



**Società Italiana
Ipertensione
Arteriosa**

EVENTO FORMATIVO INTERREGIONALE SIIA
PIEMONTE – LIGURIA – VALLE D'AOSTA

La "Sindrome di Connshing"

Torino, 22 Ottobre 2022

Elisa Sconfienza

**Centro Ipertensione Arteriosa
Università degli Studi di Torino**



**UNIVERSITÀ
DI TORINO**

CASO CLINICO

A.B., ♀, 57 anni

Fattori di rischio CV:

- Fumatrice attiva
- Familiarità per CAD

APR:

- Ipertensione arteriosa nota dal 2012
- Dislipidemia

APP:

Inviata presso il nostro Centro Ipertensione Arteriosa ad Aprile 2016 per ipertensione di difficile controllo e ipokaliemia.

Esame obiettivo

- PAO 150/95 mmHg (in terapia con doxazosina e amlodipina)
- BMI 26.11 Kg/m²
- Rubor faciale, ripienezza delle fossette sovraclaveari, atrofia muscolare prossimale

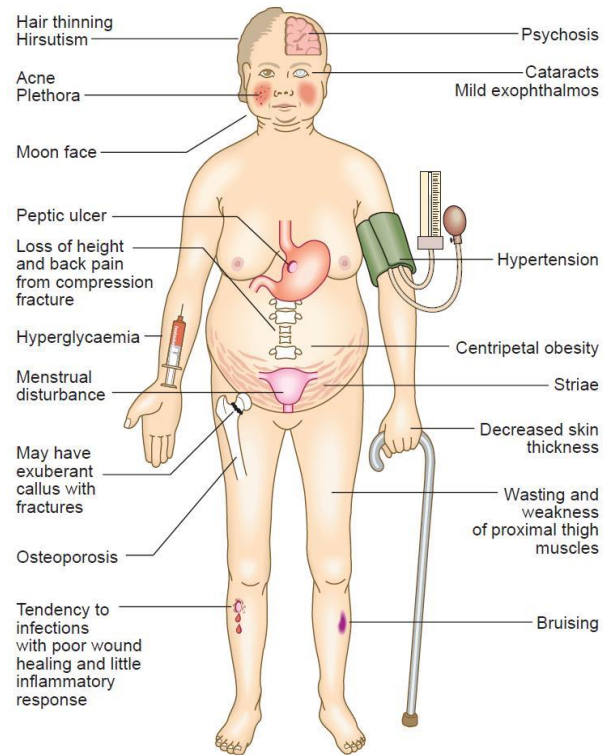
Accertamenti ormonali:

- PRA 0.52 ng/mL/h
- Aldosterone 378 pg/mL
- ARR 727
- Metanefrine urinarie 58 µg/die (v.n. 74 – 298)
- Normetanefrine urinarie 274 µg/die (v.n. 105 – 354)
- ACTH <5 pg/mL
- 24-h UFC 1030 µg/die (v.n. 20-290)

CASO CLINICO

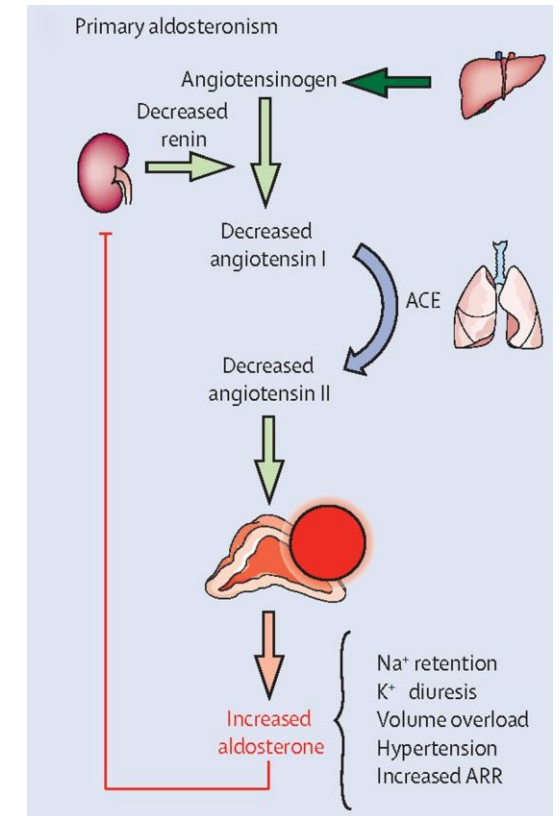
1. Sospetto iperaldosteronismo primitivo

2. Sospetta sindrome di Cushing ACTH-indipendente



Clinical features of Cushing's syndrome.

Source : Davisons Essentials of Medicine, 2e



Modified from Reincke M., Lancet DE, 2021

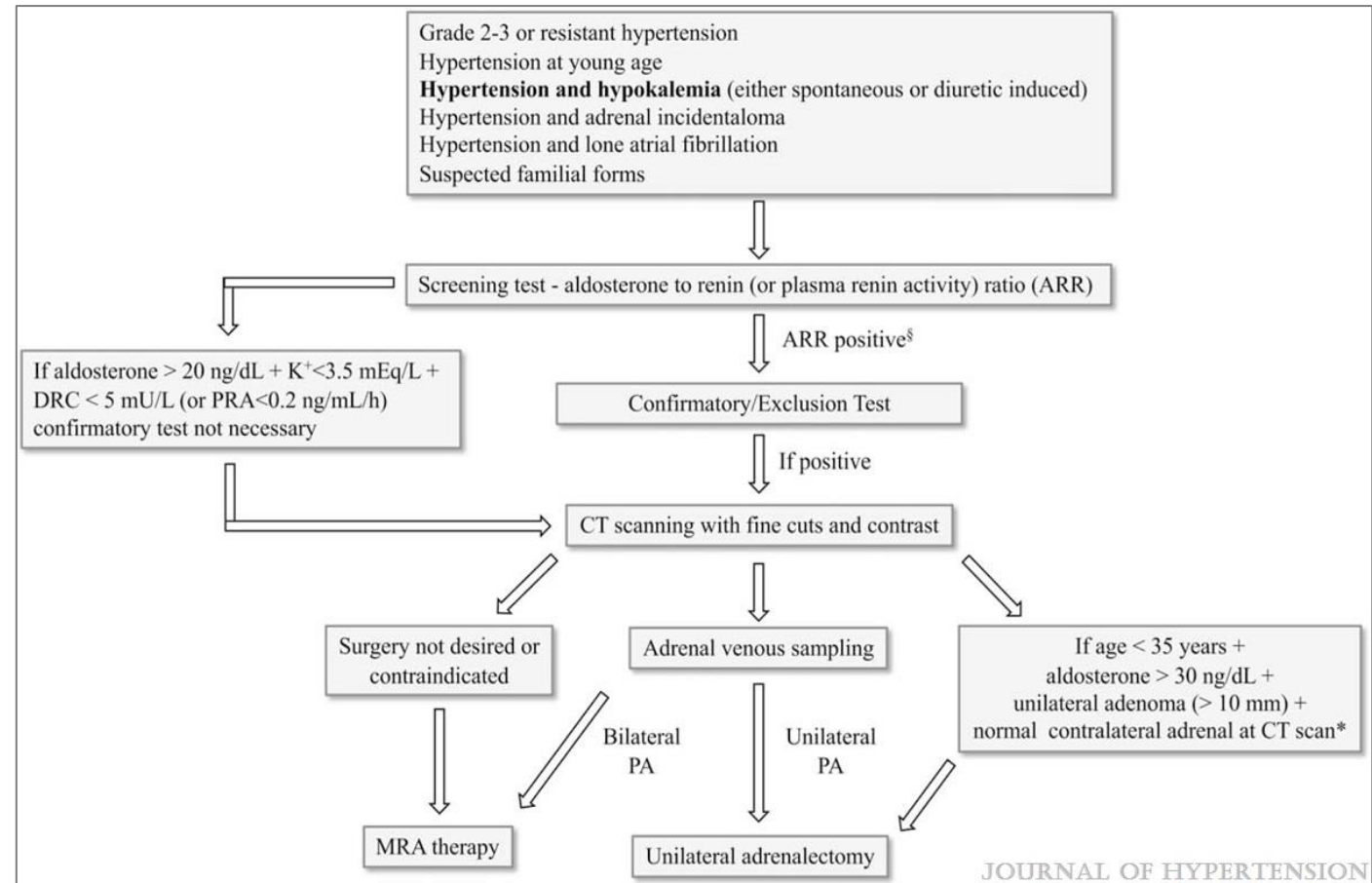
CASO CLINICO

1. Iperaldosteronismo primitivo

Test di conferma con carico salino



POSITIVO:
Aldosterone post-test 71 pg/mL



JOURNAL OF HYPERTENSION

CASO CLINICO

2. Sindrome di Cushing ACTH-indipendente

Test di soppressione con desametasone

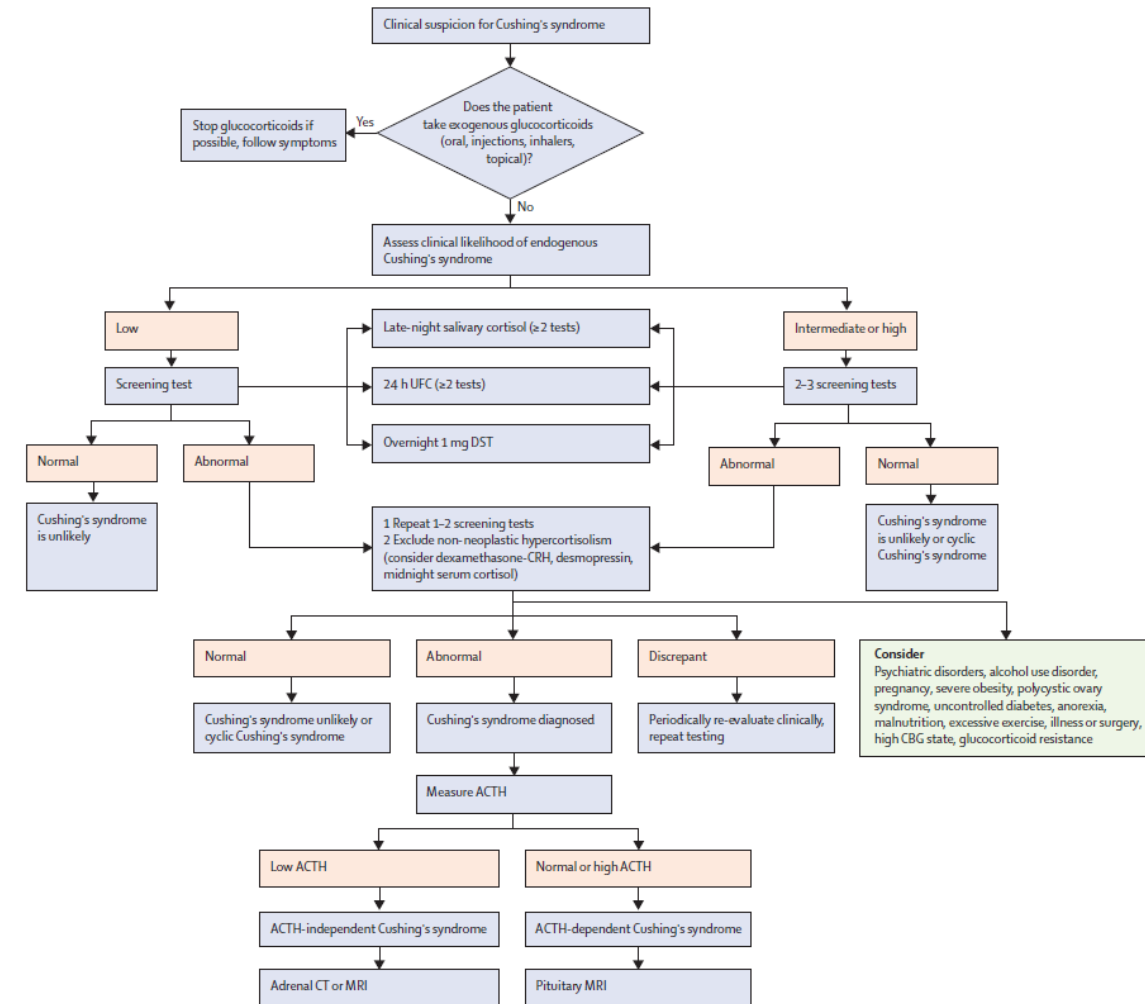


Test di Nugent:

Cortisolo post-test 23.5 µg/dL (v.n. <1.8 µg/dL)

Test di Liddle I:

Cortisolo post test 23.2 µg/dL (v.n. <1.8 µg/dL)

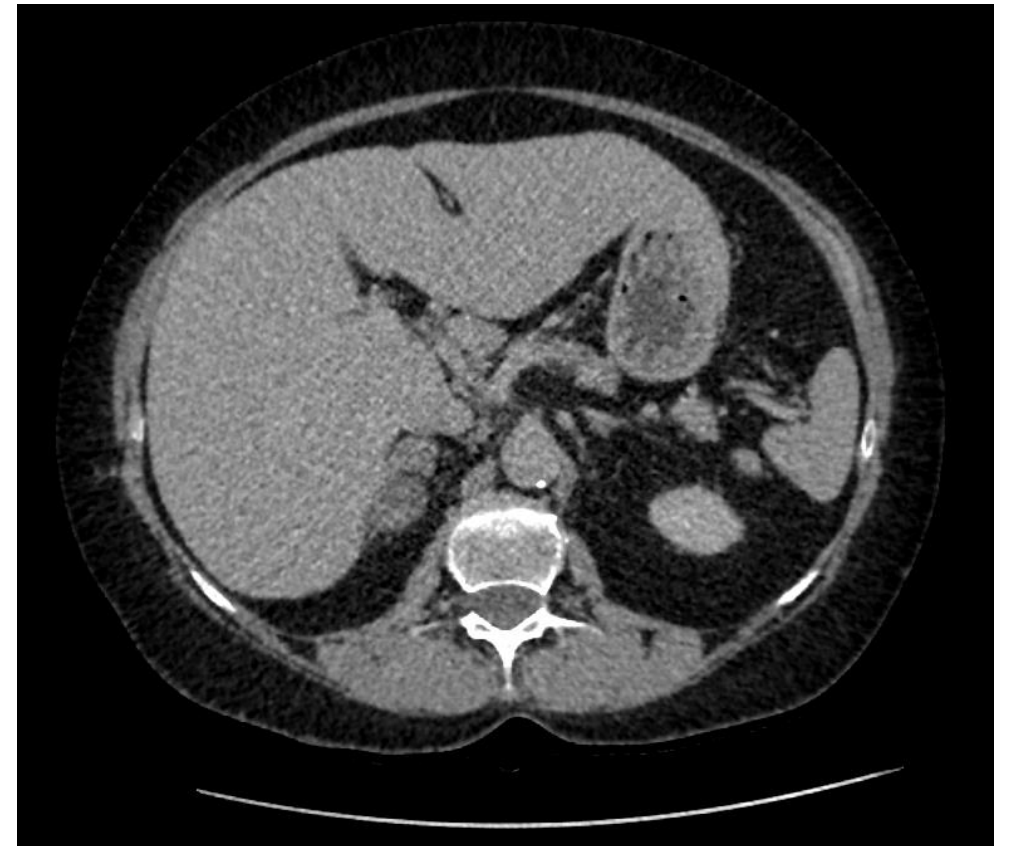


Modified from Fleseriu M., Lancet DE, 2021

TC addome con mdc

Tre formazioni nodulari del surrene destro di: 16x12 mm (densità spontanea 25 HU), 19x20 mm, 15x16 mm (quest'ultime con densità spontanea <10 HU), compatibili con **adenoma**

Surrene sinistro di normale aspetto

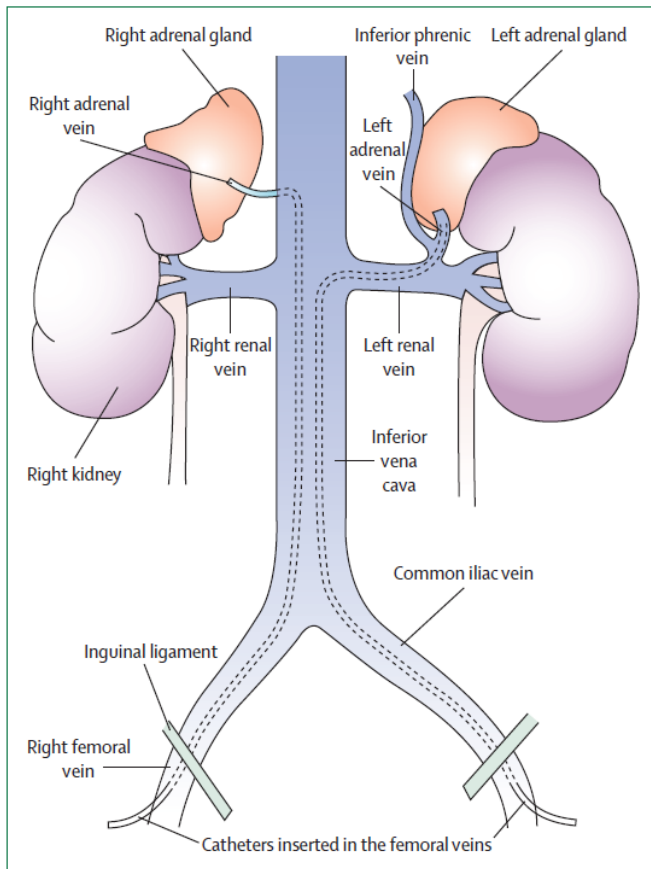


LA SINDROME DI CONNSHING

- Co-secrezione di aldosterone e cortisolo
- La prevalenza delle due condizioni associate varia dal 12 al 77%, a seconda delle coorti analizzate e dei cut-off utilizzati per la diagnosi di ipercortisolismo
- Maggioranza di forme di ipercortisolismo subclinico, rari casi di sindrome di Cushing

CATETERISMO VENOSO SURRENALICO

Posta indicazione a eseguire **cateterismo venoso surrenalico**



Monticone S., Lancet DE, 2015

Selectivity Index

Cortisolo_{vena surrenalica}

Cortisolo_{vena periferica}

>3 in condizioni
basali
(>5 post-stimolo con
ACTH)

Lateralization Index

Aldosterone/Cortisolo_{vena surrenalica dominante}

Aldosterone/Cortisolo_{vena surrenalica non dominante}

> 4

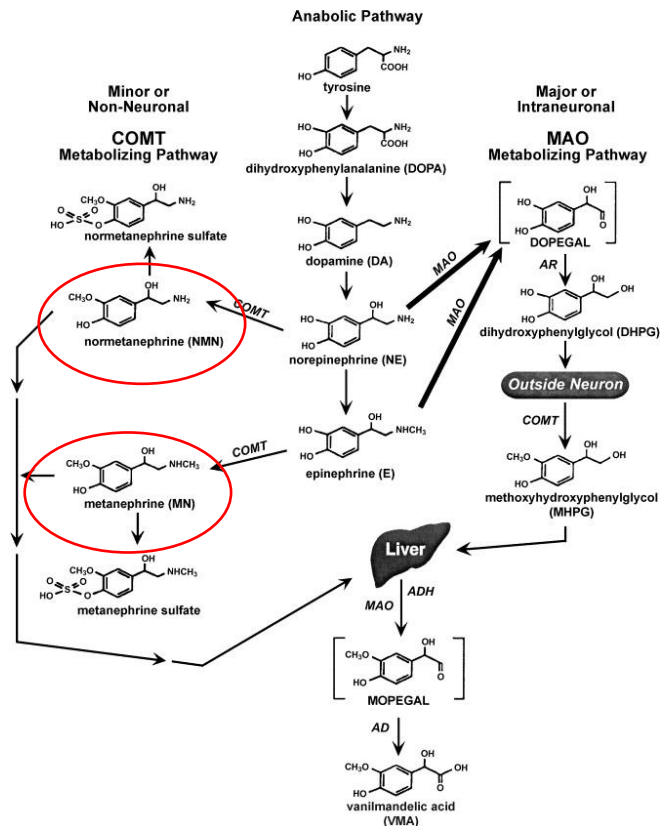
Rischio di:

- Livelli di cortisolo falsamente bassi nella vena controlaterale
- Errore nell'interpretazione dei risultati

CATETERISMO VENOSO SURRENALICO

Metanefrine

- Principalmente utilizzate nel definire il corretto incannulamento
- Utilizzate da alcuni autori per definire la lateralizzazione in caso di co-secrezione di cortisolo
- Gradiente elevato tra vena surrenalica e vena periferica, minori fluttuazioni

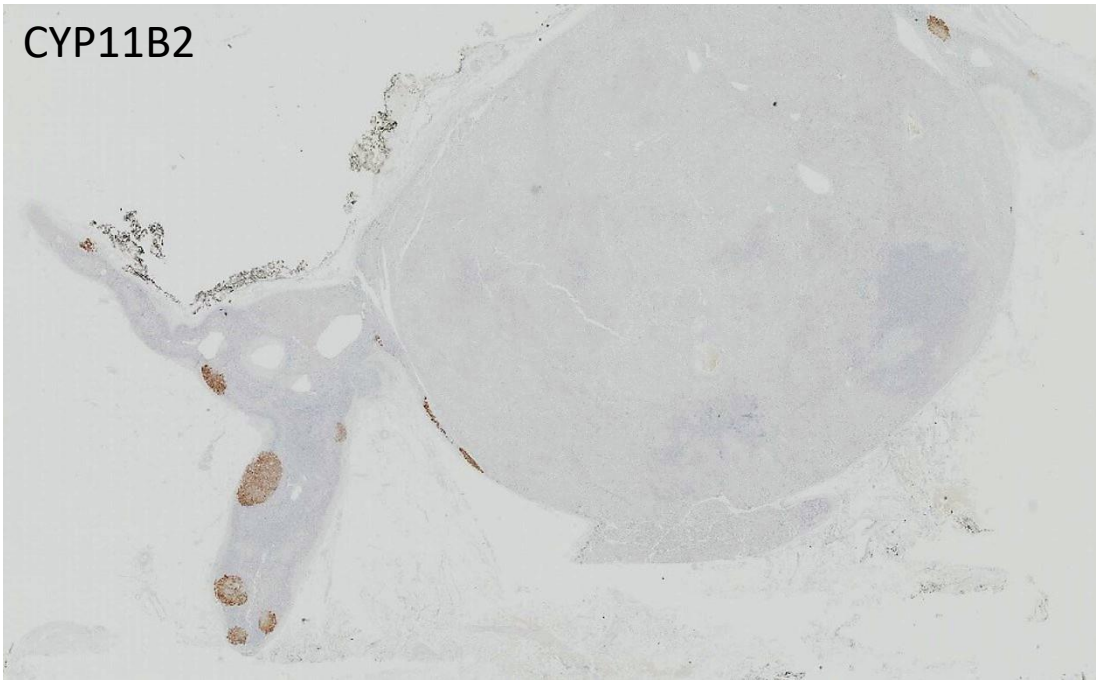


Oelmann T., Auton Neurosci, 2004

CASO CLINICO

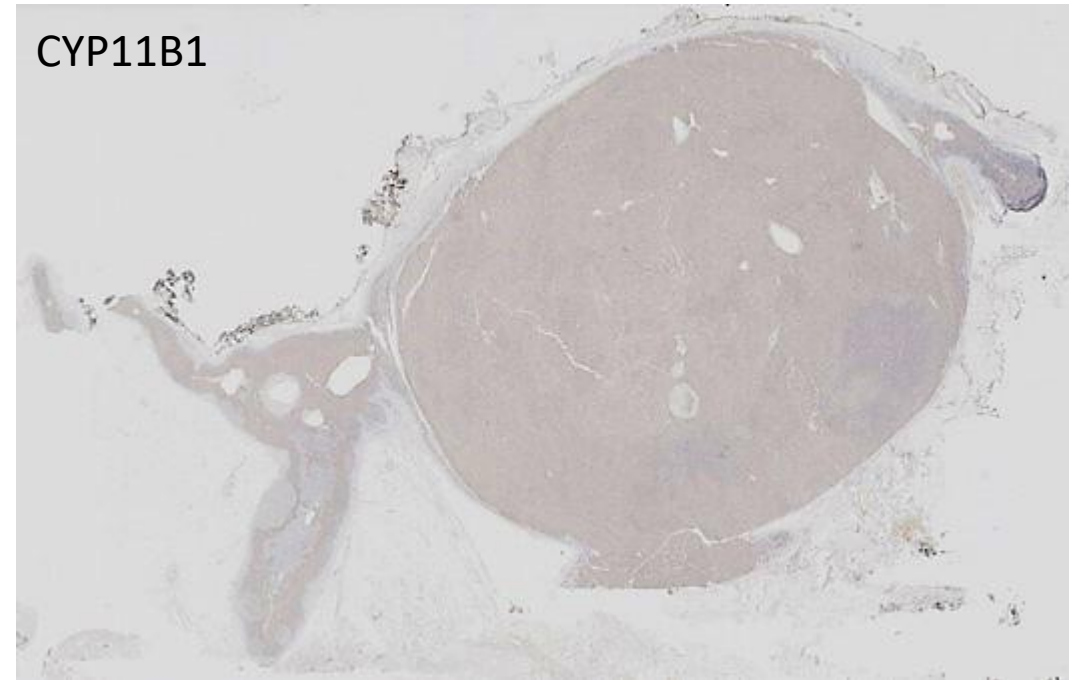
La paziente è stata sottoposta a intervento di surrenectomia destra

CYP11B2



Immunoistochimica positiva per cellule
producenti **aldosterone**

CYP11B1



Immunoistochimica positiva per cellule
producenti **cortisolo**

Follow-up:

- Normalizzazione della potassiemia
- Persistenza di ARR elevato
- Ipocortisolismo post-chirurgico in terapia con cortone acetato, sospeso dopo circa 12 mesi per ripristino dell'asse HPA
- Ridotta terapia antiipertensiva per tendenza all'ipotensione

DISCUSSIONE

Impaired Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism Is Associated With Cortisol Cosecretion

Judith Gerards,¹ Daniel A. Heinrich,² Christian Adolf,² Christa Meisinger,³ Wolfgang Rathmann,^{4,5} Lisa Sturm,² Nina Nirschl,² Martin Bidlingmaier,² Felix Beuschlein,^{2,6} Barbara Thorand,^{3,5} Annette Peters,^{3,5} Martin Reincke,² Michael Roden,^{5,7,8} and Marcus Quinkler¹

J Clin Endocrinol Metab, August 2019, 104(8):3192–3202

Journal of Hypertension, 2017

The impact of *Connshing's* syndrome - mild cortisol excess in primary aldosteronism drives diabetes risk

Felix Beuschlein, Martin Reincke, and Wiebke Arlt

Clinical Characteristics of Aldosterone- and Cortisol-Coproducing Adrenal Adenoma in Primary Aldosteronism

International Journal of Endocrinology
Volume 2018, Article ID 4920841, 9 pages

Lu Tang,¹ Xintao Li,² Baojun Wang¹,¹ Xin Ma¹,¹ Hongzhao Li,¹ Yu Gao,¹ Liangyou Gu,¹ Wenyuan Nie,¹ and Xu Zhang¹

TABLE 1: Clinical data of A/CPA patients and pure APA patients.

	A/CPA patients	Pure APA patients	P value
Number of cases	22	392	
Age (years)	40.32 ± 6.37	38.37 ± 7.76	0.1255
Age range (years)	26–51	19–58	
Female, n (%)	14, 63.64%	219, 52.87%	0.3252
BMI (kg/m ²)	25.45 ± 3.22	25.28 ± 3.44	0.8111
Tumor size (mm)	24.50 ± 11.34	18.92 ± 7.98	0.0318*
SBP (mmHg)	181.4 ± 31.55	180.6 ± 26.57	0.8180
DBP (mmHg)	108.2 ± 13.26	109.2 ± 14.87	0.7071
Duration of HT (years)	11.91 ± 8.26	9.46 ± 7.30	0.1489
Stroke, n (%)	3 (13.64%)	22 (5.61%)	0.1242
Heart disease, n (%)	8 (36.36%)	41 (10.46%)	0.0003 [†]
CVE history, n (%)	11 (50%)	63 (16.07%)	<0.0001 [†]
Glucose intolerance/diabetes, n (%)	13 (59.09%)	85 (21.68%)	<0.0001 [†]
Lipid metabolic disorder, n (%)	9 (40.91%)	108 (27.55%)	0.1757
Osteopenia/osteoporosis, n (%)	3 (13.64%)	4 (1.02%)	<0.0001 [†]
Metabolic syndrome, n (%)	8 (36.36%)	72 (18.37%)	0.0375*
Cortisol excess screening, n (%) [‡]	22 (100%)	392 (100%)	—
Confirmation test performed, n (%) [§]	22 (100%)	264 (67.35%)	—
Aldosterone excess screening, n (%)	22 (100%)	392 (100%)	—
Confirmation test performed, n (%)	22 (100%)	392 (100%)	—

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HT: hypertension; CVE: cardiovascular events; A/CPA: aldosterone- and cortisol-coproducing adenoma; APA: aldosterone-producing adenoma; *P < 0.05; [†]P < 0.001; [‡]Cortisol excess screening: 0:00, 8:00, 16:00 serum cortisol tests; [§]Cortisol excess confirmation tests: 24-hour urinary free cortisol test and 1 mg overnight dexamethasone suppression test.

TAKE HOME MESSAGE

- La co-secrezione di cortisolo nei pazienti con iperaldosteronismo non è una sindrome rara
- Rischio aumentato di complicanze metaboliche
- Il mancato riconoscimento può alterare l'interpretazione dei risultati del cateterismo venoso surrenalico
- Utile effettuare test di screening per escludere ipercortisolismo nei pazienti con iperaldosteronismo confermato



UNIVERSITÀ
DI TORINO

Divisione di Medicina Interna – Centro Ipertensione Arteriosa

Dipartimento di Scienze Mediche

Università degli Studi di Torino

Direttore: Prof. F. Veglio



Grazie per l'attenzione!