# **IPERCORTISOLISMO**

L'ipercortisolismo è una problematica abbastanza frequente, soprattutto per quel che riguarda la componente esogena, quindi l'assunzione di glucocorticoidi. Verrà poi trattata la patologia endogena e come le manifestazioni cliniche dell'una e dell'altra condizione, dunque esogena ed endogena, non differiscono particolarmente. In realtà talvolta la forma legata ai glucocorticoidi esogeni, dovuto ad una somministrazione cronica di cortisonici, produce un quadro sintomatologico più severo.

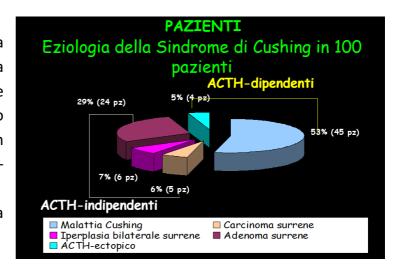
La produzione di glucocorticoidi avviene a livello della corteccia surrenalica, dunque è sotto il controllo dell'ACTH, tant'è che quando si parla di asse ipotalamo-ipofisi-surrene si intende generalmente il rapporto tra ACTH e cortisolemia. L'ipercortisolismo endogeno, che è quindi una condizione patologica causata da un eccesso di glucocorticoidi prodotti dalla corticale del surrene, si divide in due forme:

## 1. ACTH-dipendente

### 2. ACTH-indipendente

La prima forma è legata, come fa intendere il nome, ad una ipersecrezione di ACTH: tutte le forme centrali (le più frequenti) sono parte di questa categoria, in particolar modo gli adenomi ACTH-secernenti.

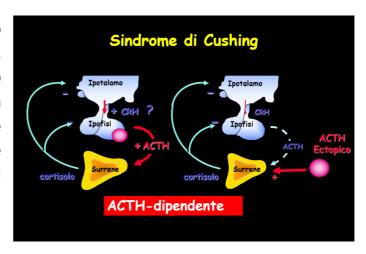
Questo tipo di adenomi dà luogo alla cosiddetta malattia di Cushing.

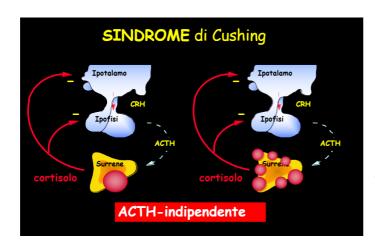


Un'altra forma severissima dipendente dall'ACTH è quella da ACTH ectopico. Questa è una manifestazione paraneoplastica, infatti, moltissimi tumori (melanomi, timomi e microcitomi polmonari fra i più frequenti) possono dare una secrezione ormonale. Ciò si verifica quando le cellule tumorali acquisiscono la capacità di produrre e di secernere ACTH, il quale raggiunge delle concentrazioni molto alte in circolo, dando come conseguenza sintomatologica una sindrome di Cushing caratterizzata da un esordio acuto e spiccata severità. Queste sono dunque le forme ACTH-dipendenti: quelle centrali e quella da ormone ectopico.

Nel secondo caso l'ipercortisolismo endogeno è svincolato dall'ACTH, infatti la patologia parte direttamente dalla corteccia surrenalica, dove c'è un'ipersecrezione di glucocorticoidi. Alla base di questa patologia ci sono tipicamente **adenomi**, **carcinomi** e **iperplasie surrenaliche** che sono spesso bilaterali. In tutte queste condizioni l'ACTH è soppresso dal feedback negativo proprio perché la patologia origina dal surrene. Viceversa nelle forme ACTH-dipendenti l'ormone risulta normale, più frequentemente aumentato o molto aumentato nel caso della produzione ectopica.

La prof commenta questa slide dove sono riportate le due forme ACTH-dipendenti, dunque quelle centrali (molto spesso adenoma dell'ipofisi anteriore) e quella da ormone ectopico. Ovviamente il surrene non "sente la differenza" e iperproduce glucocorticoidi in risposta all'ACTH aumentato.





Nelle forme indipendenti da ACTH può esserci un adenoma, ma anche un carcinoma (come nel caso clinico che la prof presenterà al termine della lezione) o un'iperplasia dove si ha un aumento bilaterale delle dimensioni della ghiandola con o senza formazioni nodulari.

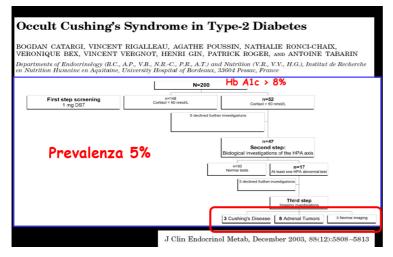
Ad ogni modo avremo sempre aumento dei glucocorticoidi e conseguente soppressione dell'ACTH, il quale risulta indosabile nella diagnostica di laboratorio.

# Quadro clinico

Come visto la scorsa lezione (per spiegare cosa comporti un loro difetto nell'Addison), le principali funzioni dei glucocorticoidi sono:

- 1. **stimolare la glicogenosintesi** a livello epatico
- 2. **iperglicemizzante** poiché inibisce la captazione di glucosio a livello muscolare.
- 3. **stimolare la proteolisi** a livello muscolare, testimoniata dall'assottigliamento degli arti
- 4. **stimolare la lipolisi** a livello del tessuto adiposo con conseguente liberazione di acidi grassi in circolo
- 5. **stimolare la differenziazione degli adipociti** a livello sottocutaneo e soprattutto viscerale dove l'espressione dei recettori dei glucocorticoidi è molto spiccata; a livello dell'adipe viscerale è inoltre riccamente presente l'enzima 11β-idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1 (11beta-HSD 1), il quale converte localmente il cortisone (precursore) in cortisolo, ossia la forma attiva
- 6. sensibilizzare la muscolatura liscia agli agenti vasopressori (catecolamine e angiotensina II prevalentemente), aumentare la sintesi di angiotensinogeno e ridurre la dilatazione mediata dal NO
- 7. aumentare la ritenzione di Na+ e favorire l'escrezione di K+ a livello renale
- 8. regolare i fattori della coagulazione
- 9. **stimolare il riassorbimento osseo** attivando gli osteoclasti e inibendo gli osteoblasti (osteopenia fino all'osteoporosi), **riduce l'assorbimento intestinale di Ca2+ e ne favorisce l'escrezione a livello renale** (ipercalciuria e aumentato rischio di calcolosi)
- 10. ridurre la secrezione di LH e FSH
- 11. regolare vari centri nervosi

Dunque, in presenza di un eccesso di cortisolemia, il soggetto tende a sviluppare resistenza insulinica, la quale progredisce verso l'intolleranza glucidica e infine verso il diabete. Presenterà inoltre la tipica obesità addomino-viscerale, associata ad assottigliamento degli arti, a causa dello stimolo al deposito viscerale di lipidi e della contestuale proteolisi che comporta la perdita di massa muscolare specialmente a livello di gambe e braccia. La liberazione di acidi grassi liberi (FFA) legata alla lipolisi provoca anche la dislipidemia: il paziente avrà dunque ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e riduzione del colesterolo HDL, con un quadro laboratoristico analogo a quello della sindrome metabolica.



Essendo il Cushing una causa di diabete di tipo 2 dovuto proprio all'insulino-resistenza e all'effetto iperglicemizzante dei glucocorticoidi, ci sono stati alcuni studi di popolazione in cui si è valutata la prevalenza di Cushing nella popolazione dei diabetici.

Nello specifico, selezionando i diabetici con scarso controllo della patologia, 5 pazienti su 100 erano affetti da Cushing. Perciò anche gli internisti ed i medici di medicina generale dovrebbero pensare ad un Cushing in presenza del quadro sopra descritto, specialmente se accompagnato da altri segni e sintomi più specifici che verranno trattati in seguito.

In questi casi andrebbe fatto un controllo di cortisolemia e ACTH perché non va curato solo il diabete, ma anche il Cushing, anzi talvolta essendo il Cushing la causa principale di diabete, una volta trattato quello anche il diabete va incontro a regressione parziale o addirittura totale.

### **Cortisolo**

- a livello epatico favorisce l'accumulo di glicogeno (+ glicogeno-sintasi, glicogeno fosforilasi)
- a livello epatico aumenta la liberazione di glucosio (+ glucosio-6-fosfatasi e fosfoenolpiruvato-carbossichinasi)
- a livello muscolare inibisce l'uptake di glucosio; stimola la proteolisi
- a livello del tessuto adiposo stimola la lipolisi con aumento degli acidi grassi liberi in circolo
- a livello del tessuto adiposo stimola la differenziazione degli adipociti e la deposizione viscerale (aumentata espressione di GR e  $11\beta HSD$  tipo 1)
  - → obesità viscerale, dislipidemia
  - → insulino-resistenza, diabete mellito

### • a livello della muscolatura liscia vasale

- 1. aumenta la sensibilità agli agenti vasopressori (catecolamine e angiotensina II)
- 2. diminuisce la dilatazione NO-mediata
- stimola la sintesi di angiotensinogeno
- a livello renale grazie all'azione della 11β-HSD tipo 2 aumenta la ritenzione di sodio e la perdita di potassio
- aumenta la portata cardiaca
- → ipopotassiemia, ipertrofia cardiaca, ipertensione arteriosa



Sulla muscolatura liscia il cortisolo aumenta la sensibilità agli agenti vasopressori (angiotensina II, catecolamine) e aumenta la sintesi di angiotensinogeno, dunque ha un effetto ipertensivante. Spesso infatti i soggetti con Cushing sono ipertesi e possono avere complicanze di tipo cardiovascolare.

Altro aspetto importante da analizzare soprattutto nei casi di ipercortisolismo grave (spesso nei casi di Cushing iatrogeno o di ACTH ectopico) è l'ipokaliemia. Dunque qualora un paziente con Cushing presenti anche una ipokaliemia è sempre bene valutare dapprima l'assunzione di glucocorticoidi esogeni e secondariamente la presenza di tumori secernenti ACTH. Infatti questo segno laboratoristico si

riscontra molto raramente nelle altre forme di ipercortisolismo: mai in quelle centrali e quasi mai nelle forme ACTH-indipendenti ad origine surrenalica. Breve excursus sulle terapia con corticosteroidi: in genere i cortisonici assunti a scopo terapeutico hanno la caratteristica di essere più potenti rispetto a quelli endogeni sull'azione glucocorticoide, ma anche mineralcorticoide talvolta, in parte poiché sono legati meno dalla CBG (globulina legante i corticosteroidi), dunque sono più attivi. Inoltre hanno una emivita più lunga perché vengono metabolizzati più lentamente. Per questo motivo un paziente con ipercortisolismo iatrogeno ha in genere una sintomatologia più severa e può presentare ipopotassiemia.

Data l'azione del cortisolo sui fattori della coagulazione (aumento di fattore VIII, vWF e fibrinogeno), l'ipercortisolismo può essere causa di eventi tromboembolici: TVP, embolie polmonari, etc. Dunque in presenza di un paziente che ha avuto episodi trombotici senza fattori di rischio particolari, è sempre necessario mettere anche l'ipercortisolismo in diagnosi differenziale.

Per via degli effetti del cortisolo su LH e FSH, la donna ipercortisolemica spesso non mestrua o riduce drasticamente la sua ciclicità mestruale a causa di un ipogonadismo ipogonadotropo quindi centrale, mentre l'uomo ha manifestazioni da ipogonadismo quali disfunzione erettile e riduzione della libido. Uno studio dell'asse gonadico (LH/FSH-estradiolo nella donna e LH/FSH-testosterone nell'uomo) può aiutare nella diagnosi: se già il cortisolo risulta aumentato e la clinica gonadica è alterata, un ipogonadismo centrale supporta la diagnosi di ipercortisolismo.

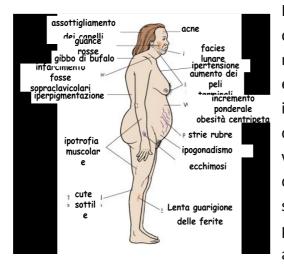
Bisogna però ricordare che la corteccia surrenalica produce anche androgeni, in particolare DHEA e DHEAS, i quali sono deboli, ma si attivano in testosterone. Dunque se in caso di ipercortisolismo ACTH-indipendente da lesione surrenalica prevale la secrezione androgenica, posso avere sempre amenorrea, ma a causa dell'iperandrogenismo e non della riduzione di gonadotropine. Essenzialmente non avrò ipogonadismo da inibizione della secrezione di LH ed FSH, bensì un iperandrogenismo. La donna può infatti presentare Cushing anche con manifestazioni iperandrogeniche quali acne e irsutismo, oltre ovviamente all'irregolarità mestruale.

- il **sistema nervoso centrale** è ricco di recettori per il cortisolo; in particolare a livello dell'ippocampo, del setto e dell'amigdala che sono riconosciuti essere i centri del comportamento, dell'umore, dell'apprendimento e della memoria
- ↓ della concentrazione↓ della memoriainsonnia
- → labilità emotiva
- → irritabilità
- → depressione



Una delle manifestazioni principali dell'ipercortisolemia è l'alterazione dell'umore, ad esempio una forma di insonnia molto severa ad insorgenza improvvisa e resistente alle terapie oppure una depressione con riduzione della memoria. Si tratta di situazioni che il paziente riferisce come estremamente debilitanti ed inficianti la qualità della vita.

La prof riporta dei casi clinici recenti: un ragazzo molto giovane (studente universitario) che ha un Cushing iatrogeno da abuso di glucocorticoidi per una serie di patologie autoimmunitarie e un signore più anziano la cui patologia si è presentata come insonnia grave, inizialmente sottovalutata. Il Cushing del ragazzo ha invece esordito come problema psichiatrico, più precisamente sotto forma di allucinazioni e depressione grave.



L'ipercortisolismo dà assottigliamento degli annessi, dunque il paziente con Cushing sviluppa una cute molto sottile con una predisposizione a sviluppare ecchimosi in seguito a traumi anche lievi (da ricercare in anamnesi). Inoltre, sempre per effetto del cortisolo, l'accumulo di lipidi si verifica sì a livello viscerale, ma anche a livello del volto e della nuca: per questo motivo in tutti i pazienti si guarda una foto scattata tempo prima per valutare la facies (che col progredire della malattia assume il cosiddetto aspetto lunaris) e poi il gibbo di bufalo e l'obesità

addomino-viscerale. A completare l'habitus tipico si avranno il dimagrimento degli arti provocato dalla proteolisi e le strie rubre formatesi a causa dell'assottigliamento della cute. Queste sono delle striature che per l'appunto assumono una colorazione rossastra e che si

localizzano principalmente sul dorso e sui fianchi, ma anche in altre sedi come la zona mammaria peri-ascellare. Non tutti i pazienti sviluppano un quadro completo, in genere però gibbo, facies e obesità addominale sono caratteristiche presenti quasi sempre, così come le strie. Poi si possono avere ipertensione, ipogonadismo, osteoporosi etc.

# Segni generali:

- Obesità centripeta: accumulo di grasso al tronco con arti relativamente sottili
- Facies lunare: volto rotondo e pieno
- Gibbo di bufalo: accumulo di grasso alla base del collo
- Incremento ponderale

### Cute e annessi:

- Cute sottile
- **Strie rubre** (rossastre e larghe)
- Ecchimosi frequenti
- Lenta guarigione delle ferite
- Acne
- **Iperpigmentazione** (in forme ACTH-dipendenti)
- Aumento dei peli terminali (irsutismo nelle donne)

### Muscoli e osso:

- **Ipotrofia muscolare**, in particolare prossimale
- Osteoporosi (non visibile ma frequentemente presente)

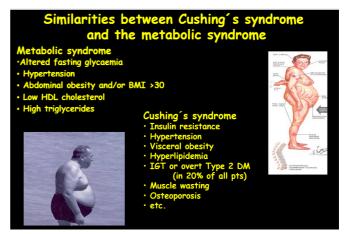
### Altro:

- Assottigliamento dei capelli
- Guance rosse
- Infarcimento delle fosse sopraclaveari
- Ipogonadismo
- Ipertensione arteriosa

Questi segni riflettono gli effetti sistemici dell'ipercortisolismo su metabolismo, cute, muscoli, sistema cardiovascolare e riproduttivo.

### **Cushing e Obesità**

Anche l'obesità senza Cushing può dare ipercortisolismo: in questo caso però non troveremo il cortisolo in eccesso in circolo (questo per via dell'abbondante espressione dell'11beta-HSD 1 a livello del tessuto adiposo), ma a volte anche nell'obeso con sindrome metabolica si possono trovare strie rubre, facies lunaris e gibbo.



Quindi per fare diagnosi certa di Cushing è fondamentale il **supporto biochimico** che analizzeremo in seguito: questo ci consente di discriminare un Cushing vero e proprio da una sindrome metabolica che causa ipercortisolismo locale. Infatti la diagnosi differenziale non si può fare con la sola clinica.

### **Cushing e PCOS**

Una peculiarità del Cushing è che può condurre il paziente a vari specialisti: internista, pediatra, cardiologo per l'ipertensione, diabetologo, dermatologo per strie rubre, irsutismo e alopecia, reumatologo per i dolori muscolari da proteolisi, ginecologo a causa dell'androgenismo, ortopedico per l'osteoporosi, psichiatra, urologo per i calcoli. In genere infatti, il paziente arriva all'endocrinologo dopo che già è stato formulato un sospetto diagnostico.

A volte l'espressione iniziale di un Cushing con iperandrogenismo può essere la **PCOS** (polycystic ovary syndrome): ovviamente non sarà una PCOS "classica", ma avrà un corredo sintomatologico cushingoide.

La prof commenta le foto a lato: questa ragazza era stata ricoverata in malattie infettive in seguito ad un'infezione importante. Questi pazienti infatti, poiché hanno anche una flogosi importante, rispondono in maniera talvolta eccessiva alle infezioni. Sembrava una PCOS: aveva irsutismo, amenorrea ed era obesa, invece la diagnostica di laboratorio ha concluso invece che si trattasse di un Cushing ACTH-indipendente.



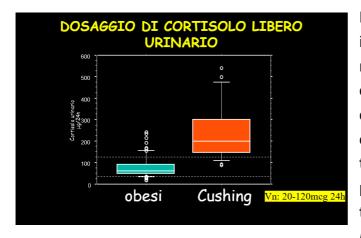
### Laboratorio

Quando abbiamo un sospetto clinico vi sono 3 esami di primo livello che possono essere prescritti da chiunque al fine di confermare o escludere la diagnosi:

- 1. raccolta urine in 24h con dosaggio del **cortisolo libero urinario** (urinary free cortisol)
- 2. dosaggio cortisolo salivare serale (si fa fare una raccolta autonoma al paziente in genere tra le 22 e le 23 di sera, cioè quando il cortisolo tende fisiologicamente a ridursi; il paziente dovrà poi conservare il campione in frigorifero in un'apposita provetta)
- 3. **test di soppressione al desametasone** (2 compresse di decadron da0.5mg Oprima di andare a letto e dosaggio della cortisolemia su prelievo ematico raccolto la mattina seguente: valuta la risposta dell'asse al desametasone; fisiologicamente il cortisolo dovrebbe ridursi notevolmente)

Da linee guida questi 3 esami si equivalgono, quindi ogni medico può scegliere quali prescrivere a seconda di vari aspetti, quali ad esempio la compliance del paziente. Per porre diagnosi certa servono 2 conferme diagnostiche, dunque la positività due volte allo stesso esame o una volta con due esami differenti.

### Cortisolo libero urinario nelle 24h



Il termine libero fa riferimento al fatto che il cortisolo nelle urine è filtrato, dunque non è legato alle proteine di trasporto come la **CBG**: dosiamo quindi il cortisolo circolante e l'esposizione del paziente alla cortisolemia nelle 24 ore precedenti. È un test estremamente sensibile e specifico, purché il paziente raccolga veramente tutte le urine, infatti è una rottura pazzesca. Al paziente è fornita una specie

di *tanica* nella quale vanno riversate tutte le urine prodotte nell'arco della giornata: ciò comporta che questa vada sempre portata con sé e tenuta al fresco. Ovviamente viene più facile con i ricoverati, ma comunque il paziente deve essere molto compliante. Basta che il paziente dimentichi anche solo qualche volta di urinare nell'apposito recipiente perché vi sia una sottostima del cortisolo, viceversa, se l'esame è fatto bene, la capacità diagnostica nel distinguere ad esempio l'obesità dal Cushing è molto alta. In genere si considera aumentato un valore sopra i 120 µg di cortisolo libero urinario nelle 24 ore.

### Cortisolo salivare

È un test molto apprezzato in ambito endocrinologico per vari motivi:

- in primis la saliva è una matrice libera, dunque lascia passare solo l'ormone libero e non quello legato alle proteine di trasporto,
- inoltre il paziente è autonomo nel raccoglierla.
   Il paziente deve mettere in bocca e imbibire di saliva un

# V Riflette i livelli di cortisolo urinario (libero) V Sensibilità e Specificità elevate V Semplice esecuzione Ripetibile Non invasivo Eseguibile a domicilio Utile nella diagnosi differenziale con obesità

apposito stantuffetto che deve poi essere rimesso nella provetta e conservato in frigorifero fino al giorno seguente. Si è scelta la raccolta serale perché è il momento in cui il cortisolo decresce fisiologicamente: infatti andando a vedere il bioritmo delle malattie da ipercortisolismo, il massimo della differenziazione tra normalità e patologia la avrò proprio in corrispondenza di questa deflessione. Viceversa al mattino (quando fisiologicamente si ha il picco cortisolemico) sia il soggetto sano, sia il soggetto con Cushing hanno valori aumentati di cortisolemia, benché il secondo abbia ovviamente valori più alti. Il cut-off è di 2 ng/mL: fisiologicamente il soggetto normale la sera registra valori di cortisolo salivare al di sotto dei 2 ng/mL, mentre il paziente con ipercortisolismo rimane al di sopra di questa soglia. Un tempo, quando non si aveva la possibilità di usare la saliva, si ricoverava il paziente per dosare il cortisolo plasmatico sempre alle 22-23 della sera.

### Test di soppressione al desametasone

Si fa assumere al paziente **1 mg di desametasone**, dunque due compresse di decadron e il giorno dopo si va a dosare il cortisolo: il soggetto sano avrà l'asse soppresso, dunque il suo cortisolo sarà molto ridotto, mentre il soggetto con ipercortisolismo non riesce a rispondere a questa breve somministrazione. Il soggetto normale, il giorno dopo deve avere il cortisolo sotto 1,8 µg/dL, ovvero 50 nmol/L. Questo esame è estremamente semplice e prescrivibile da qualsiasi medico: il decadron si trova in farmacia e per il paziente il rischio è pressoché pari a zero. Ovviamente se il soggetto sta già assumendo farmaci capaci di alterare il metabolismo del decadron, oppure se ne assume 1 sola compressa il test può risultare falsamente positivo. Ecco perché in genere si sceglie di sottoporre il paziente a due esami diversi e non allo stesso per 2 volte consecutive; in presenza poi di risultati incerti in uno dei due, si può ricorrere al terzo esame così da annullare i limiti di attendibilità di ciascun test.

```
Test di soppressione notturno con 1 mg Dex

Cut-off: <1,8 µg/dl (50 nmol/L)

> Falsi negativi nell'8% delle forme ipofisarie "mild"

- Cut-off "classico": <5 µg/dl (135 nmol/L)

· Falsi negativi nel 18 % delle forme ipofisarie "mild"

Falsi positivi

- Errore nell'assunzione del farmaco

- Aumento delle globuline leganti il cortisolo (estrogeni, gravidanza)

- Alcolismo

- Disturbi psichiatrici (depressione)

- Obesità

- Aumentato metabolismo del cortisolo (anticonvulsivanti)

- Insufficienza renale

- Stress

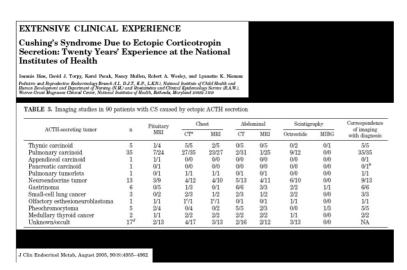
- Errore nella determinazione di laboratorio
```

### Dosaggio dell'ACTH

Il dosaggio dell'ACTH non serve per fare diagnosi di Cushing, bensì per orientarci sulla diagnosi: per distinguere forme ACTH dipendenti ed indipendenti. Le prime infatti avranno valori di ACTH normali o aumentati (estremamente aumentati nel caso dell'ACTH ectopico), mentre nelle seconde l'ACTH risulterà indosabile.

Entrando nella specialistica (non richiesto all'esame): dopo aver fatto diagnosi di Cushing ACTH-indipendente ossia surrenalico, si fa immediatamente TC e risonanza per valutare il surrene. Infatti in questi casi bisogna capire se si tratti di adenoma, carcinoma o iperplasia ai fini della scelta terapeutica (in genere chirurgica). Nelle forme invece dipendenti da ACTH, se non siamo sicuri in merito all'origine dell'ormone (centrale o ectopica), si fa un test al desametasone ad alte dosi, ossia 8 mg. Si somministrano questi 8 mg in un'unica volta, in genere la sera prima di andare a letto per poi misurare il cortisolo la mattina seguente. Le forme ectopiche sono ovviamente svincolate dall'asse, quindi anche a dosaggi massivi di decadron il cortisolo non risponde o risponde parzialmente. Nelle forme centrali viceversa il cortisolo sarà soppresso per oltre il 50% rispetto ai valori basali registrati in precedenza. In tal caso farò una risonanza dell'ipofisi.

Questa è una lista di vari tumori che possono dare come **sindrome paraneoplastica** una secrezione di ACTH ectopico. A farci sospettare l'origine neoplastica dell'ACTH deve essere l'esordio acuto della sintomatologia tipicamente associata al Cushing, la severità dei vari sintomi e soprattutto l'ipokaliemia.



I pazienti con secrezione ectopica di ACTH possono andare incontro più facilmente ad ipokaliemia dovuta ad attività mineralcorticoide dei glucocorticoidi. Il recettore dei mineralcorticoidi espresso a livello renale, infatti, è in grado di legare con uguale affinità sia l'aldosterone che il cortisolo. In condizioni fisiologiche, l'enzima idrossisteroidideidrogenasi tipo 2 catalizza la conversione di cortisolo in cortisone inattivo. Nel severo ipercortisolismo, come accede nelle secrezione ectopica di ACTH, l'attività enzimatica è saturata dall'eccesso di cortisolo.

### **CASO CLINICO I**

Ragazza di 17 anni sempre stata in salute, improvvisamente nel Maggio 2016 inizia ad avere una **stanchezza** che non era da lei, segno di una **patologia acuta**, e **dolori diffusi** che potrebbero essere da rimaneggiamento osseo, proteolisi.



Gli viene dato poco peso poiché si tratta di una sintomatologia estremamente aspecifica, finché ad Ottobre 2016 compare **l'irsutismo** segnale **iperandrogenico** insieme **all'acne** ai quali si aggiunge anche l'**amenorrea**.

Era una ragazza che aveva sempre mestruato regolarmente e non aveva avuto mai problemi di iperandrogenismo. In questo caso le prime analisi che verrebbero in mente di fare sarebbero il dosaggio degli androgeni (LH, FSH, DHEAS) ed un emocromo. In generale si potrebbe pensare ad una patologia acuta che potrebbe anche essere **un'iperprolattinemia**, o un'**alterazione della funzione tiroidea** infatti anche ipo/ipertiroidismo possono dare iperandrogenismo e amenorrea.

Quindi pensiamo all'iperprolattinanemia, a una patologia androgenetica acuta come un tumore ovarico/surrenalico, mentre il medico curante pensa al Cushing, sebbene la pz non avesse nemmeno l'habitus tipico, ed è stato molto bravo.

Il curante le fa fare: un esame dell'ACTH che risulta lievemente aumentato, il cortisolo del mattino (non sarebbe propriamente un parametro per la diagnosi di Cushing, ma non avendo la pz una gran clinica per la patologia può aver senso chiederlo) che alla fine risulta essere alto. Fa il cortisolo urinario nelle ultime 24h e lo trova alto ed infine fa il potassio che è ridotto.

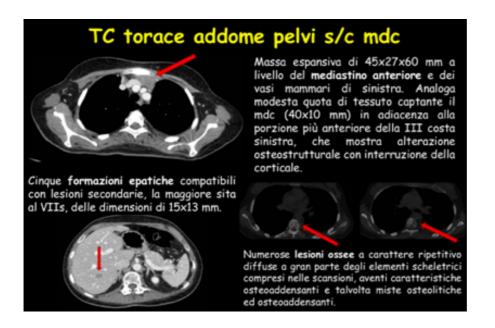


Questi segnali, in particolare l'esordio clinico acuto e l'ipopotassiemia fanno sospetttare un Cushing consseguente ad una patologia grave. (nds neoplasia)

Dall'esame obiettivo si vede come la pz non avesse ancora la clinica tipica del Cushing non avendo né gibbo, né striae rubrae; aveva solamente amenorrea ed iperandrogenismo.

Va in urgenza al reparto di endocrinologia dove vengono ripetuti gli esami, ai quali si aggiunge anche il controllo della prolattinemia, della funzione tiroidea, il DHEAS e androgeni. Osserviamo in particolare l'ACTH alto, gli androgeni alti, anche quelli surrenalici (DHEAS estremamente alto) e inoltre si conferma l'ipokaliemia che è persino peggiorata, pertanto si sospetta subito una forma di Cushing ACTH dipendente da ectopia e facciamo subito il test al Desametasone 8mg e si vede come: mentre il DHEAS, quindi gli androgeni, risponde riducendosi drasticamente, la cortisolemia non risponde per niente. Viene pertanto fatta ipotesi di un Cushing ectopico, e tenendo a mente l'ipokaliemia agiamo in urgenza studiando l'ipofisi che risulta normale.

Facciamo un imaging radiologico dove si riscontra una massa nel mediastino anteriore ed una serie di metastasi derivate da un **carcinoide timico** che (*nds come sindrome paraneoplastica*) dava questa manifestazione di Cushing ectopico.



### **CASO CLINICO II**

Uomo di 56 anni che è arrivato in endocrinologia per un gozzo tiroideo sul quale si sono concentrati i medici; successivamente viene rivalutato poiché presenta un sintomo che è l'**insonnia**, che il medico curante inizialmente attribuisce ad una pollachiuria dato che il pz soffre di ipertofia prostatica oltre che di sindrome metabolica, pertanto quando il pz è andato



ad endocrinologia in visita è stato perché il curante, per escludere la possibilità che l'insonnia fosse dovuta a problemi tiroidei, aveva fatto gli esami della funzionalità tiroidea, nel sospetto di un ipertiroidismo, che tuttavia sono risultati normali. Viene poi anche eseguita un'ecografia tiroidea che ritrova dei noduli che fanno si che il pz debba recarsi ad endocrinologia, dove viene raccolta l'anamnesi, e si è dato per scontato che essendo gli ormoni tiroidei nella norma l'insonnia fosse da attribuire come indicato dal curante alla pollachiuria e pertanto si è proceduto nel prescrivere indicazioni solo per la terapia del gozzo tiroideo.

Successivamente da giugno ad agosto l'insonnia del pz è peggiorata notevolmente e il pz ha iniziato a sviluppare la clinica da **Cushing** per la quale il curante ha richiesto gli esami. Solitamente i curanti in questi casi chiedono ACTH, cortisolo e potassio e notiamo come **l'ACTH fosse soppresso**, il potassio basso che suggerisce una patologia non bellissima (*nds neoplasia*) insieme all'esordio acuto e poi infine la cortisolemia aumentata.



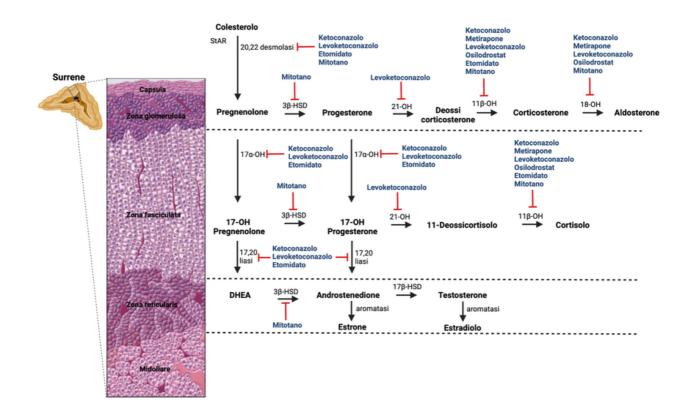


Queste sono le immagini del pz ad Agosto, e si possono notare alcune caratteristiche del pz cushingoide (nds ipotrofia muscolare periferica, gibbo, obesità centrale) che però possono essere anche tranquillamente attribuite al fatto che il pz soffra di sindrome metabolica (mancando le strie rubre e segni di iperandrogenismo). Il suo medico curante è stato molto bravo a capire partendo dall'insonnia che fosse il caso fare un dosaggio del cortisolo.

Gli esami e l'esordio acuto fanno presupporre una forma **ACTH** indipendente di Cushing che ci porta ad eseguire un imaging surrenalico che effettivamente dimostra la presenza di una lesione surrenalica sx che è risultata essere un carcinoma surrenalico a secrezione di glucocorticoidi (rarissimo poiché solitamente sono a secrezione di androgeni e cortisolo).

Il pz è stato operato ed è sotto terapia farmacologica, e ora sta bene. Gli esami mostrano che il potassio è rientrato, il cortisolo pure.





Questa slide mostra una serie di farmaci che possono essere utilizzati nel Cushing di diverse forme: operabili, recidivanti, masse che necessitano di essere ridotte prima dell'operazione. Ci sono tanti farmaci che bloccano o riducono le varie vie biosintesi che e i vari enzimi che portano alla sintesi del cortisolo.

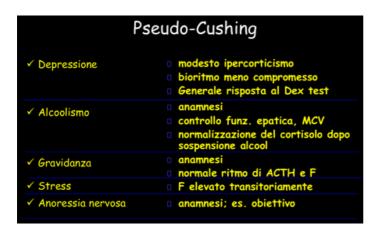
Nel caso del nostro pz sta seguendo la terapia con **Mitotano** che è l'unico farmaco che va ad agire su varie tappe enzimatiche biosintetiche del cortisolo e pertanto è l'unico farmaco che ha dimostrato di essere in grado di ridurre o controllare le masse surrenaliche e i carcinomi e addirittura di controllare la neocrescita e/o la recidiva. Il pz fa anche **Metirapone** e un nuovo farmaco l'**Osilodrostat** che sono farmaci bloccanti due enzimi (*nds 18-OH e 11beta-OH*) per il controllo dell'ipercortisolemia.

Logicamente questo pz aveva già un interessamento linfonodale e pertanto sta venendo monitorato.

Si è trattato di un errore? Difficile a dirsi in base alla clinica così sfumata, comunque è importante ricordare che l'insonnia può essere un sintomo precoce di Cushing. L'insegnamento che abbiamo tratto è che un pz compliante che asserisce di avere un'insonnia evolutiva, sintomo di ipercortisolismo, merita una valutazione del cortisolo.

### La prof riprende la lezione riassumendo i concetti della diagnosi del Cushing

Il Cushing si diagnostica con almeno 2 dei 3 parametri biochimici alterati (nds cortisolo urinario libero 24h (UFC), test di soppressione al desametasone, cortisolo salivare notturno) questo perché una lieve aumentata secrezione di cortisolo si può avere in più condizioni che non rientrano nel vero ipercortisolismo come ad esempio l'obesità poiché il tessuto adiposo esprime l'enzima (nds 11beta-HSD1 ovvero idrossisteroide deidrogenasi) che fa produrre a livello adipocitario più cortisolo soprattutto quando c'è un obesità addomino-viscerale. Può capitare di avere un'obesità che presenta anche un parametro di cortisolemia alterato (nds ma per avere Cushing ne servono almeno 2/3).



Un'altra condizione che può determinare ipercortisolemia è la **depressione**, lo **stress importante**.

Tutte queste condizioni che si associano a un aumento del cortisolo prendono il nome di **pseudo-Cushing**. Anche **l'abuso alcolico** si associa ad un ipercortisolismo e pertanto è una condizione di pseudo-Cushing.

### **CASO CLINICO III**

Questa signora di 54 anni si reca presso endocrinologia nel sospetto di un Cushing a causa dell'aumento ponderale obesità addomino-viscerale, con insonnia (che può essere anche attribuibile alla menopausa) anche conflitti familiari, ipertensione. L'MCV aumentato essendone un marker fa sospettare un abuso alcolico, e facendole tutti e 3 i test, solo 1 dei tre



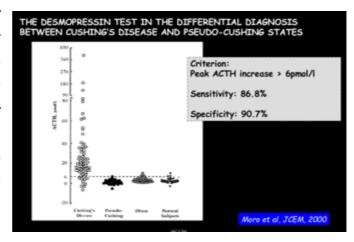
risultava alterato (nds cortisolo urinario nelle 24h) e quindi la diagnosi è stata di **pseudo- Cushing da alcolismo**.

Un'altra causa di pseudo-Cushing può essere l'anoressia nervosa.

(Nds la professoressa dice di non voler entrare troppo nel dettaglio sui test aggiuntivi che si possono fare in quanto materia specialistica che non chiederà all'esame, comunque riporto la slide per completezza)

Questi test aggiuntivi servono per fare diagnosi differenziale fra pseudo-Cushing e Cushing vero nei casi borderline

Quindi i concetti da sapere sono: la clinica,



i tre test di primo livello che vanno fatti dei quali 2 devono essere positivi per avere il sospetto diagnostico di Cushing, le forme ACTH dipendenti ed ACTH indipendenti e l'ACTH ectopico.

# **IPERCORTISOLISMO ESOGENO**

È più frequente dell'endogeno soprattutto considerando che oggi i cortisonici vengono utilizzati molto in molte patologie.

Bastano 2 settimane di glucocorticoidi assunti in maniera continuativa per dare soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisisurrene e quindi mettere a rischio il pz che sospenda bruscamente il cortisonico ad una insufficienza surrenalica da sospensione.



Negli usi prolungati possiamo avere tutte le stesse manifestazioni che si ritrovano anche nell'ipercortisolismo endogeno, anche più gravi quali:

- Obesità
- Diabete
- **Ipertensione arteriosa** (e complicanze)
- Osteoporosi (fratture)

Nella slide sono elencati i farmaci glucocorticoidi.

L'idrocortisone ha un'attività analoga al cortisolo endogeno sull'asse ipotalamo-ipofisisurrene, ma che non viene mai utilizzato nella terapia immunosopressiva non avendo attività antinfiammatoria, piuttosto viene usato nella terapia sostituitiva in particolare in caso di insufficienza surrenalica e iperplasia surrenalica congenita. Quindi non è un farmaco da dare in caso di patologie come allergie, reazioni all'asma, bronchiti croniche o malattie reumatiche.

Parametri di misurazione dell'attività biologica endocrina e non di alcuni GCS						
GCS	Soppressione asse IIC	Ritenzione Na*	Eosinofili (n°)	Glicogenesi epatica	Att. anti- infiammatoria	
Cortisolo *	1	1	1	1	1	
Prednisolone	4	0,75	4	3	3	
Metilprednisolone	4	0,5	4,8	10	6,2	
Desametazone	17	0			26	
Triamcinolone	4	0		5	5	
Fludrocortisone	12	125	9,2	12	12	

Vengono invece utilizzati tutti gli altri farmaci in quanto viene sfruttata la loro attività antinfiammatoria.

Questi farmaci hanno tutti una certa **potenza di soppressione sull'asse** ovvero una **capacità glucocorticoide** più alta del cortisolo naturale, hanno anche **un'importante attività antinfiammatoria** che sfruttiamo come terapia farmacologica.

Ovviamente dando un **prednisone/prednisolone** rispetto all'**idrocortisone** io espongo il pz ad un'attività glucocorticoide molto più alta rispetto al cortisolo endogeno. Nel momento in cui il pz assume questi farmaci dopo 2 settimane il suo asse smette di funzionare e il pz vive grazie al cortisonico esogeno che sostituisce l'attività glucocorticoide.

Se **sospendiamo bruscamente** questi farmaci il pz si ritrova in **insufficienza surrenalica**, pertanto necessità di tempo per riattivare il suo sistema, e il tempo sarà tanto più lungo tanto più il farmaco aveva un effetto di soppressione dell'asse potente.

Ad esempio, il desametasone è fortissimo ed ha una soppressione molto potente sull'asse, ha anche un'emivita molto lunga come può essere il fludrocortisone (questi esempi non vanno imparati, ma il concetto generale, che esistano alcuni cortisonici nettamente più potenti di altri, si).

Il pz, tanto è più potente lo steroide, tanto più rischia di andare incontro ad insufficienza surrenalica, l'emivita del cortisonico è importante per calcolare quanto il pz rischia di rimanere in insufficienza surrenalica e soprattutto l'età del pz è importante; infatti, il pz anziano talvolta non avrà un'elasticità endocrina tale da riuscire a recuperare l'asse e il pz sarà costretto a continuare a prendere steroidi anche quando magari si sarà esaurita l'indicazione terapeutica.

Clinicamente non c'è differenza; anzi, spesso questi paziente sono anche più severi di un pz con Cushing endogeno.

Questo era un pz anche abbastanza giovane che era stato ricoverato nella speranza di riuscire a sospendere gli steroidi e a ripristinare l'asse, purtroppo invano.

Si vede la clinica tipica del Cushing:

- Gibbo
- Facies lunaris
- Obesità addomino-viscerali
- Ecchimosi
- Irsutismo
- Striae rubrae





Si vedono in questa RMN due **crolli vertebrali da osteoporosi**, quindi osteoporosi secondaria alla terapia glucocorticoide.

**L'emivita in ore** è importante, si vede sempre come l'azione di alcuni glucocorticoidi come, ad esempio, il fludrocortisone sia estremamente più lunga rispetto ad altri cortisonici come l'idrocortisone.

L'emivita del Desametasone è di oltre 24h (nds comunque la prof ribadisce che queste nozioni non sono da sapere).

La slide spiega il legame del cortisolo e dei corticosteroidi sintetici (CSS) con le proteine plasmatiche, in particolare con la CBG (Corticosteroid-Binding Globulin) e le albumine.

- Cortisolo endogeno:
  - Circola nel sangue legato **principalmente alla CBG** e in parte alle **albumine**.
  - Solo una piccola quota è libera → è questa la frazione biologicamente attiva ed escreta (saliva, urine).
- Corticosteroidi sintetici (CSS):
  - Hanno scarsa affinità per la CBG.
  - Circolano:
    - o 1/3 liberi
    - o 2/3 legati alle albumine
- Affinità per CBG (valori relativi):

Farmaco	Affinità
Cortisolo	100
Prednisolone	60
Prednisone	5
Metilprednisolone	<1
Desametasone	<1
Betametasone	<1
Triamcinolone	<1

# Conclusione:

Il **cortisolo** è fortemente legato alla CBG, mentre i **CSS** circolano **prevalentemente liberi o legati ad albumine**, condizionando:

- la biodisponibilità
- la durata d'azione
- e il dosaggio terapeutico.

Un'altra caratteristica importante dei diversi glucocorticoidi è la capacità di legame e l'affinità per la CBG che è la macroproteina plasmatica di legame per i glucocorticoidi.

Ha un'affinità altissima per **cortisolo** ed **idrocortisone** (equivalente), ma si riduce in maniera significativa negli altri cortisonici esogeni, in particolare per quelli più potenti.

Ciò significa che alcuni cortisonici (nds in particolare quelli più potenti come desametasone e betametasone) sono quasi tutti liberi e sono pertanto più attivi in quanto non legati (nds e pertanto sequestrati e non attivi biologicamente) alla macroproteina. Per questo hanno anche un'attività glucocorticoide più potente.

Anche la **via di somministrazione** può fare la differenza, per esempio non vanno mai sottovalutati nemmeno gli steroidi che si somministrano per via cutanea, perché se per esempio il pz, ovviamente non se lo applica in una piccola zone per breve tempo dove non succede niente, ma ci sono ancora pz che per la psoriasi diffusa assumano per anni steroidi topici su zone

```
Assorbimento (% biodisponibilità)

EV: 100%
Intramuscolo:
    Sali: < alcuni minuti
    Esteri: < un'ora

Orale:
    rapido (circa 30') e pressochè completo

Cutaneo:
    - area di applicazione: scroto (36) > fronte (7) > cuoio capelluto (4) > volto (3) > avambraccio (1)
    - veicolo
    - bendaggio occlusivo
    - età

Rettale: 50 % vs orale
```

vastissime del corpo e perciò si devastano e sviluppano il Cushing, quindi anche la superficie cutanea, se la superficie è ampia e la durata del trattamento è prolungata può dare un **ipercortisolismo esogeno** ed anche **un'insufficienza surrenalica alla sospensione**.

Gli studi hanno dimostrato che **non si sviluppa un'inibizione** persistente dell'asse se:

- L'assunzione è < 3 settimane continuative, ergo se do steroide > 3 settimane, mi attendo un'inibizione dell'asse.
- Pertanto, una **somministrazione a giorni alterni**, purchè gli steroidi vengano somministrati al **mattino** che è l'orario in cui nell'organismo c'è il picco circadiano di cortisolo, e di steroidi che abbiano una **breve emivita**, non causa un'inibizione dell'asse.

Si rischia lo sviluppo dell'inibizione dell'asse con conseguente sviluppo di insufficienza surrenalica se:

- Il pz assume glucocorticoidi ad emivita medio-lunga per > 3 settimane
- Se il pz assume/ha assunto dosaggi molto elevati che possono causare Cushing iatrogeno come da slide a lato
- Sono già presenti **segni clinici di ipercortisolismo** (nds Cushing) indipendentemente dal tempo di assunzione, dalla dose, dal tipo di steroide pensiamo ad un Cushing iatrogeno con inibizione dell'asse.

La cosa importantissima è desensibilizzare il pz con dosi scalari del cortisonico.

La slide descrive le condizioni in cui l'assunzione di corticosteroidi (CSS) inibisce l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e quando invece non si sviluppa un'inibizione persistente.

- ◆ Non si sviluppa un'inibizione persistente dell'asse HPA se:
  - L'assunzione dura meno di 3 settimane
  - L'assunzione è a giorni alterni, al mattino e con un corticosteroide a breve emivita
- Si sviluppa un'inibizione dell'asse HPA se:
  - Sono presenti segni e sintomi della sindrome di Cushing
  - L'assunzione è protratta oltre 3 settimane
  - Il paziente assume > 20 mg/die di prednisone per più di 3 settimane (adulto)
  - Nei bambini:  $> 0.075 \text{ mg/m}^2/\text{die di prednisone } o > 0.3 \text{ mg/m}^2/\text{die di idrocortisone}$

Conclusione: il rischio di soppressione dell'asse HPA dipende da dose, durata e regolarità della somministrazione di corticosteroidi.

Dipende molto dal soggetto, ogni pz risponde in maniera diversa, pertanto, non esiste una regola fissa, il pz va monitorato sui parametri clinici che potrebbero farci pensare ad un probabile sviluppo di insufficienza surrenalica via via che **facciamo il décalage** dello steroide quali:

- **Ipotensione** (il parametro più facile che può misurare anche il pz giornalmente)
- Astenia
- Senso di anoressia/nausea
- A volte **ipoglicemia** (difficile che il pz lo monitorizzi in autonomia a casa, ma in reparto si fa)
- **Iponatremia** (in reparto si misura ogni tot di settimane)

In caso il pz facesse uso di steroidi molto potenti e con lunga emivita, può essere necessario, prima di sospendere del tutto, passare a steroidi meno potenti con più breve emivita. Può capitare che durante il décalage di questi farmaci il pz faccia fatica a ripristinare l'asse, pertanto, lo trattiamo con terapia sostitutiva passando **all'idrocortisone** che non serve più per la patologia infiammatoria; infatti, se abbiamo avuto il nullaosta dallo specialista che stava usando quel farmaco a scopo antinfiammatorio vorrà dire che non è più necessaria

quell'azione. Ad esempio nel Morbo di Chron, il gastroenterologo ci dice che si può sospendere il cortisonico perché magari vuole passare ad un altro farmaco, si desensibilizza il pz attraverso un décalage progressivo con uno steroide meno potente e con meno emivita, poi si monitorizza clinicamente e se il pz non riesce a recuperare bene si fa un periodo con **idrocortisone** che non ha la funzione steroidea antinfiammatoria terapeutica, che non ci serve più, ma che fornisce quel supplemento di cortisolo che aiuta il sistema a recuperare senza che il pz vada in insufficienza surrenalica.

Di solito appena si sospende un cortisonico, qualunque esso sia, si fa il test per valutare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ovvero il **test all'ACTH 250mg** che si fa sempre 1/2gg dopo aver sospeso lo steroide.

Se la risposta del cortisolo a 60 min dal test è adeguata allora la terapia ha avuto successo, altrimenti si riprende con **idrocortisone o cortone acetato**, come terapia per l'insufficienza surrenalica, aspettiamo ancora e poi quando il pz sembra clinicamente pronto ripetiamo il test all'ACTH.

A volte ci vogliono **anni** a desensibilizzare i pz e nel frattempo si gestiscono le complicanze se ci sono, come diabete, cardiopatie e osteoporosi.

Il Cushing iatrogeno purtroppo è una patologia molto diffusa a qualsiasi età, ogni medico spera di non doverci mai arrivare perché è di molto difficile gestione, inoltre ci sono alcune complicanze irreversibili dopo una certa età come l'**osteoporosi**.

Un osso può **recuperare massa ossea** fino a massimo **35 anni**, periodo di **picco della massa ossea**; pertanto, se abbiamo un pz con Cushing che siamo riusciti a gestire prima dei 35 anni possiamo togliergli gli steroidi anche se ha una ridotta massa ossea e c'è speranza che recuperi, passata la soglia dei 35 anni non si può far nulla può solo peggiorare.