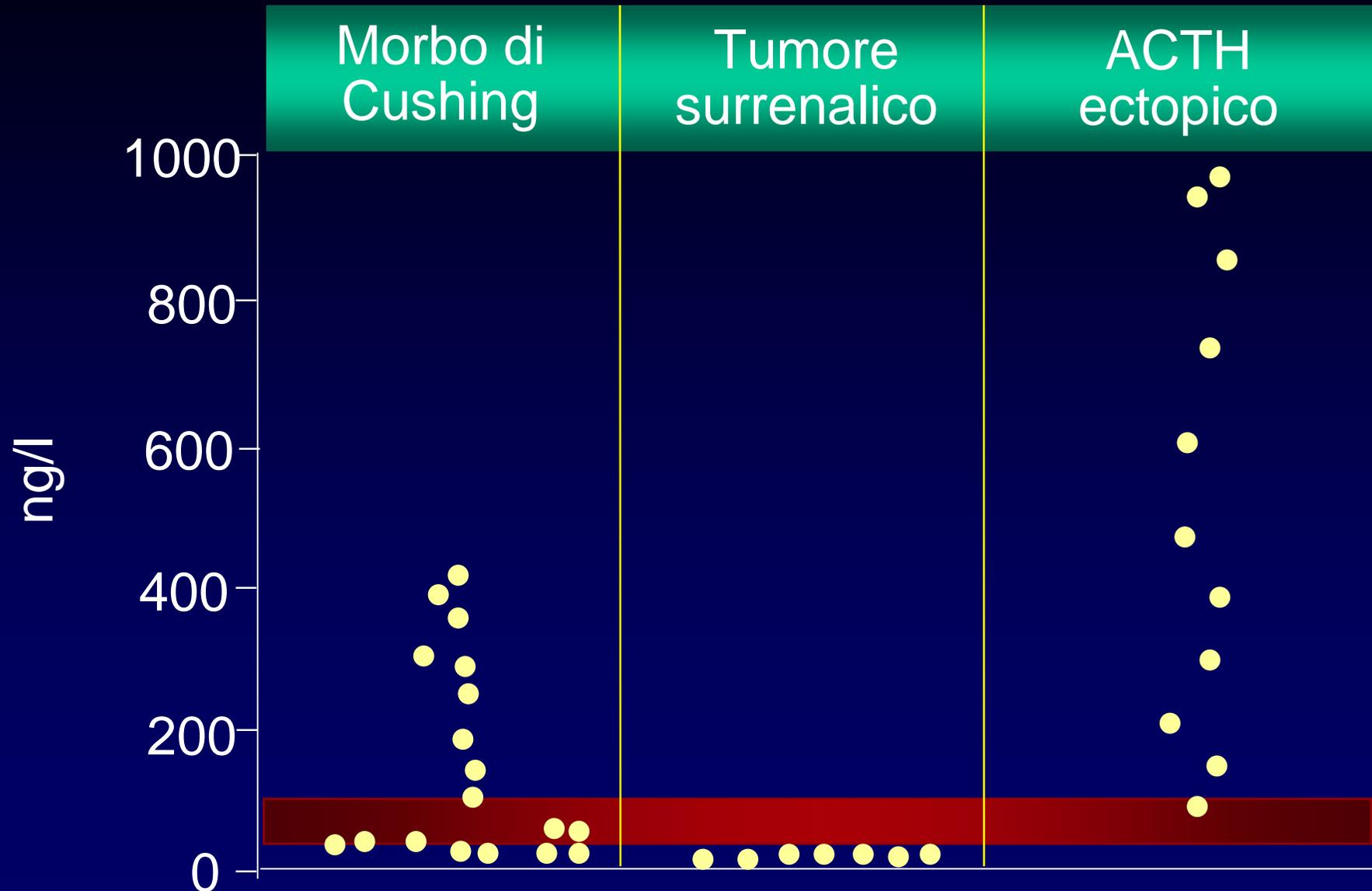
- Soppressione con desametazone a basse dosi
 - 1 mg overnight
 - 2 mg per 2 giorni (0.5 mg ogni 6 ore)
- Soppressione con desametazone ad alte dosi
 - 8 mg overnight
 - 8 mg per 2 giorni (2 mg ogni 6 ore)
- Stimolo surrene con ACTH
- Stimolo ACTH con CRH
- Blocco sintesi cortisolo con metopirone

Diagnostica funzionale degli ipercortisolismi

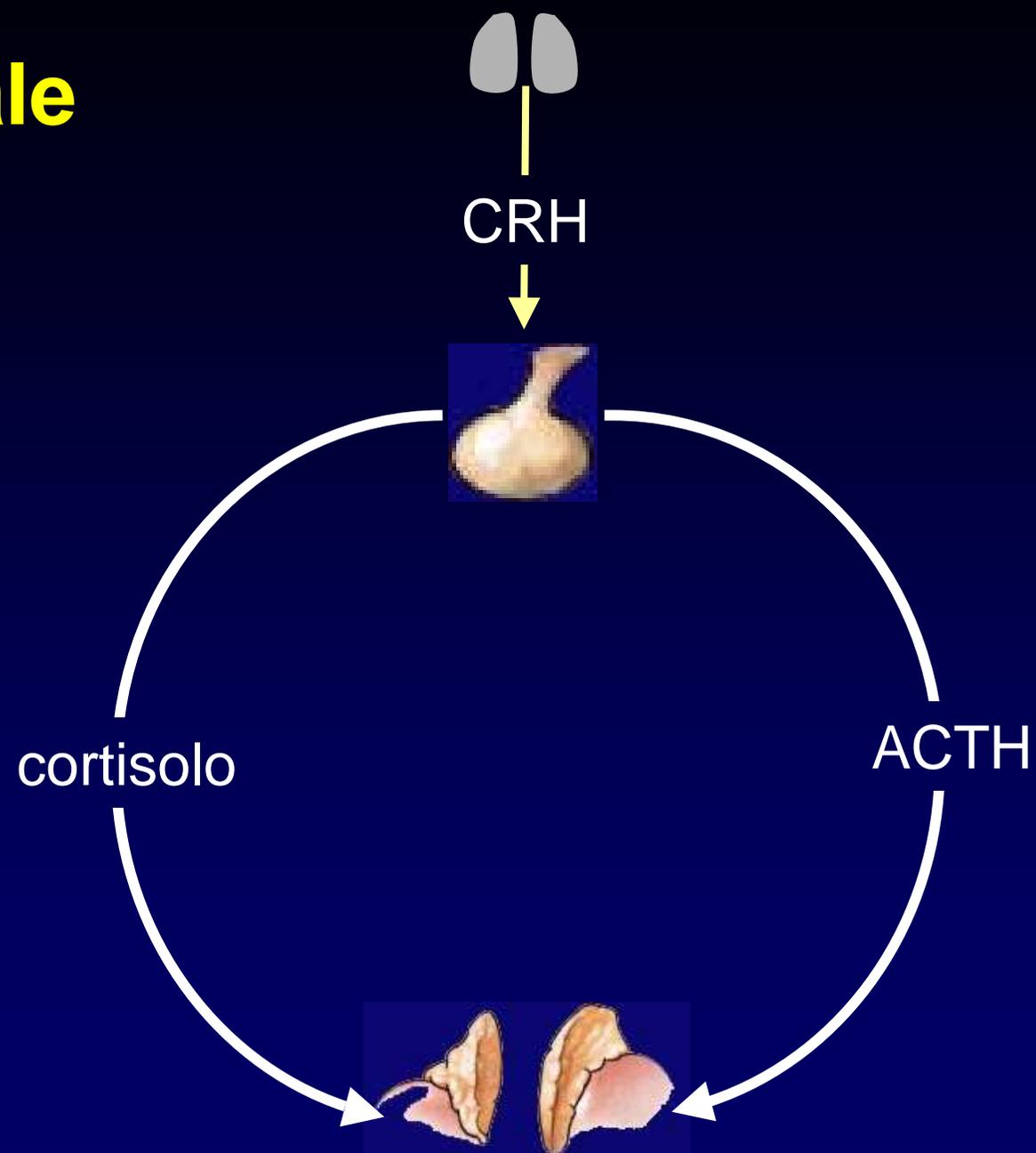
Test dinamici

- ACTH test: 1 o 250 μg e.v.
provoca aumento della cortisolemia a 30' e 60'
- CRH test: 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e.v.
provoca aumento dell'ACTH a 15', 30' e 60'
(utile nel cateterismo dei seni petrosi)
- metopirone: 750 mg per os ogni 4 h per 24 h
provoca riduzione del cortisolo e aumento di ACTH e 17-OH-CS
- ITT: 0.05-0.1 U insulina/kg e.v.
provoca aumento di ACTH e cortisolo a 30', 60' e 90'

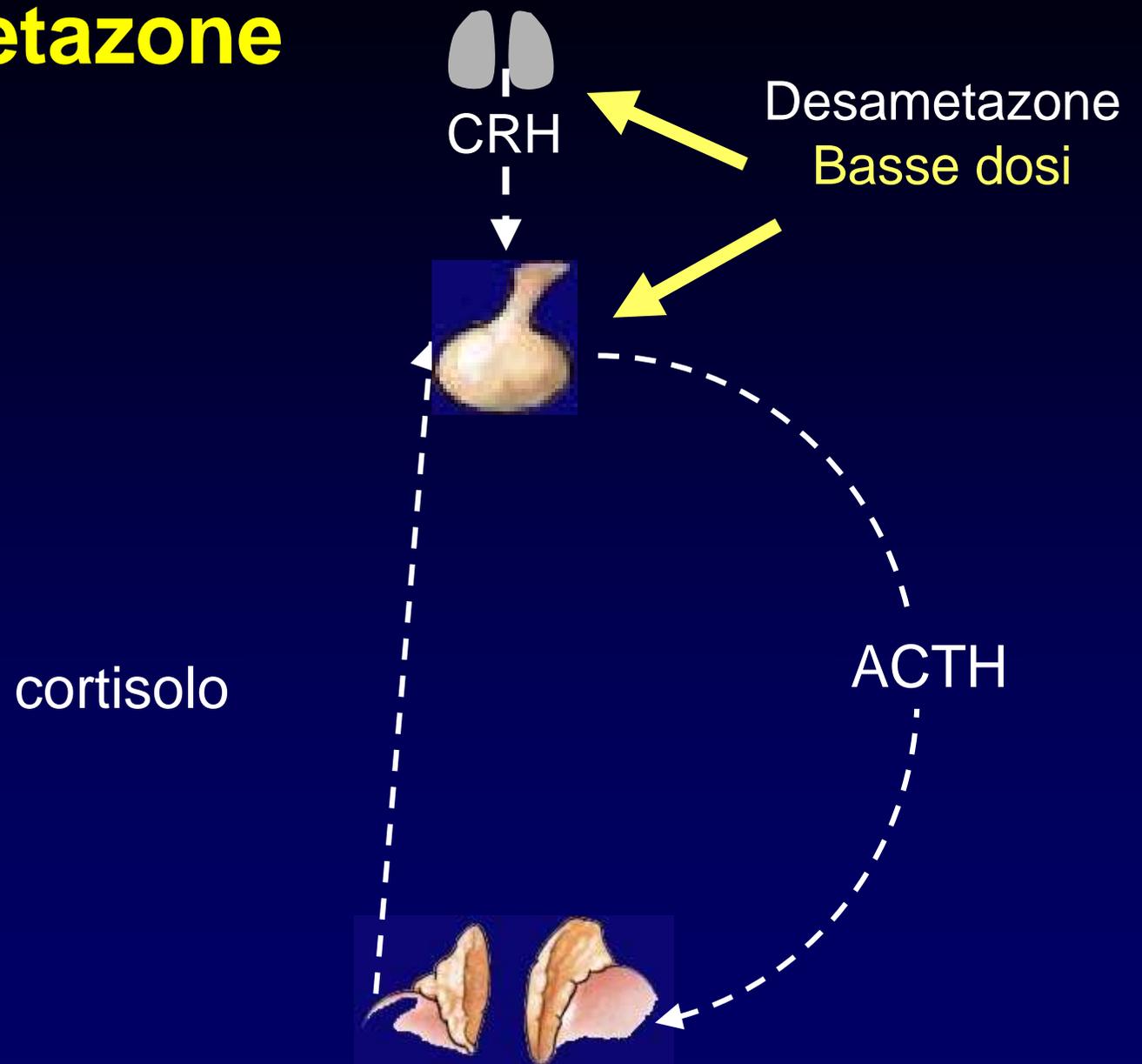
Livelli di ACTH nella Sindrome di Cushing



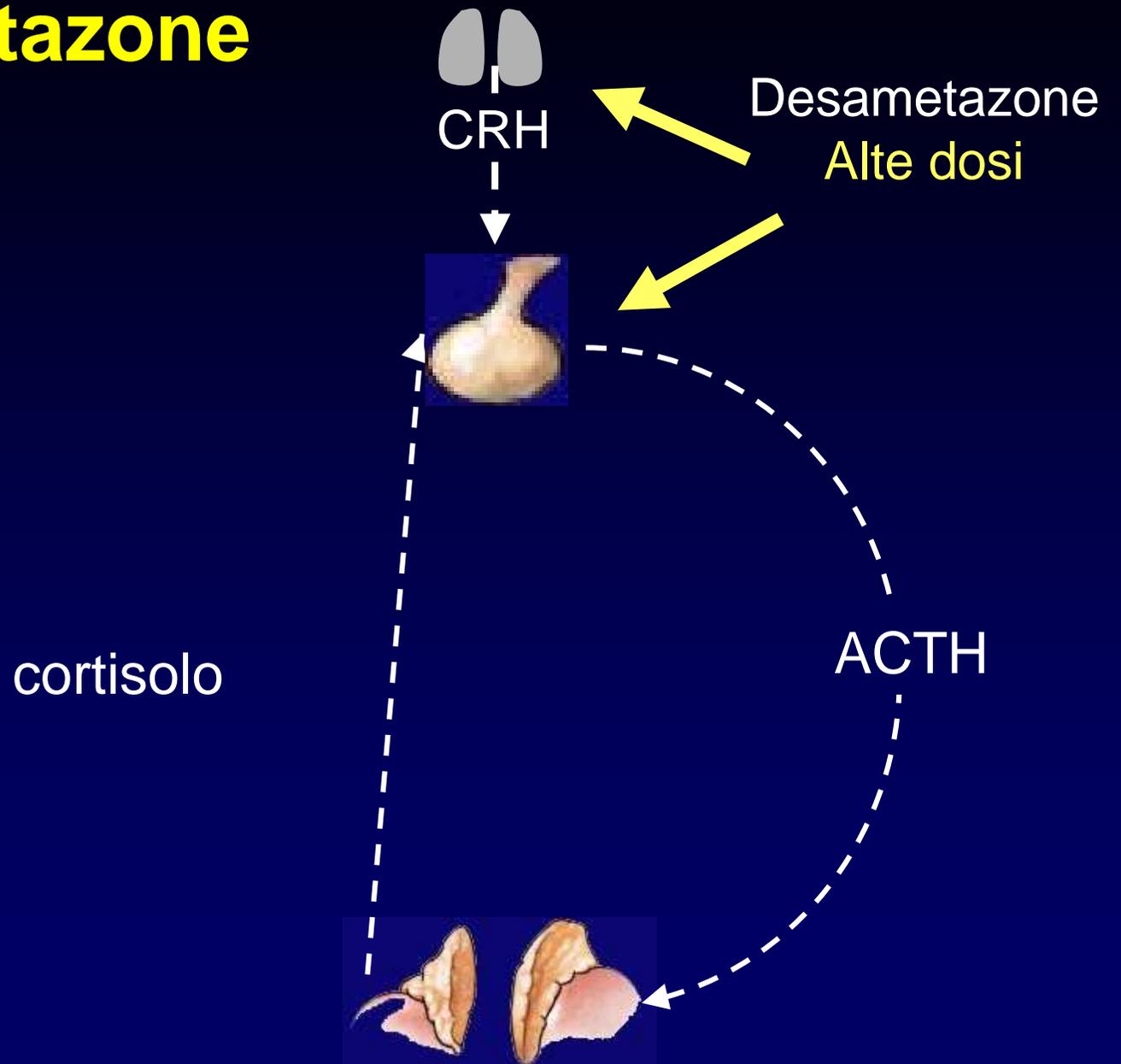
Situazione normale



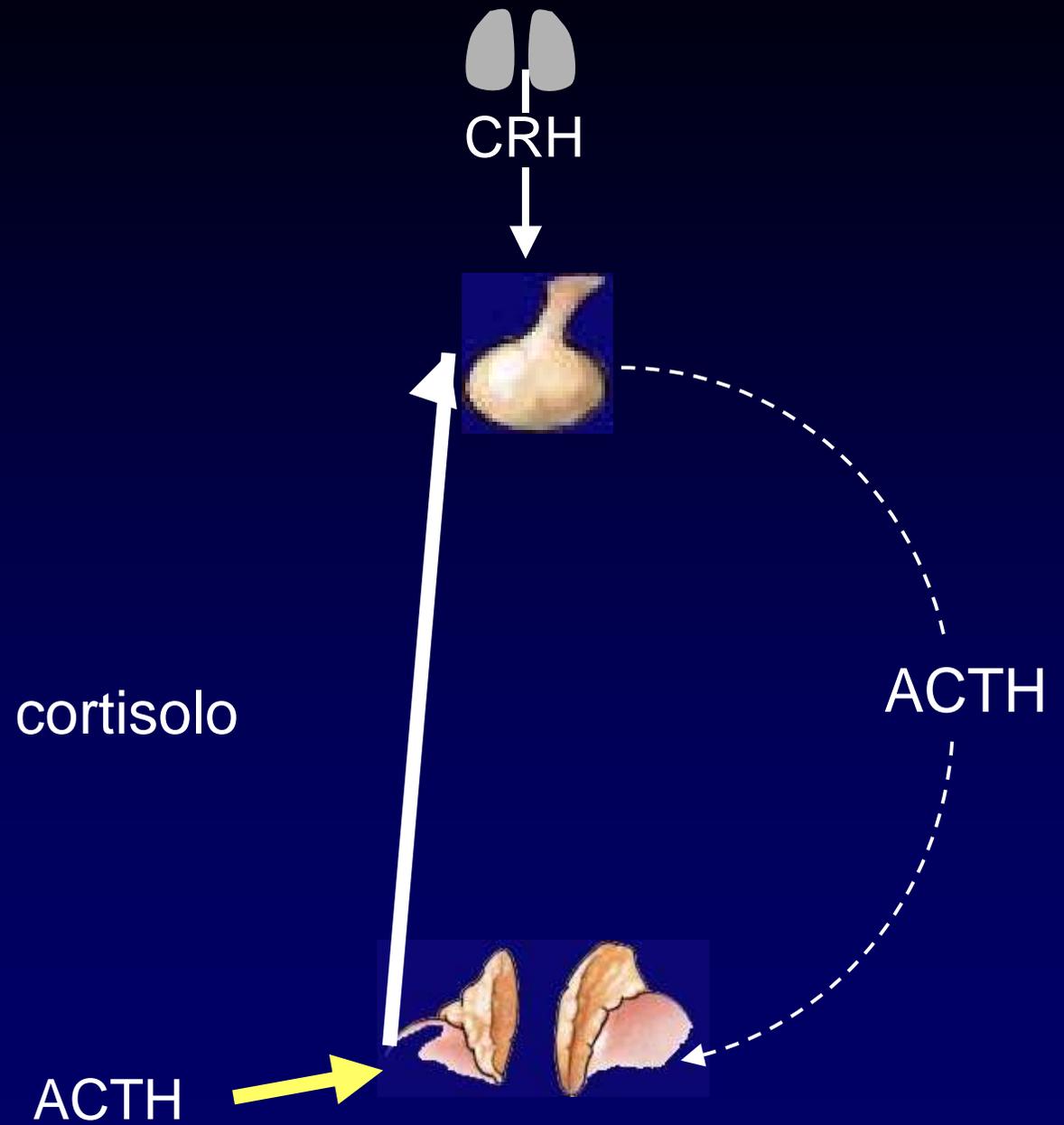
Test al desametazone a basse dosi



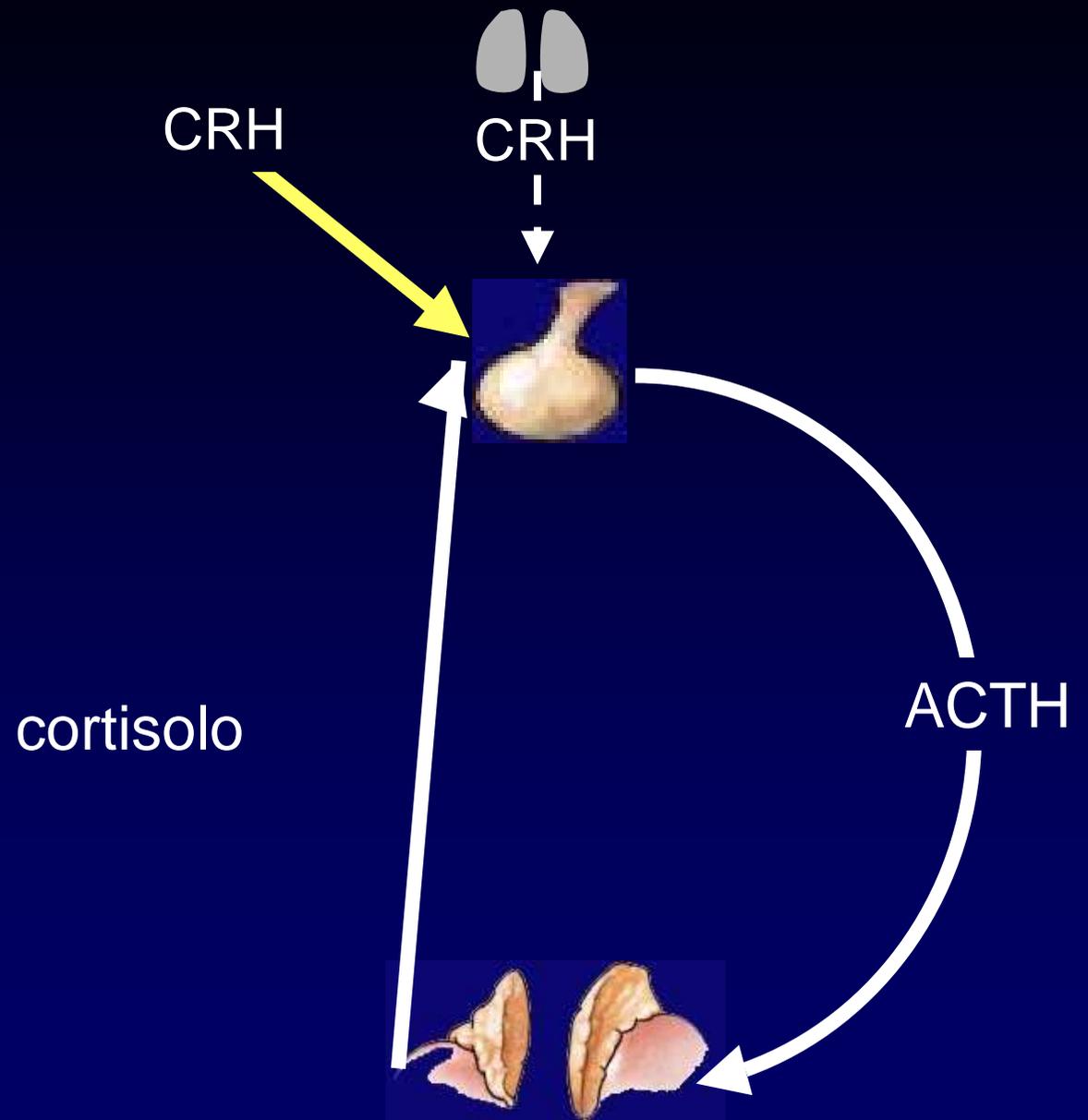
Test al desametazone ad alte dosi



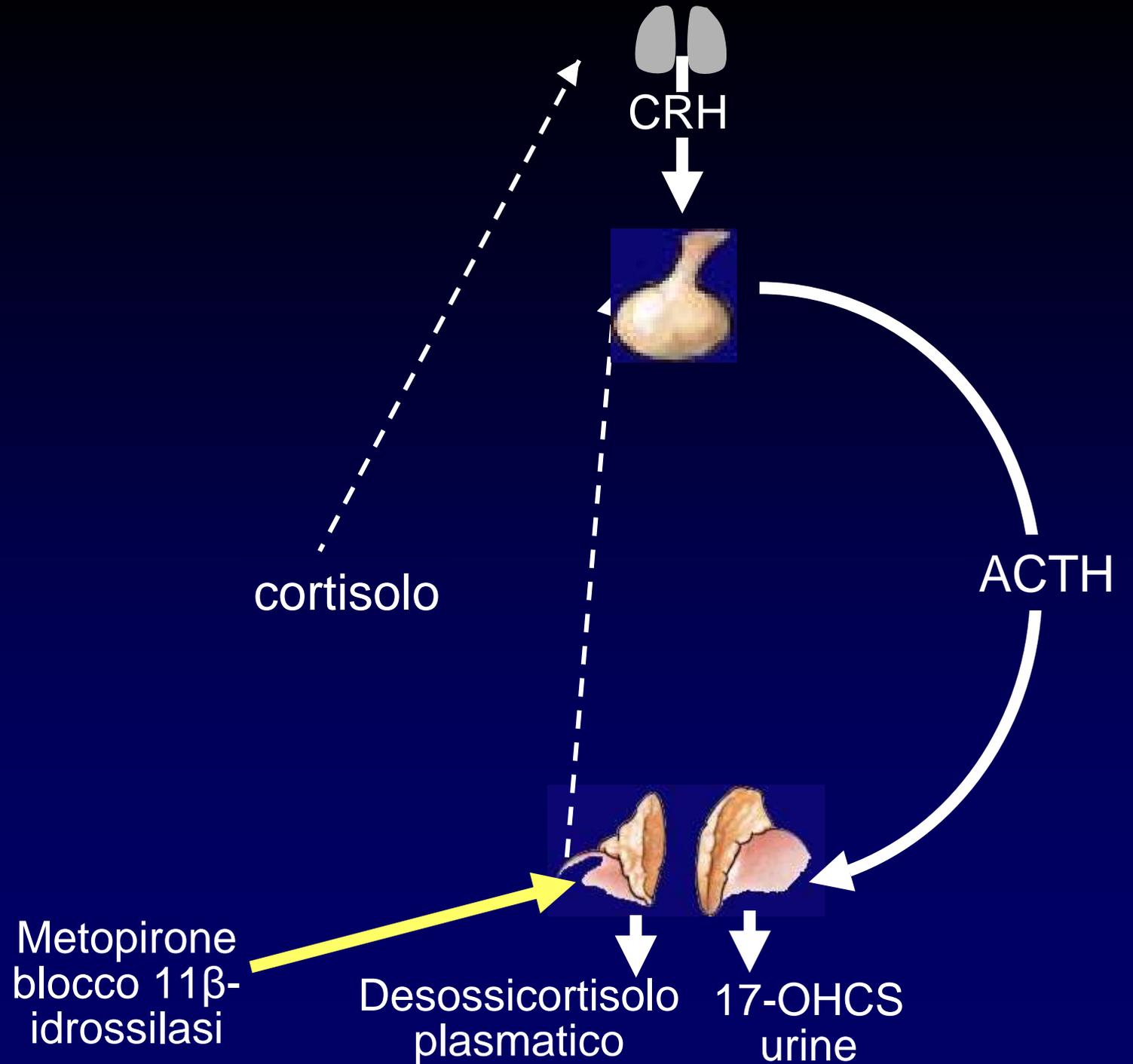
Test all'ACTH



Test al CRH



Test al metopirone



Ipercortisolismi endogeni

Diagnosi differenziale

Pseudo-Cushing vs. vero Cushing

TEST	Pseudo-Cushing
Soppressione con desametasone a basse dosi	17-OH-CS urinari <2.5 µg/die Cortisoluria cala >50% Cortisolemia < 50 nmol/l
Desametasone alte dosi	Riduzione cortisolemia >70% Riduzione cortisoluria >90%
Stimolo con CRF e.v.	Cortisolemia 5 + 15 + 30 + 45 + 60 min. dopo CRF < 3450 nmol/l
Desametasone a basse dosi + CRF e.v.	Cortisolemia < 38 nmol/l (15 min. dopo CRF e.v.)

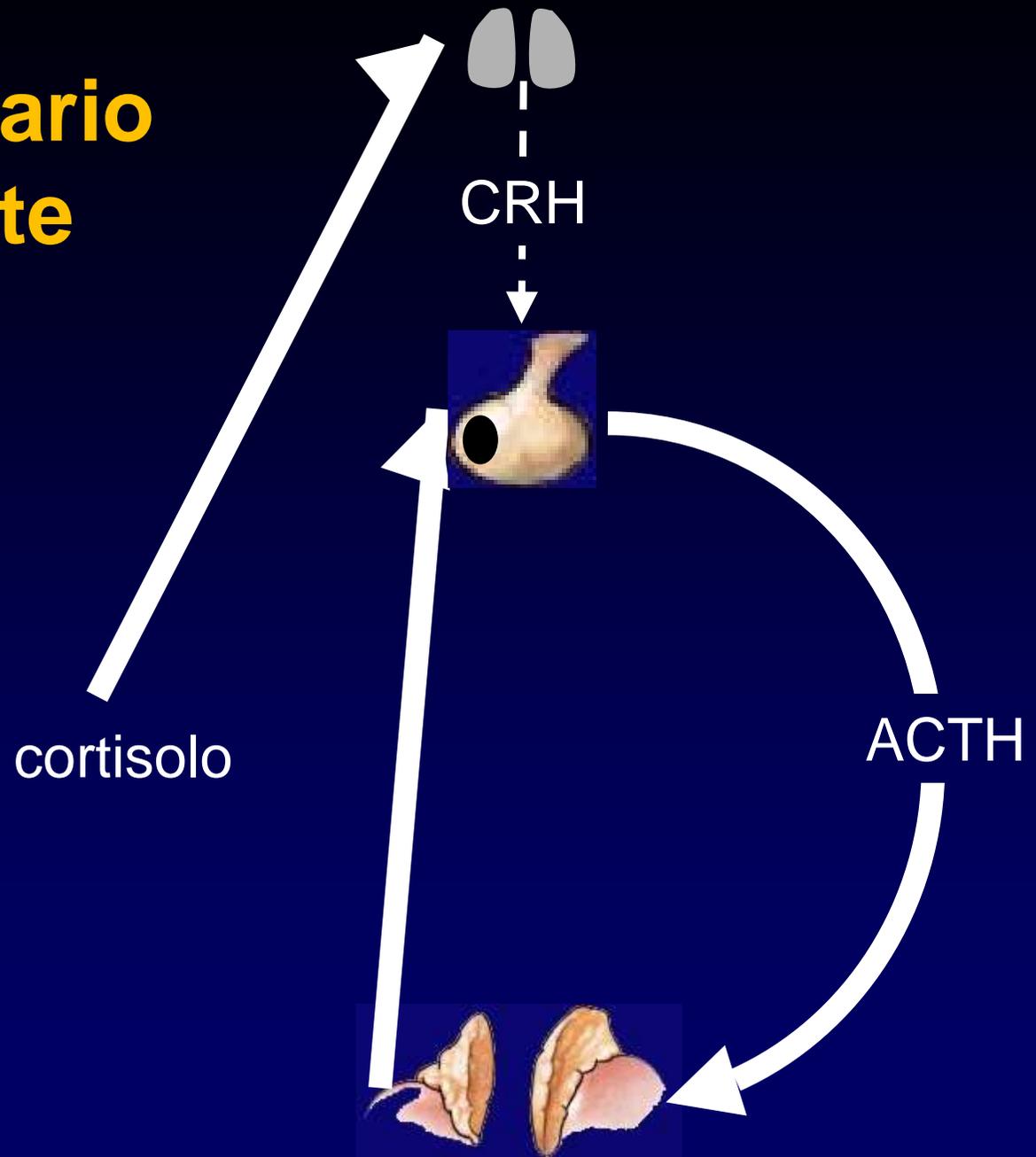
Ipercortisolismi endogeni

Diagnosi differenziale

Morbo Cushing vs. ACTH ectopico o tumore surrenalico

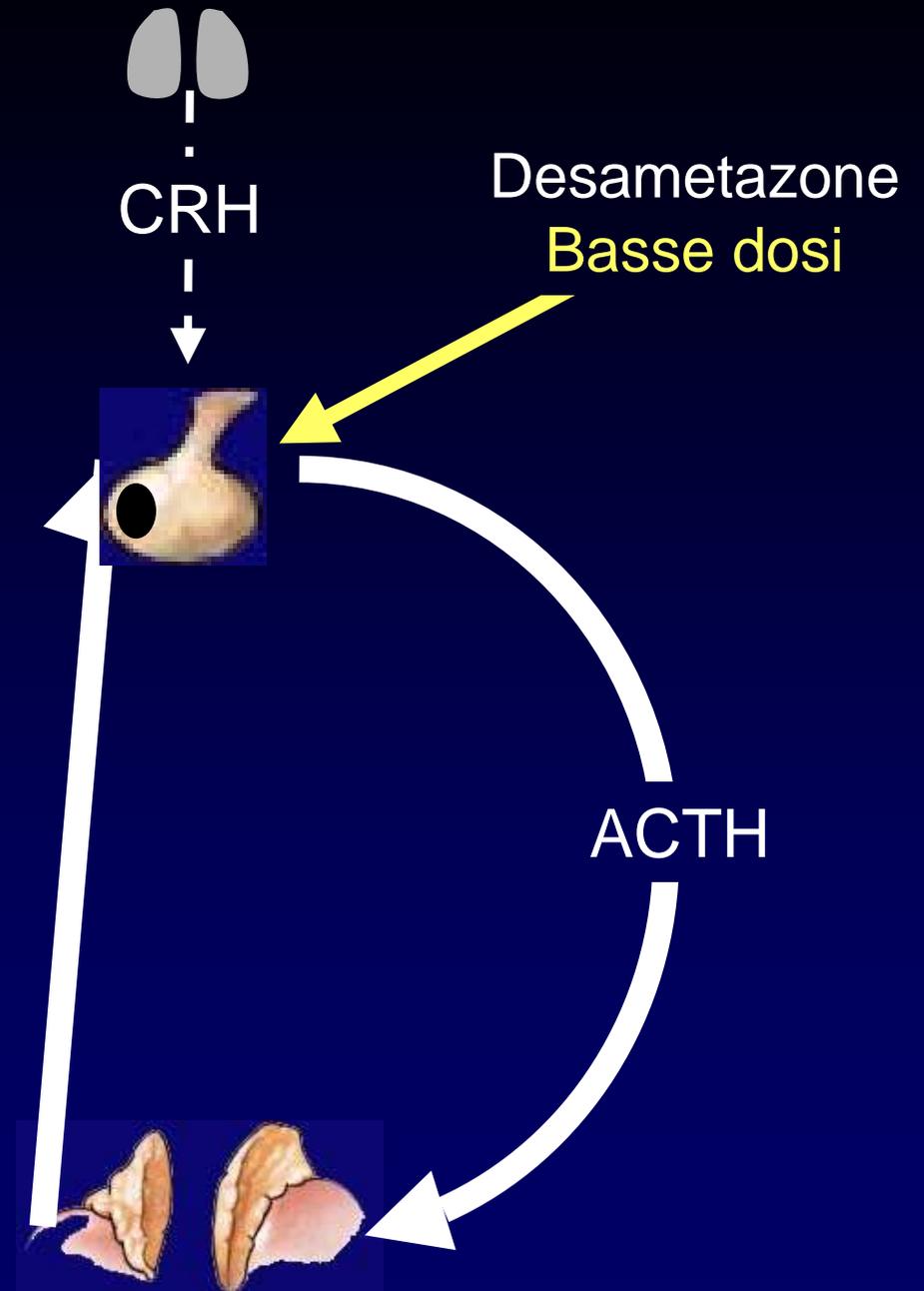
TEST	Morbo di Cushing
Desametasone ad alte dosi	Riduzione cortisolemia > 50% Riduzione cortisoluria > 90%
CRF	Aumento ACTH > 50% Aumento cortisolo > 20%

Adenoma ipofisario ACTH-secernente

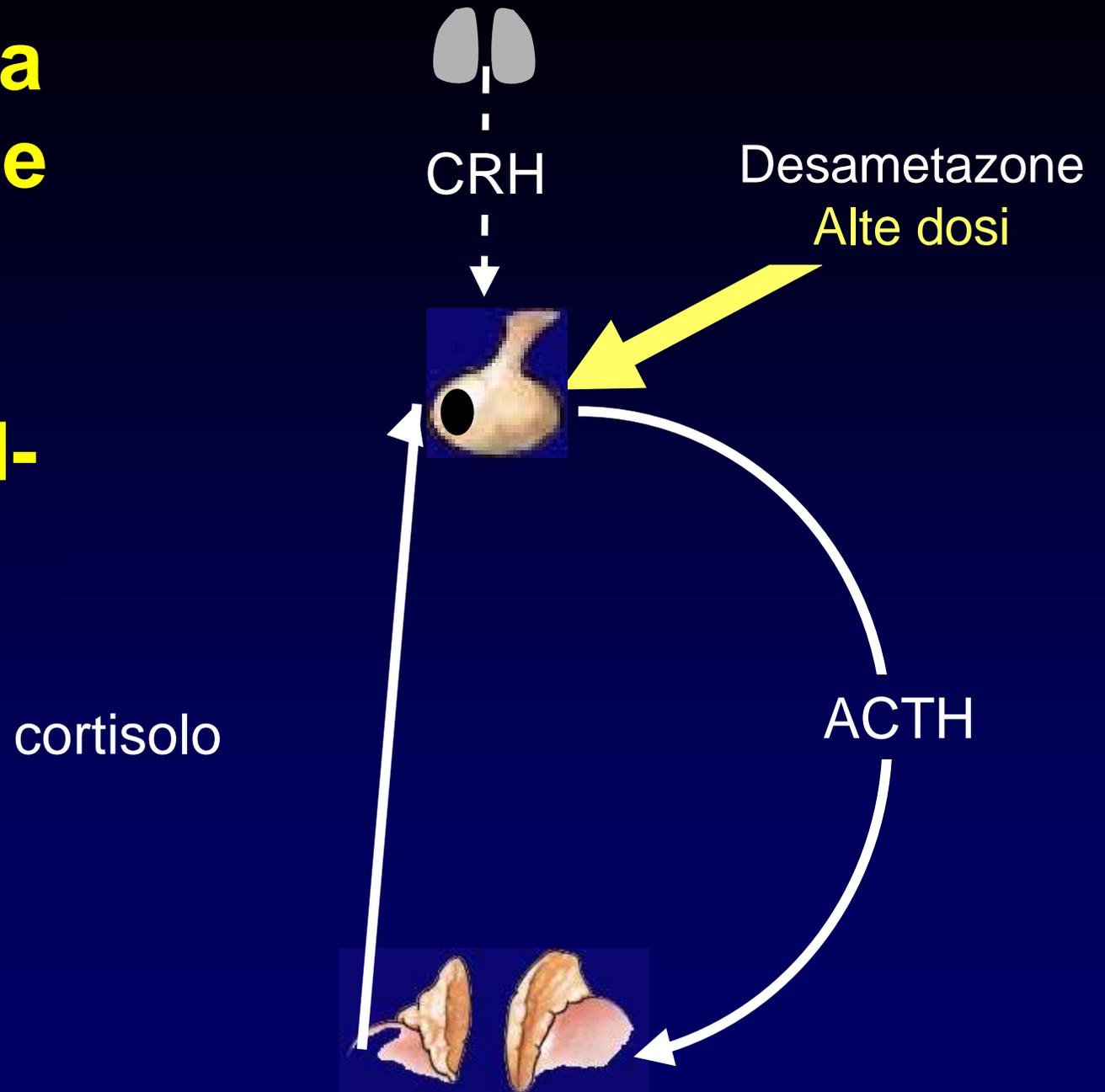


**Mancata risposta
al desametazone
a basse dosi
nell'adenoma
ipofisario ACTH-
secernente**

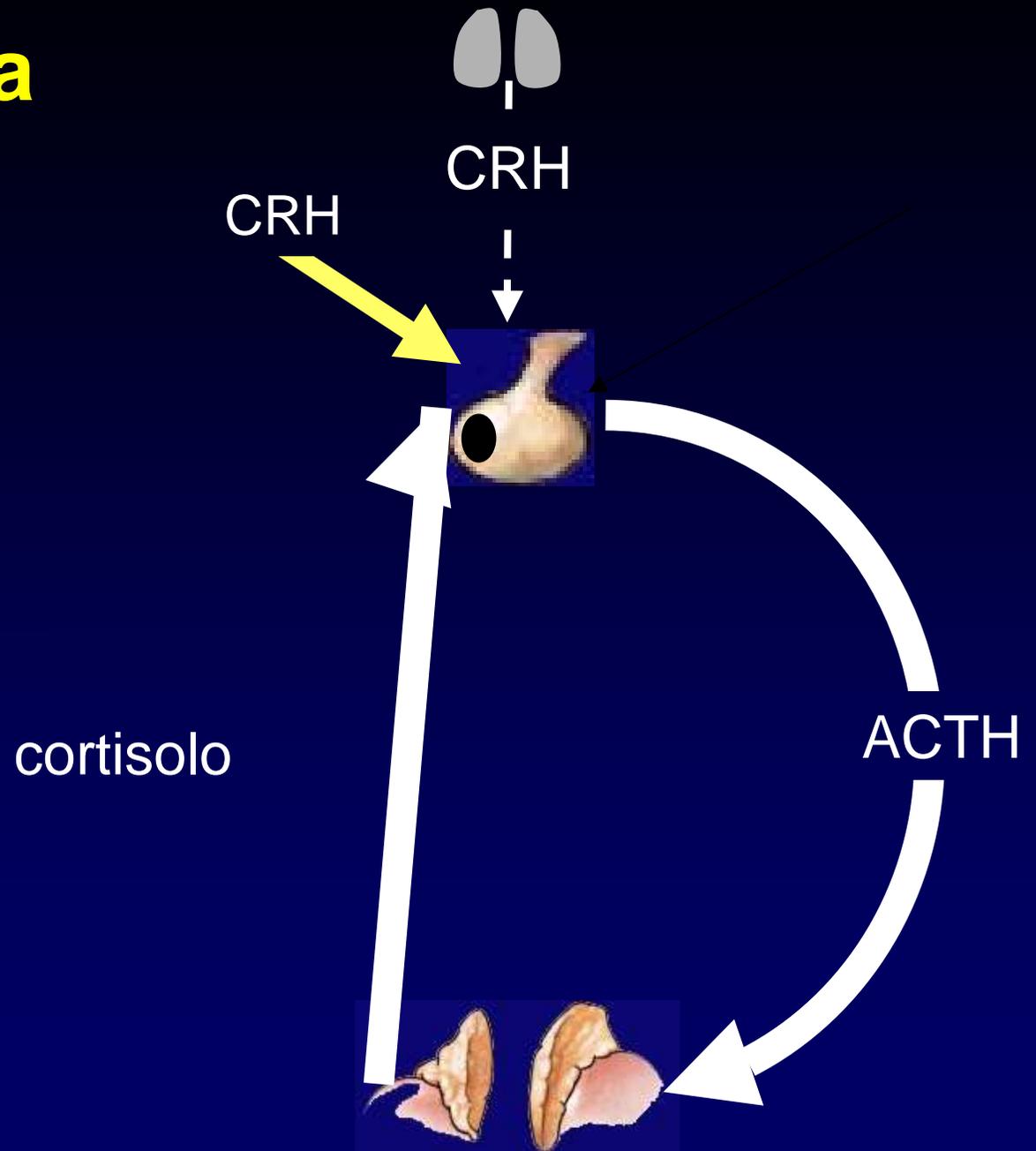
cortisolo



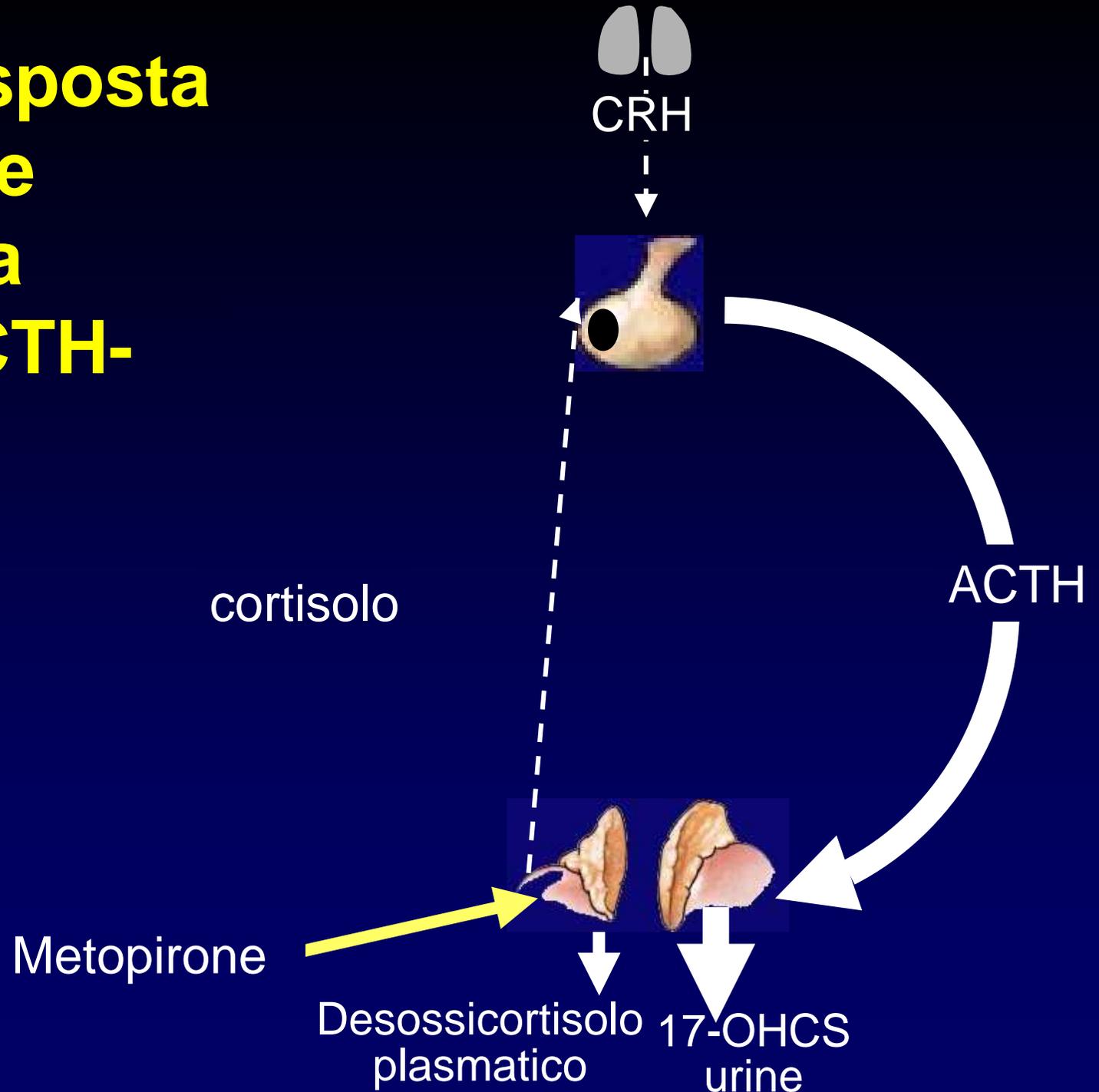
**Parziale risposta
al desametazone
ad alte dosi
nell'adenoma
ipofisario ACTH-
secernente**



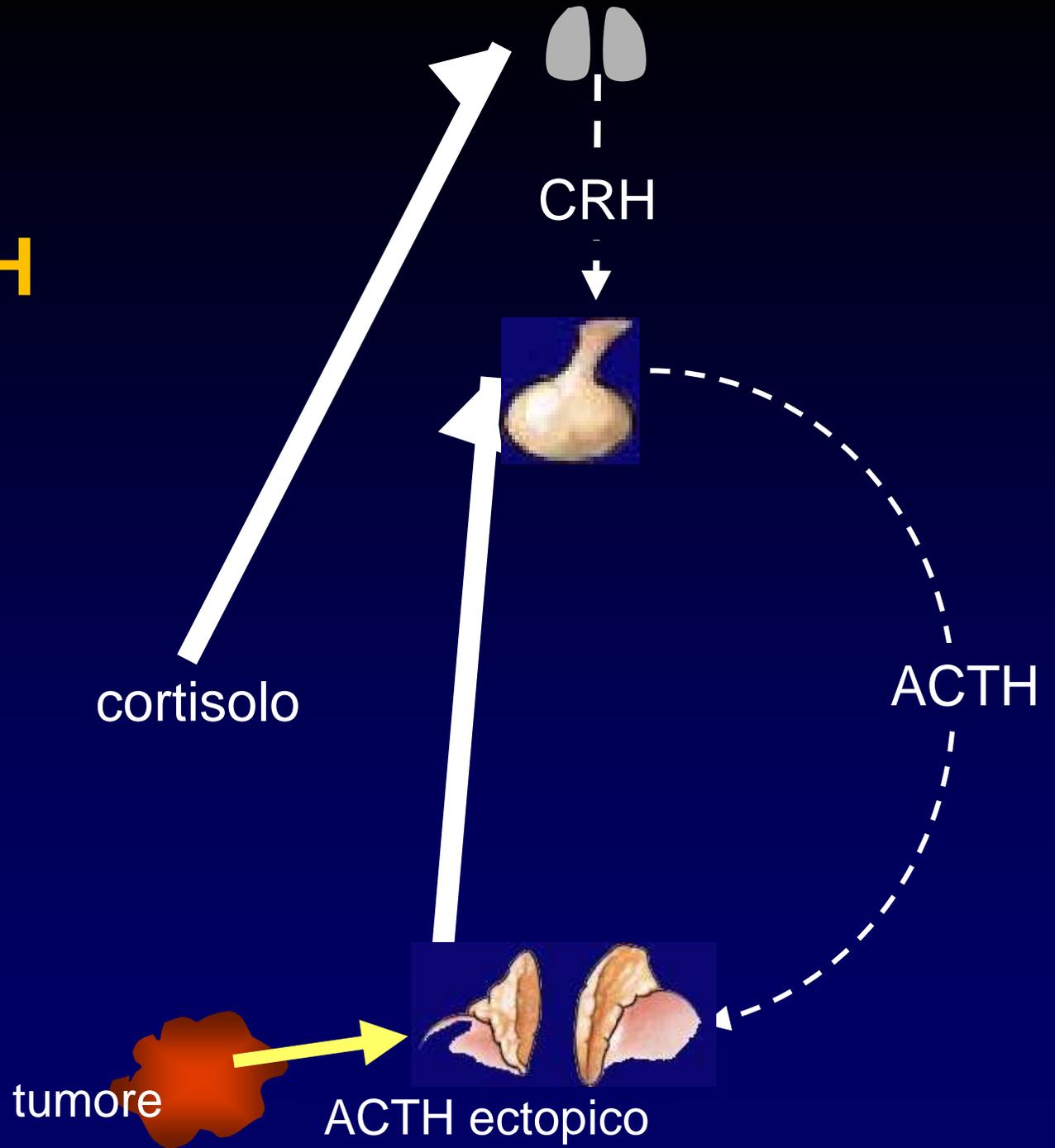
**Normale-aumentata
risposta
al CRH
nell'adenoma
ipofisario ACTH-
secernente**



Esagerata risposta al metopirone nell'adenoma ipofisario ACTH- secernente

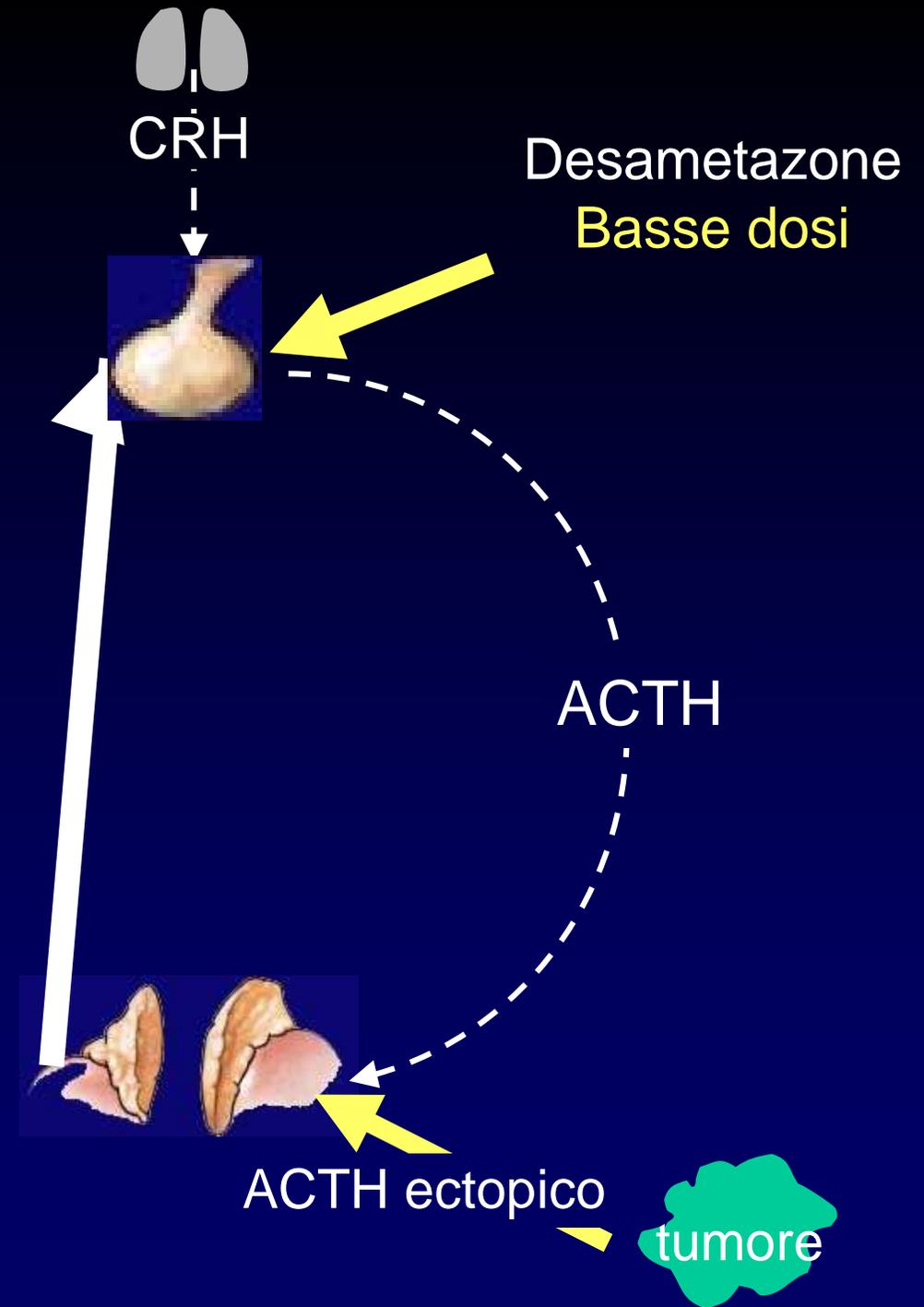


Neoplasia extra-ipofisaria secernente ACTH



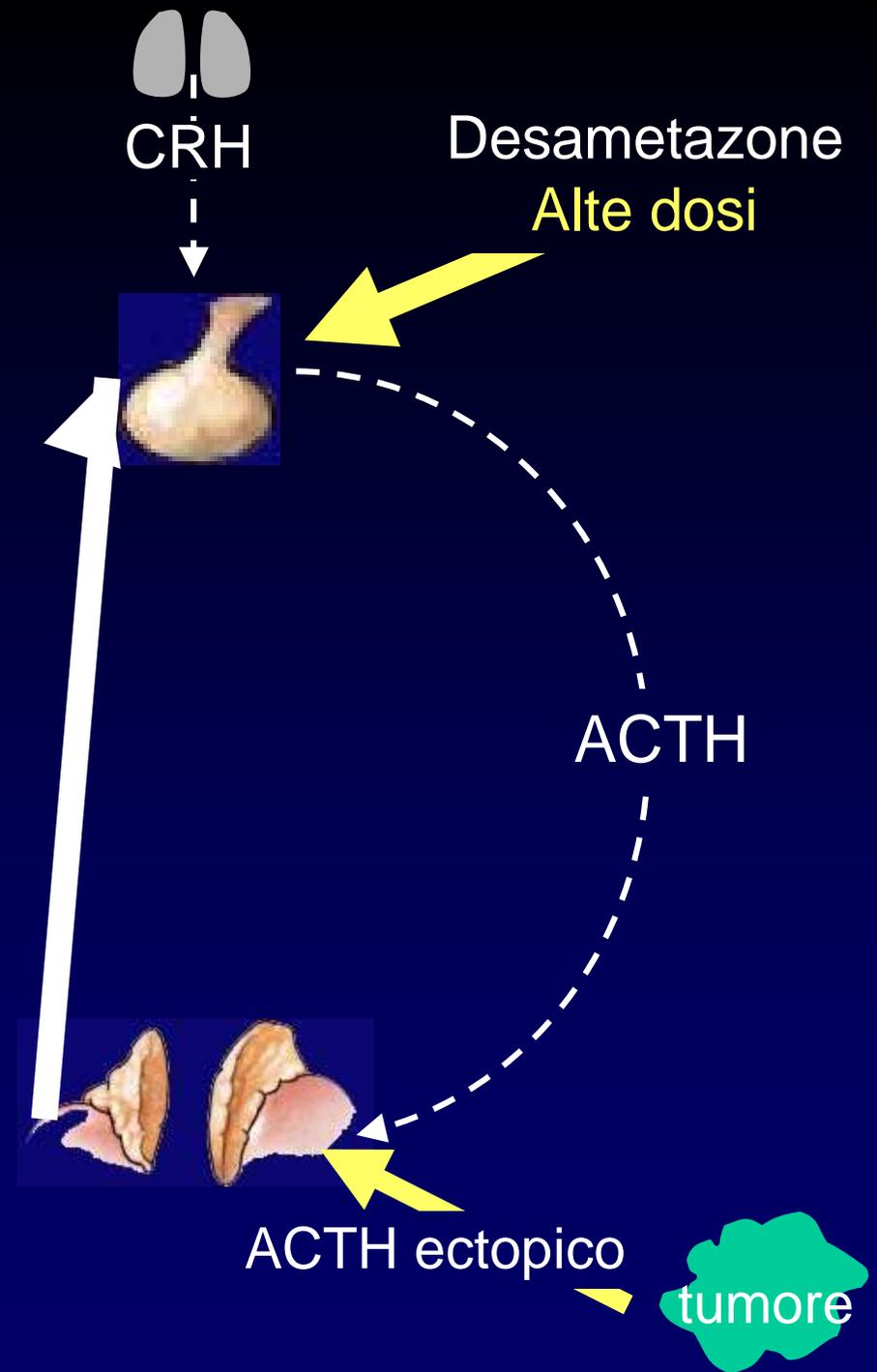
**Mancata risposta
al desametazone
a basse dosi
nel tumore
extra-ipofisario
ACTH-secernente**

cortisolo

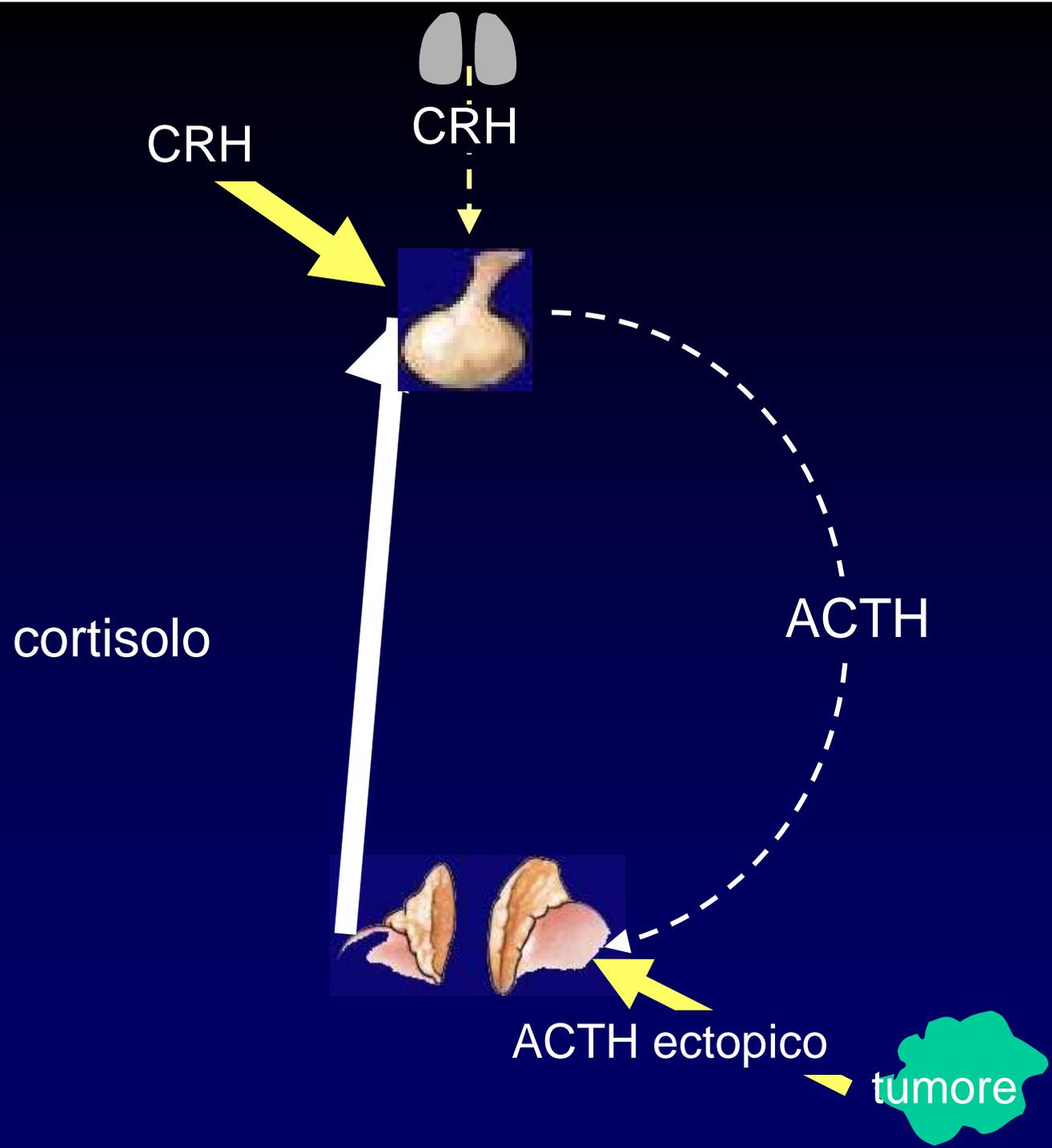


**Mancata
risposta al
desametazone
ad alte dosi
nel tumore
extra-ipofisario
ACTH-
secernente**

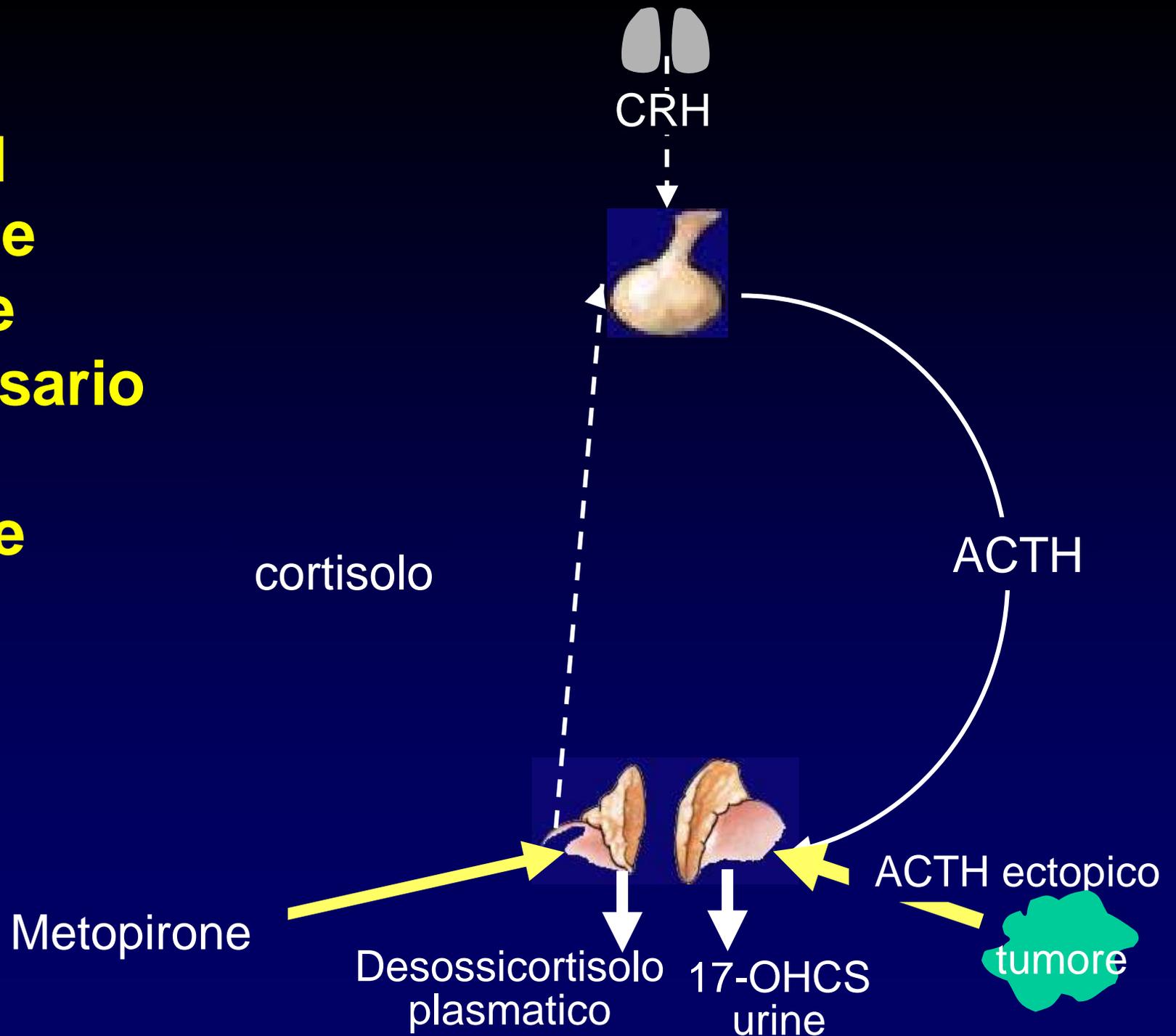
cortisolo



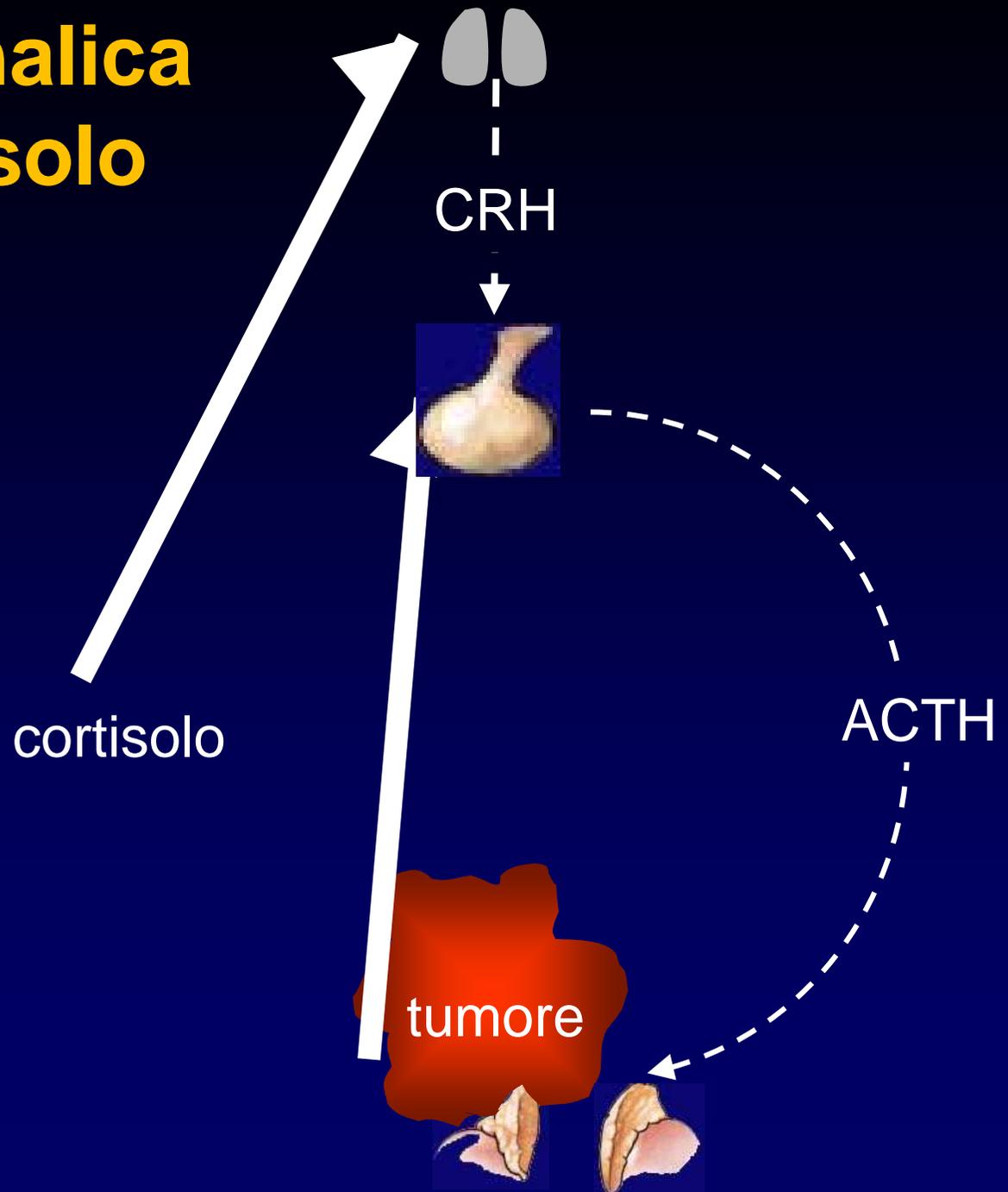
**Mancata
risposta al
CRH
nel tumore
extra-
ipofisario
ACTH-
secernente**



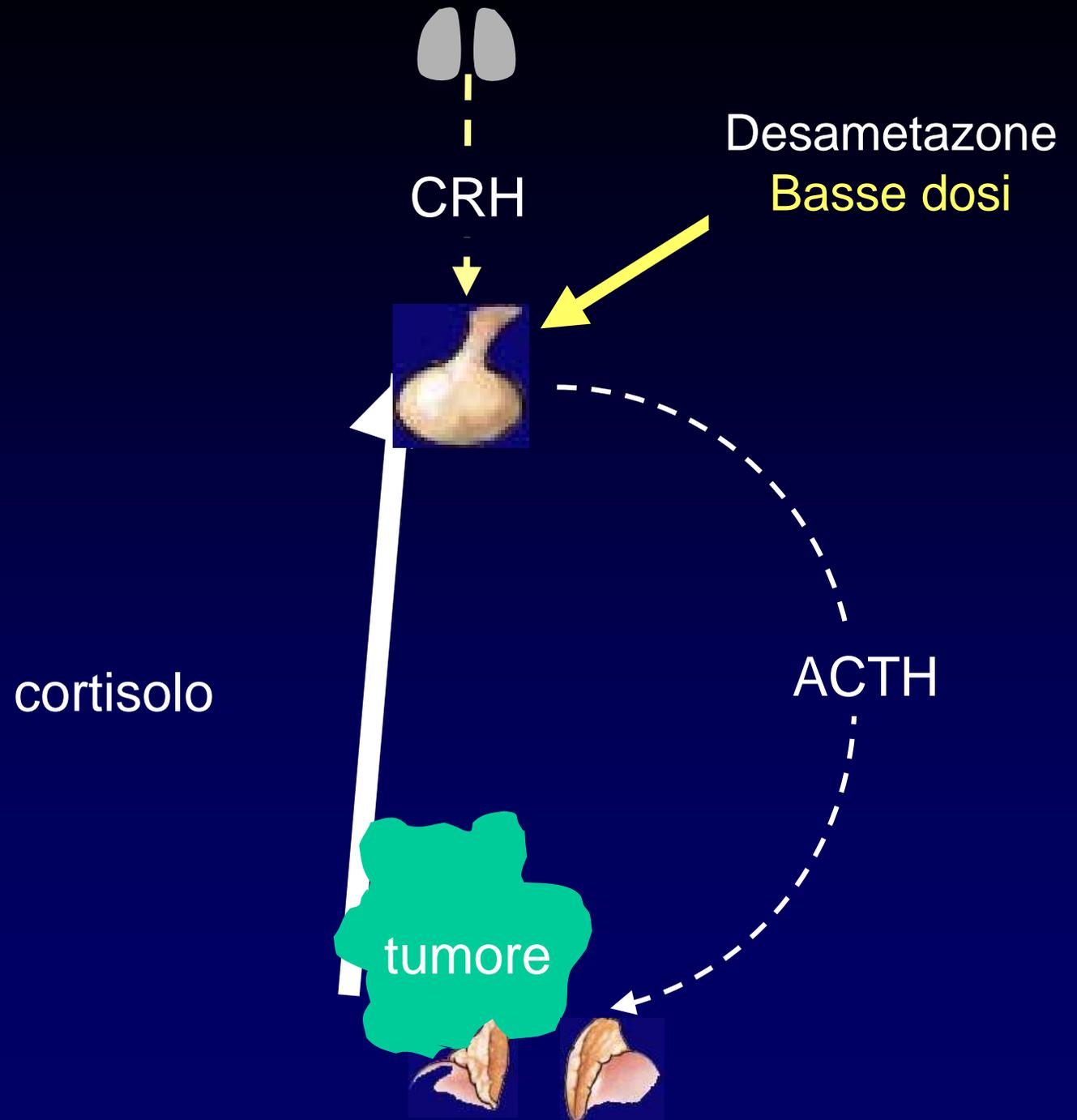
**Normale
risposta al
metopirone
nel tumore
extra-ipofisario
ACTH-
secernente**



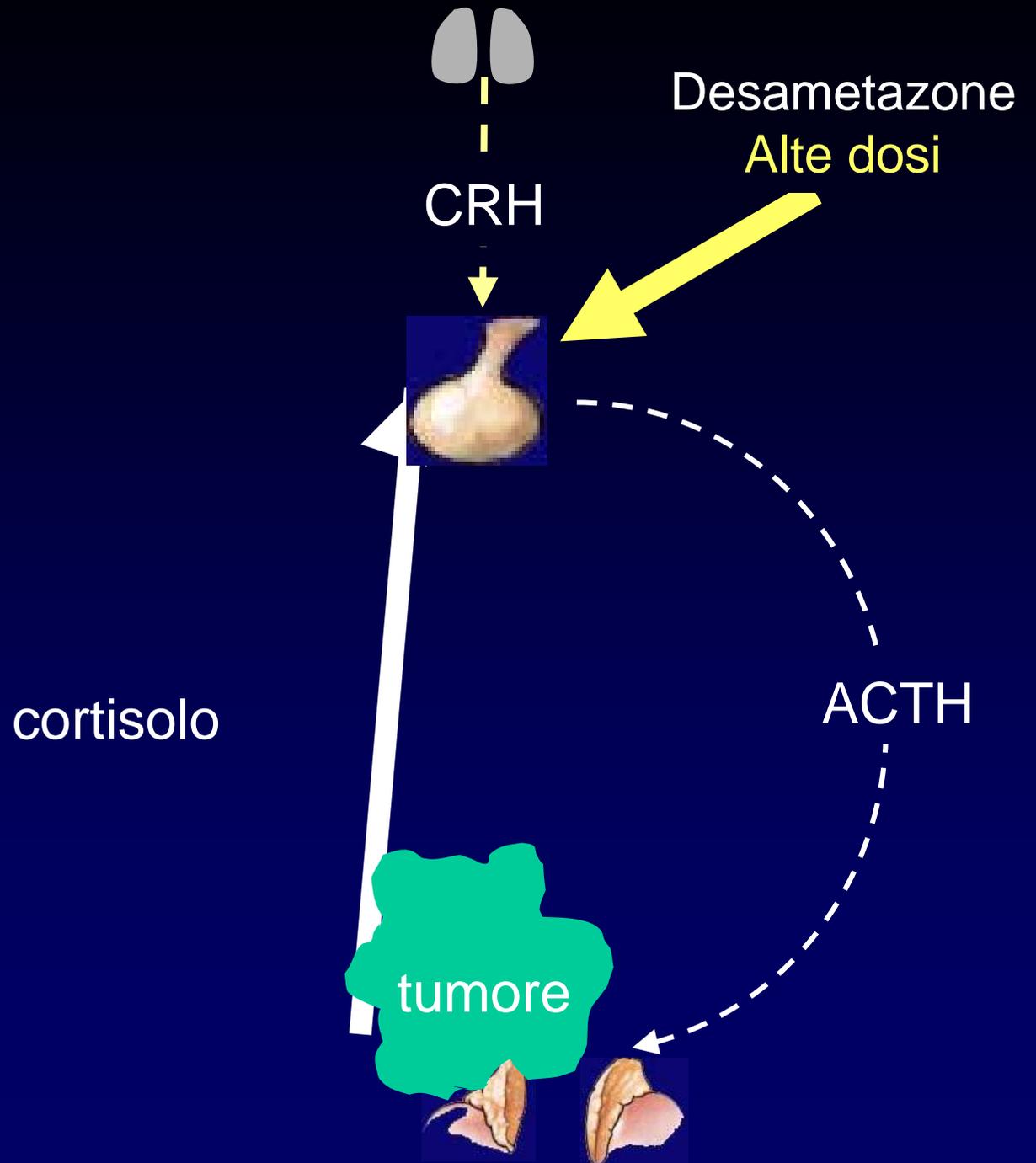
Neoplasia surrenalica secernente cortisolo



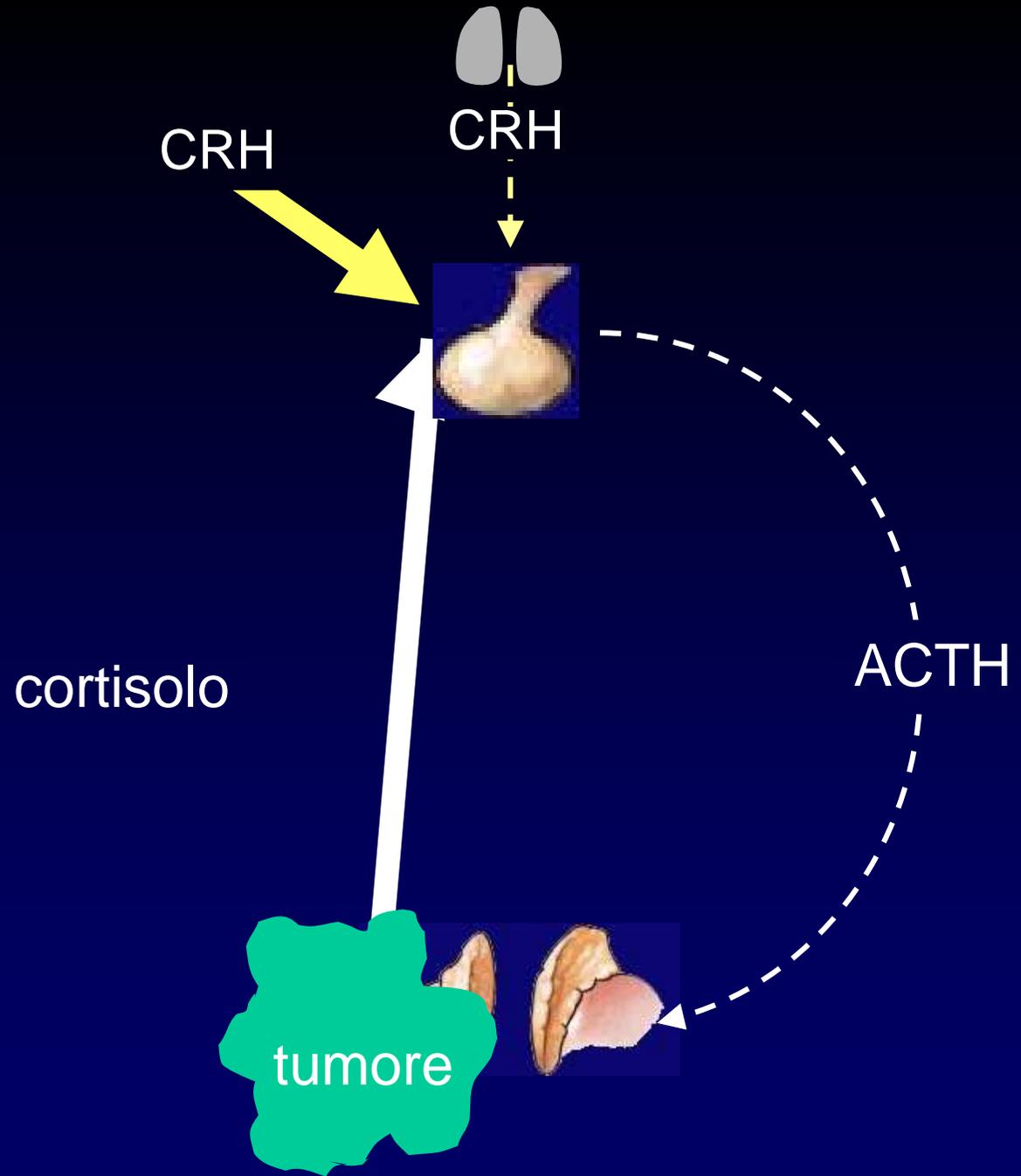
**Mancata
risposta al
desametazone
a basse dosi
nel tumore
surrenalico**



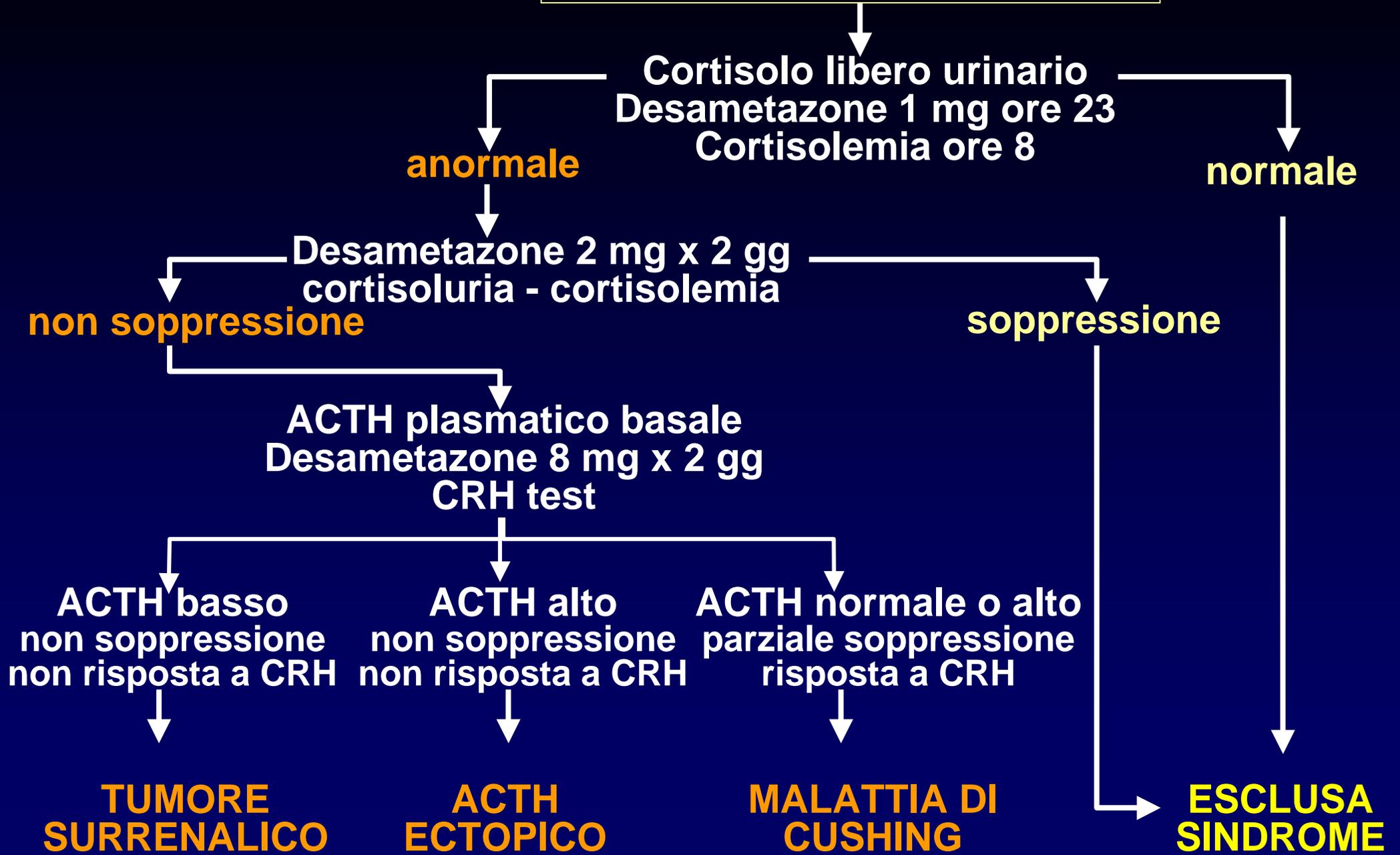
**Mancata
risposta al
desametazone
ad alte dosi
nel tumore
surrenalico**



Mancata risposta al CRH nel tumore surrenalico



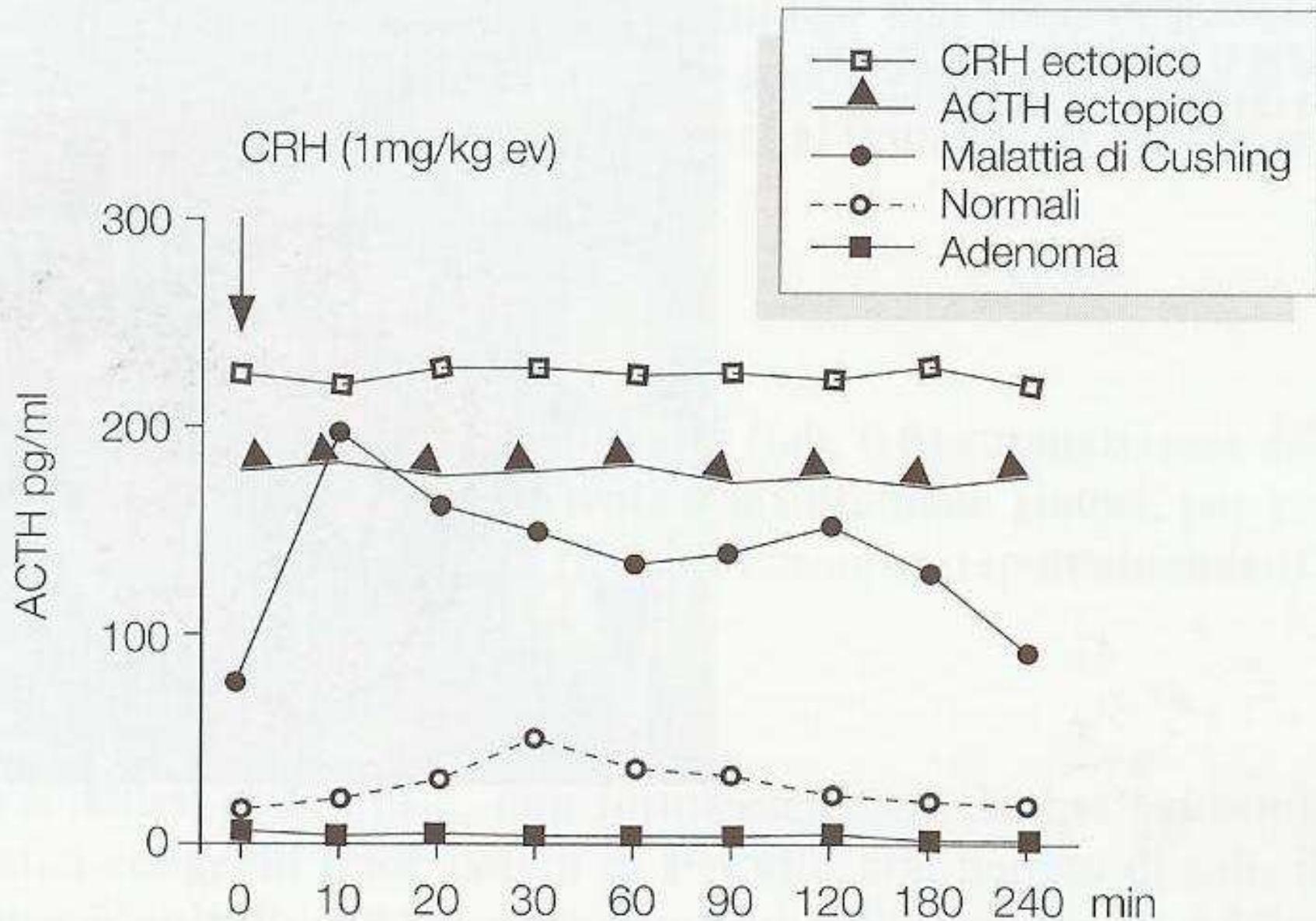
Sospetta sindrome di Cushing



Variazioni della cortisolemia e/o cortisoloria nella esplorazione funzionale della s. di Cushing

	Soggetto Normale	Pseudo Cushing	Adenoma ipofisario	ACTH ectopico	Adenoma surrenalico
Test Nugent (cortisolemia)	↓	↓	Non risposta	Non risposta	Non risposta
Test Liddle basse dosi (cortisolemia/uria)	↓	↓	Non risposta	Non risposta	Non risposta
Test Liddle alte dosi (cortisolemia/uria)	↓	↓	↓	Non risposta	Non risposta
CRH test (ACTH, cortisolemia)	↑	↑	↑ ↑	Non risposta	Non risposta
Metopirone (11-desossicortisolo)	↑	↑	↑	Non risposta	Non risposta

CRH test nelle varie condizioni di ipercortisolismo



Forme ACTH-dipendenti

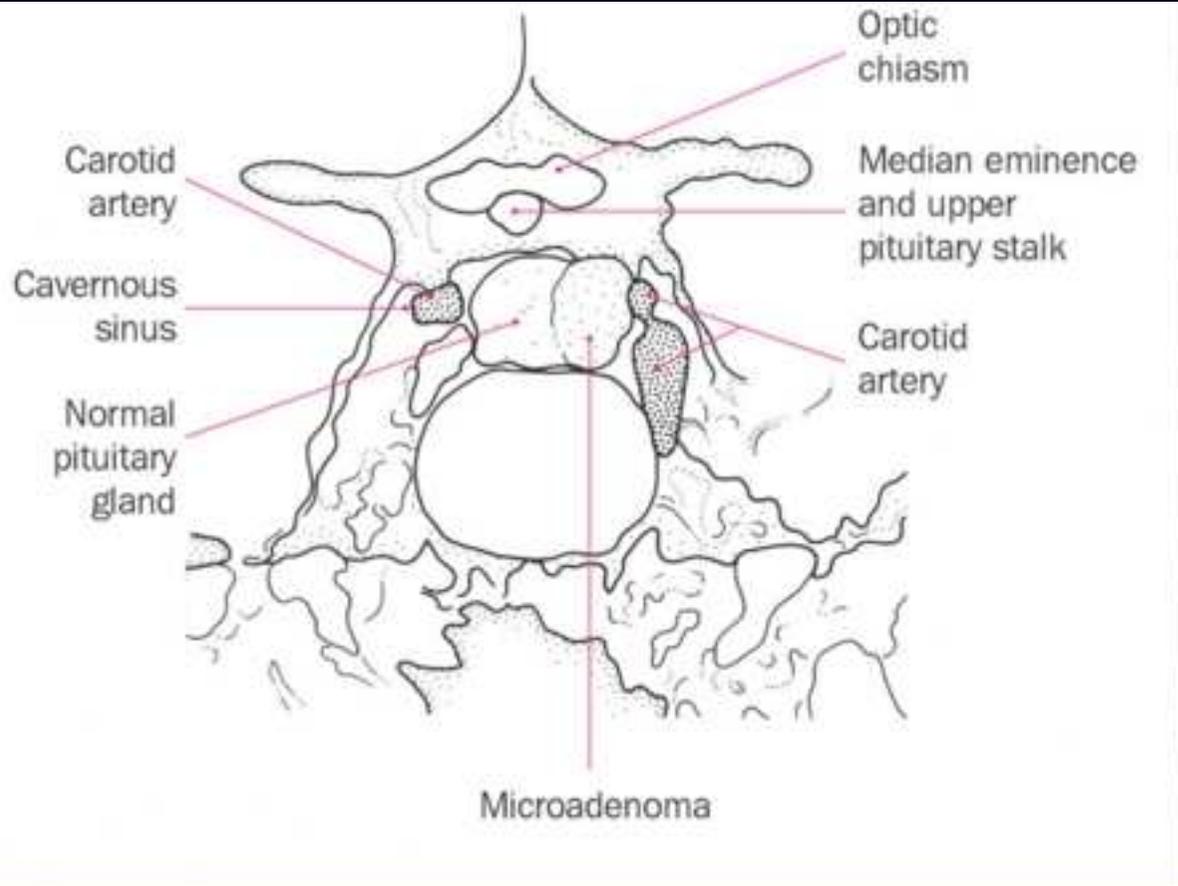
Diagnosi di sede

Eutopici

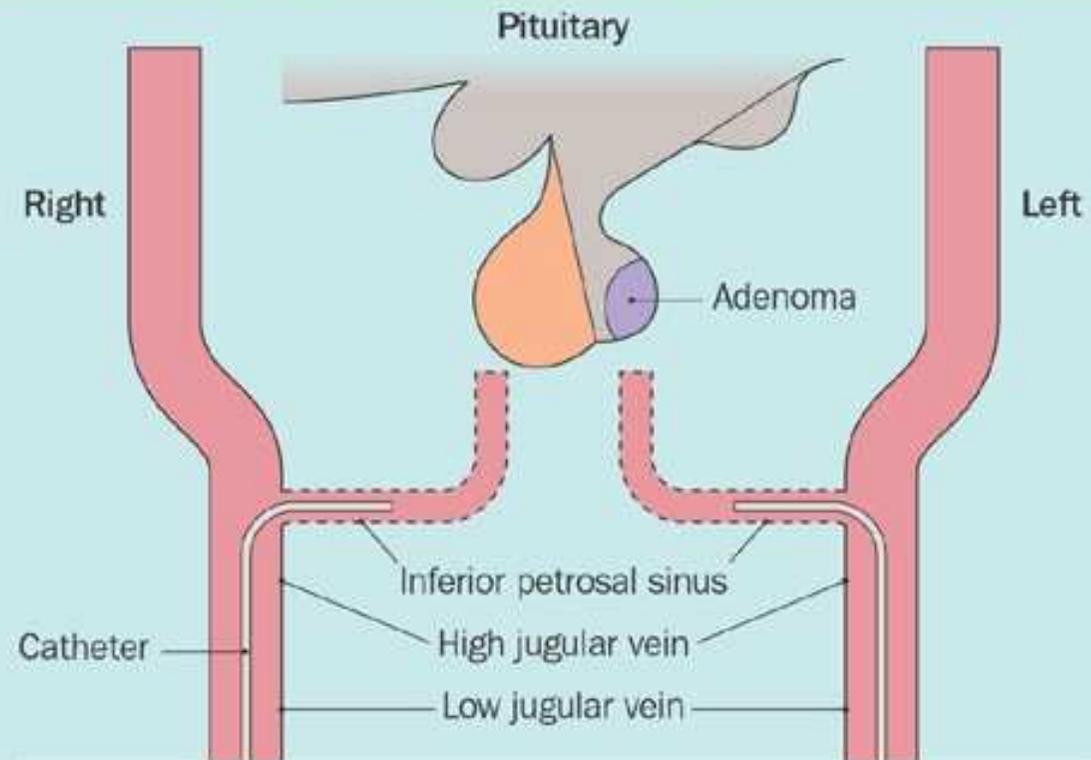
- RMN ipofisi
- Cateterismo venoso selettivo

Ectopici

- TAC addome e torace
- Cateterismo venoso selettivo
- Scintigrafia con octreotide
(nelle forme che esprimono recettori per la somatostatina)



Simultaneous bilateral inferior petrosal sinus and peripheral vein sampling for ACTH



	Plasma ACTH (ng/L)		
	0min	5min	10min
Left inferior petrosal sinus	14	477	280
Right inferior petrosal sinus	16	23	28
Simultaneous peripheral vein	17	19	25

Forme ACTH-indipendenti

Diagnosi di sede

- TAC o RMN addome
- Scintigrafia surrenalica
(con desametazone)
- Cateterismo venoso selettivo



**Comprehensive Clinical Endocrinology 3e: edited by Besser & Thorner
Elsevier Science Ltd**

