



**Congresso interregionale SIIA
Piemonte - Liguria - Valle d'Aosta**

Torino, 22 ottobre 2022

**Ipertensione arteriosa secondaria a
sindrome di Cushing, diagnosticata in gravidanza**

Dott.ssa Martina Bollati

*Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
Università degli Studi di Torino*

Caso clinico: B.M., 32 anni

11/2018



7° settimana di gravidanza. Accesso in DEA per comparsa di *cefalea, senso di costrizione al giugulo e vampate di calore*, con riscontro di **elevati valori di pressione arteriosa** (180/100 mmHg).

Riferito già prima della gravidanza riscontro occasionale di elevati valori pressori, quadro mai ulteriormente indagato né posto in trattamento.



In anamnesi:

- PARA 1011 (una gravidanza a termine nel 2012, senza complicanze; un aborto spontaneo nel 2011);
- Epatopatia cronica HBV-relata;
- Appendicectomia in età infantile.



Terapia domiciliare: nulla in cronico.

Caso clinico: B.M., 32 anni



Esame obiettivo:

Paziente vigile, collaborante e orientata.

PA 170/100 mmHg, FC 100 bpm R, SpO₂ 100%, TC 36.5°C.

Obiettività cardiaca, polmonare e addominale nei limiti.

Non edemi declivi. Non soffi vascolari patologici, polsi periferici normo-isosfigmici.



ECG: tachicardia sinusale, non alterazioni ST-T, segni di IVsx.

Ecocardiografia bed-side: *ventricolo sinistro* non dilatato, *ipertrofico*, ipercinetico; FE 65%.

Ventricolo destro non dilatato, normocinetico. Non valvulopatie di rilievo. Assenza di versamento pericardico. Aorta ascendente e radice aortica nei limiti.



Esami ematochimici:

- emocromo di norma;
- glicemia di norma (78 mg/dL);
- normale funzionalità renale (creatinina 0.56 mg/dL), indici di citolisi e colestasi di norma;
- elettroliti di norma (s-Na⁺ 139 mmol/L, s-K⁺ 3.9 mmol/L).

Caso clinico: B.M., 32 anni



In considerazione della giovane età della paziente, si predispone ricovero ospedaliero per ottimizzazione del compenso pressorio e disamina delle cause di ipertensione arteriosa secondaria.

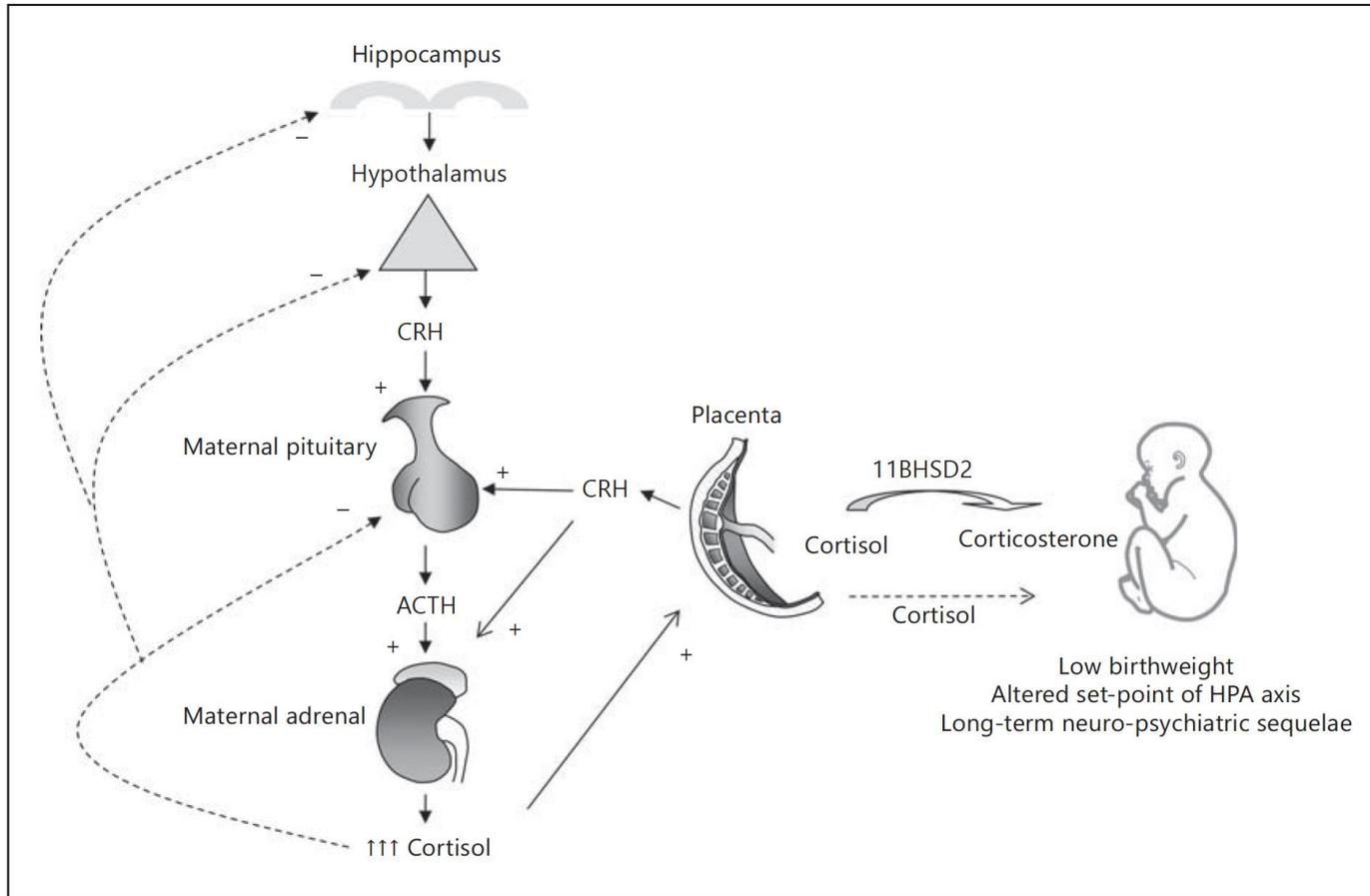


Valutazione biochimico-strumentale:

- Normale secrezione catecolaminica (dU-Normetanefrina 153 $\mu\text{g}/\text{die}$, dU-Metanefrina 97 $\mu\text{g}/\text{die}$);
- Quadro di **ipercortisolismo compatibile con lo stato gravidico**:
 - **cortisolo libero urinario delle 24 ore**: 547 mcg/die (v.n. 20-290 $\mu\text{g}/\text{die}$);
 - **cortisolemia dopo test di soppressione con desametasone 1 mg overnight** (test di Nugent): 227 mcg/L (v.n. < 18 $\mu\text{g}/\text{L}$);
 - **cortisolemia dopo test di soppressione con desametasone 2 mg-48 h**: 237 $\mu\text{g}/\text{L}$;
- Eutiroidismo (TSH 0.37 $\mu\text{UI}/\text{mL}$, fT4 11.4 pg/mL);
- Normale metabolismo glicidico (glicemia 86 mg/dL, HbA1c 37 mmol/mol);
- Elettroliti di norma (s-Na⁺ 140 mmol/L, s-K⁺ 4.3 mmol/L);
- Rapporto microalbuminuria/creatininuria di norma;
- FOO: di norma.

Asse HPA in gravidanza

Durante la gravidanza i livelli di cortisolo e ACTH aumentano significativamente



- Produzione placentare di **CRH** stimola sintesi di ACTH a livello ipofisario e secrezione di cortisolo a livello surrenalico
- Aumento dei livelli di **estrogeni** circolanti stimola sintesi epatica di **CBG**
- Alterazione del **feedback negativo** su sintesi di ACTH a livello ipofisario
- Ritmo circadiano conservato
- Inattivazione del cortisolo da parte della **11 β HSD2 placentare** protegge il feto dall'eccesso di glucocorticoidi

Caso clinico: B.M., 32 anni



*In considerazione della giovane età della paziente, si predispone ricovero ospedaliero per ottimizzazione del compenso pressorio e disamina delle cause di **ipertensione arteriosa secondaria**.*



Valutazione biochimico-strumentale effettuata in corso di ricovero:

- Normale secrezione catecolaminica (dU-Normetanefrina 153 $\mu\text{g}/\text{die}$, dU-Metanefrina 97 $\mu\text{g}/\text{die}$);
- Quadro di **ipercortisolismo compatibile con lo stato gravidico**:
 - cortisolo libero urinario delle 24 ore: **547** mcg/die (v.n. 20-290 $\mu\text{g}/\text{die}$);
 - cortisolo dopo test da soppressione con 1 mg desametasone overnight (test di Nugent): **227** mcg/L (v.n. < 18 $\mu\text{g}/\text{L}$);
 - cortisolo dopo test di soppressione con desametasone 2 mg-48 h (test di Liddle I) 237 $\mu\text{g}/\text{L}$;



Con la terapia impostata (nifedipina a rilascio prolungato 30 mg e alfa-metildopa 250 mg 1 cp x 2) si osserva miglioramento dei valori pressori (PA media 140/90 mmHg) per cui la paziente viene dimessa al domicilio con indicazione a regolare follow up.

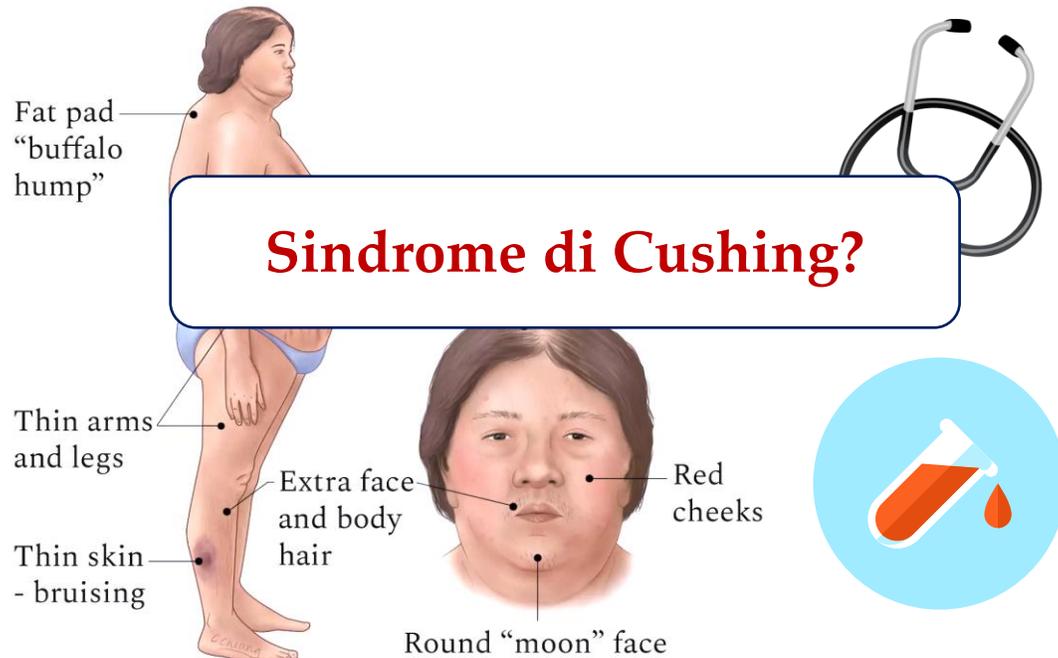
Caso clinico: B.M., 32 anni

02/2019

22° settimana di gravidanza.

Inviata in visita internistica dai Colleghi Ginecologi per **difficoltà di compenso pressorio**.

Terapia in atto: nifedipina a rilascio prolungato 30 mg 1 cp/die e α -metildopa 250 mg 1 cp x 3/die.



All'esame obiettivo:

PA 150/90 mmHg, FC 80 bpm.

Peso 49 kg (+ 5 kg da inizio gravidanza), altezza 150 cm.

Facies lunare con plethora facciale, strie rubrae addominali, ipotrofia muscolare, lieve gibbo.

Agli esami ematochimici:

- Ipokaliemia (s-K⁺ 2.4 mEq/L);
- Test da carico di glucosio 75 g compatibile con diabete gestazionale (glicemia 90-195-144 mg/dL a 0, 60 e 120').

Caso clinico: B.M., 32 anni

03-04/2019

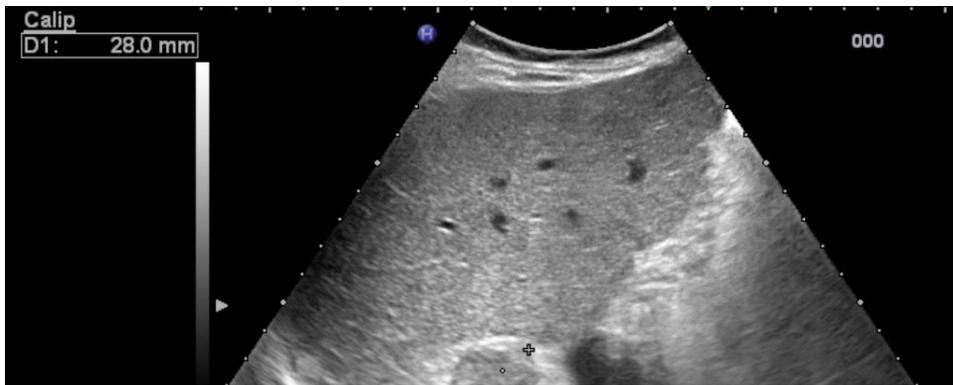
Valutazione endocrinologica



Agli esami ematochimici:

- Cortisolo salivare ore 23 aumentato (23.9-27.85 $\mu\text{g/L}$; v.n. < 1.8 $\mu\text{g/L}$);
- ACTH inibito in due determinazioni (< 5 pg/mL);
- Androgeni di norma (testosterone totale 0.11 ng/mL, DHEA-S 64 mcg/L).

Quadro clinico e biochimico compatibile con **sindrome di Cushing ACTH-indipendente**.



ETG addome:

Formazione espansiva solida, a margini netti, grossolanamente tondeggiante, del diametro di circa 28 mm a carico del surrene destro.

Caso clinico: B.M., 32 anni

04/2019



*Posta indicazione ad approfondimento morfologico mediante **RM addome senza mezzo di contrasto**, rifiutata dalla paziente per il timore di possibili effetti avversi sul feto.*

Venivano pertanto ottimizzate la **terapia antipertensiva** e la **supplementazione di potassio** per via orale e si concordava rivalutazione biochimico-strumentale dopo il parto.

05/2019

In considerazione del peggioramento delle condizioni generali (**scarso compenso pressorio**, importante ipotrofia muscolare) e della **comparsa di proteinuria** associata a rialzo degli enzimi epatici, veniva eseguito parto con **taglio cesareo alla 37° settimana di gestazione**.

Caso clinico: B.M., 32 anni

06/2019

Rivalutazione endocrinologica effettuata a circa un mese dal parto:



Esame obiettivo:

Facies lunare, striae rubrae periombelicali, ipotrofia muscolare.
Lieve ripienezza delle fossette sovraclaveari, lieve gibbo.

Esami ematochimici:

- Conferma di **ipercortisolismo ACTH-indipendente**:
 - Cortisolo salivare ore 23 aumentato (12.38-8.75 ng/mL; v.n. < 1.8 ng/mL);
 - Mancata inibizione al test di Nugent (cortisolemia post-test 339 µg/L);
 - ACTH < 5 pg/mL.
- Kaliemia ai limiti inferiori di norma in supplementazione con potassio cloruro 600 mg 2 cp/die (s-K⁺ 3.8 mmol/L).
- Glicemia a digiuno di norma (88 mg/dL).



Caso clinico: B.M., 32 anni

06/2019

Rivalutazione endocrinologica effettuata a circa un mese dal parto:



Compenso pressorio discreto (PA media al diario pressorio domiciliare 135/85 mmHg) in corso di **politerapia farmacologica**: *enalapril 20 mg/die, metoprololo 50 mg/die, nifedipina a rilascio prolungato 30 mg 1 cp/die, clonidina cerotto TD 2.5 mg/settimana.*



Densitometria lombare e femorale + morfometria vertebrale:

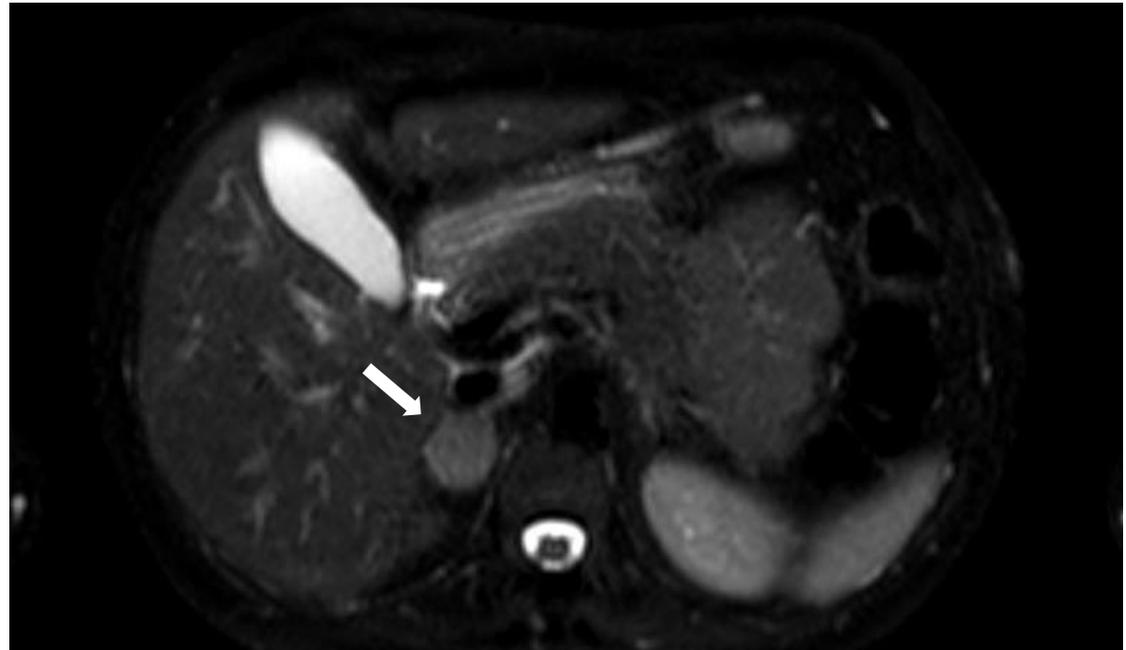
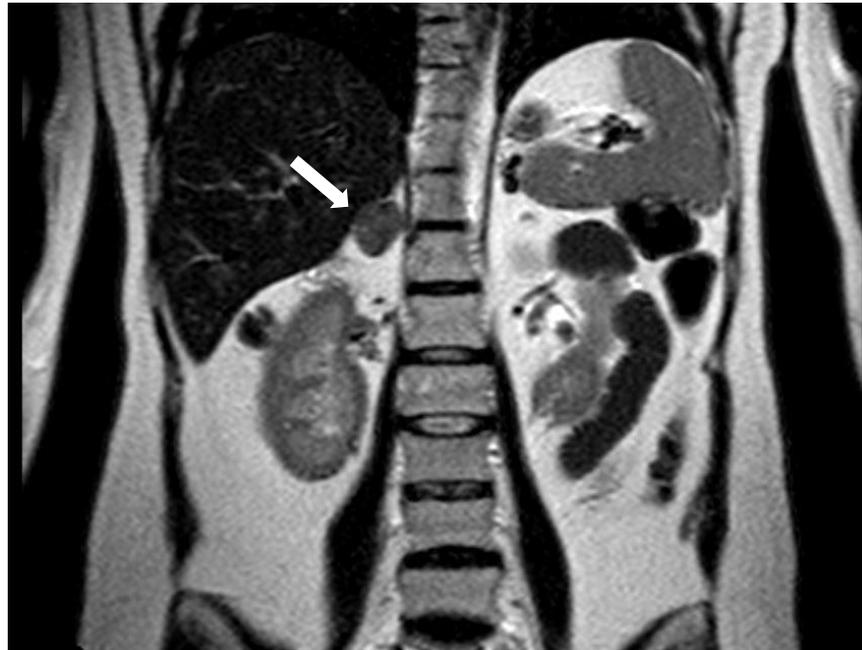
- Ridotta densità minerale ossea alla DXA (T-score L1-L4 -4.9, T-score Fneck -3.4, T-score Ftot -3.1);
- Deformità a cuneo di D7, lieve avvallamento della limitante somatica di D11 e D12.

Caso clinico: B.M., 32 anni

06/2019

RM addome superiore:

Si conferma **lesione nodulare a margini regolari a carico del surrene destro**, di diametro massimo **26 mm** con netto abbattimento di segnale nelle sequenze T1 pesate fuori fase per la presenza di lipidi intracellulari e da abbattimento di segnale meno accentuato, ma presente, anche nelle restanti porzioni. Nel complesso le caratteristiche della lesione sono compatibili con **adenoma**. Il surrene di sinistra è regolare per morfologia, dimensioni e caratteristiche di segnale.



Caso clinico: B.M., 32 anni

Si concludeva per **sindrome di Cushing ACTH-indipendente** sostenuta da verosimile adenoma surrenalico destro, complicata da ipertensione arteriosa, ipokaliemia e cedimenti vertebrali su base osteoporotica.

08/2019



Intervento di **surrenalectomia destra** per via laparoscopica.

All'esame istologico:

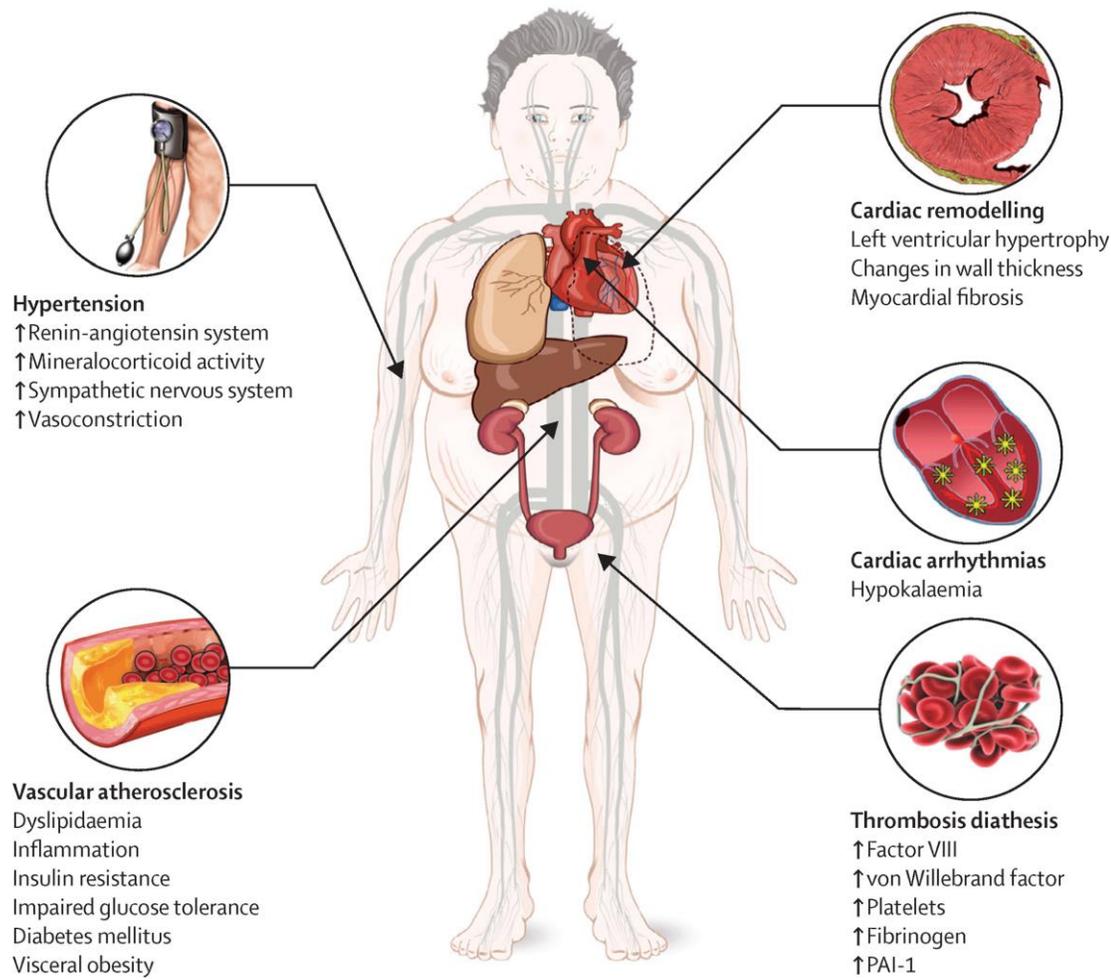
Adenoma oncocitico di corteccia surrenalica.

(...) 11/2021

Visita endocrinologica di controllo:

- Non segni clinici di ipercortisolismo.
- Normotensione.
- Euglicemia.
- Potassiemia di norma (s-K⁺ 4.7 mmol/L) in assenza di supplementazione.
- Miglioramento del quadro densitometrico (T-score L1-L4 -3.7, T-score Fneck -2.0, Ftot -1.8) in presenza di esiti consolidati di cedimenti in D7, D11 e D12 in trattamento con bifosfonato, calcio e colecalciferolo.

Sindrome di Cushing e ipertensione



La sindrome di Cushing è una **causa rara** di ipertensione arteriosa (<1%).

Il **70-85%** dei pazienti adulti con ipercortisolismo endogeno presenta **ipertensione arteriosa**.

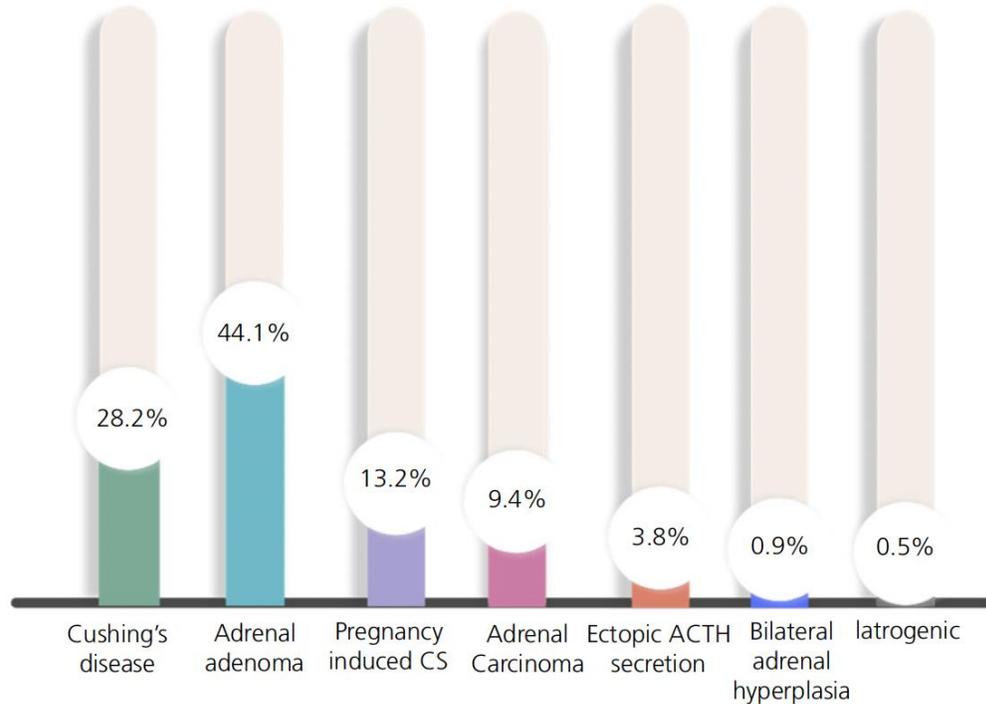
La **patogenesi** dell'ipertensione nella sindrome di Cushing è multifattoriale:

- Aumento della **sensibilità alle catecolamine** (recettori β -adrenergici);
- Aumento della produzione epatica di **angiotensinogeno** e dell'espressione dei **recettori di tipo 1A dell'angiotensina II**;
- Attivazione del **recettore dei mineralcorticoidi** da parte del cortisolo per saturazione della **11 β -idrossisteroide deidrogenasi tipo 2** (ipercortisolismo severo);
- Ridotta produzione di **NO** e **prostaglandine**, aumentata produzione di **ET-1**;
- Ridotti livelli circolanti di **ANP**.

Sindrome di Cushing in gravidanza

La gravidanza è rara nelle donne con sindrome di Cushing poiché l'ipercortisolismo determina **alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi** con anovularietà.

Aetiology of active Cushing's syndrome in pregnancy



Potenziali eventi avversi materno-fetali:



Madre:

- Ipertensione gestazionale
- Diabete gestazionale
- Pre-eclampsia
- Osteoporosi
- Patologie psichiatriche
- Scompenso cardiaco
- Infezioni
- ↑ mortalità



Feto:

- Parto pre-terminine
- IUGR
- Basso peso alla nascita
- Distress respiratorio
- Iposurrenalismo fetale
- ↑ mortalità

Sindrome di Cushing in gravidanza

Criteria diagnostici:

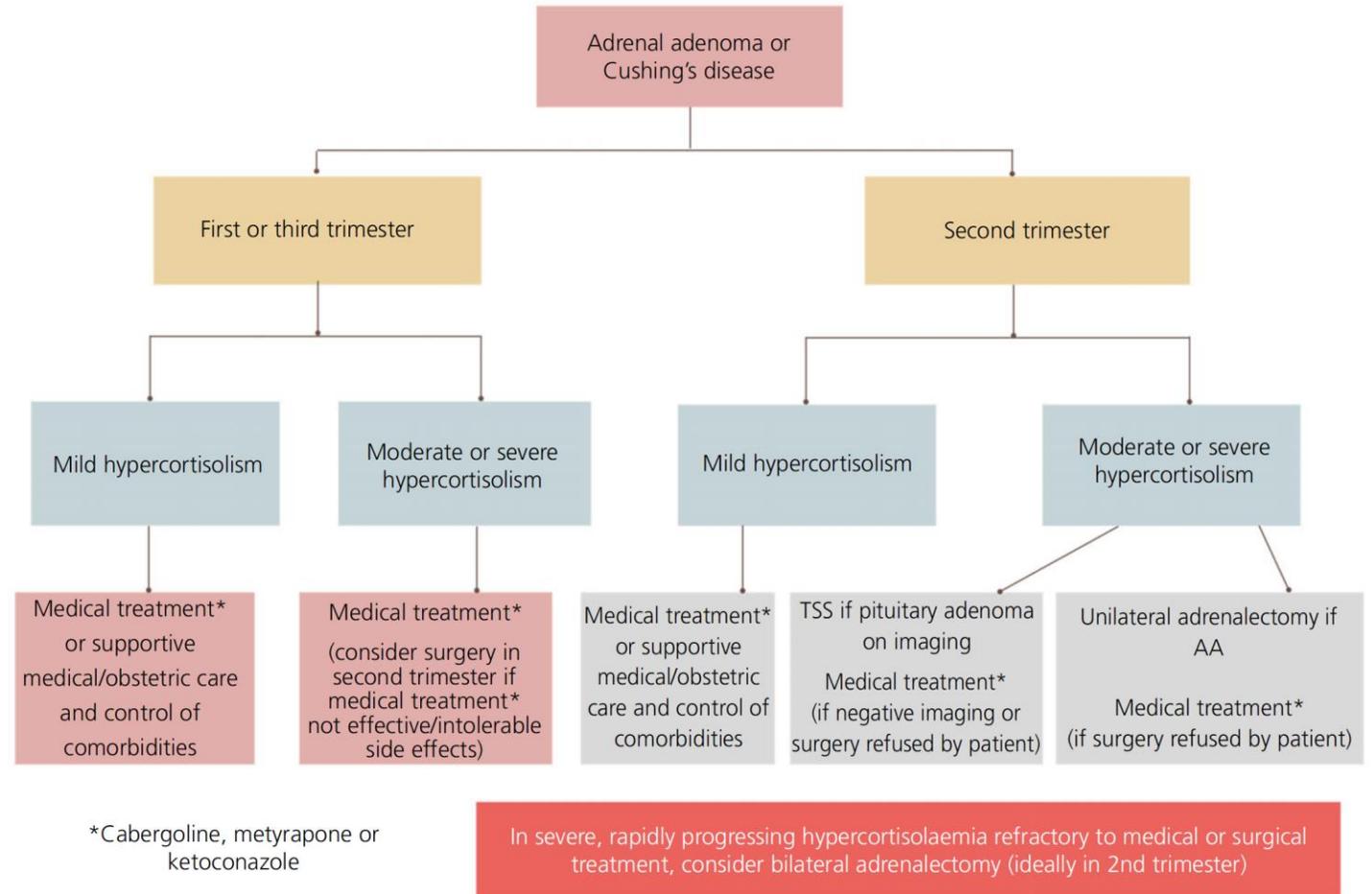
Assenza di cut off specifici

- **Cortisolo libero urinario delle 24 ore (UFC)** > 3 volte il limite superiore di riferimento
- **Cortisolo salivare ore 23** > 3 volte il limite superiore di riferimento

Il test di soppressione con desametasone 1 mg overnight (test di Nugent) non è raccomandato per la diagnosi di sindrome di Cushing in gravidanza (*elevato numero di falsi positivi, assenza di cut-off specifico*).

Per la diagnosi di sottotipo sono indicati il dosaggio dell'ACTH e l'esecuzione di RM ipofisi o addome senza mezzo di contrasto.

Non è raccomandato l'utilizzo di test al CRH, desmopressina o desametasone ad alte dosi, né l'esecuzione del cateterismo dei seni petrosi.



Take home messages

- La *sindrome di Cushing* è una *causa rara di ipertensione arteriosa* (<1% dei pazienti ipertesi);
- Si associa a un *aumentato rischio di complicanze cardiovascolari e metaboliche* (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, IMA, stroke);
- Deve essere sospettata, nei pazienti con *ipertensione arteriosa ad esordio giovanile* in *presenza di segni clinici/biochimici suggestivi*, nonché *ipertensione arteriosa resistente* e *ipertensione associata a incidentaloma surrenalico*.
- Una diagnosi tempestiva è fondamentale per *prevenire lo sviluppo e la progressione delle complicanze* attraverso un trattamento appropriato, che è spesso risolutivo.

Grazie per l'attenzione!



**Gruppo Ipertensione Arteriosa ed
Endocrinologia Cardiovascolare/
Patologia Surrenalica**

*Prof. Mauro Maccario
Prof.ssa Roberta Giordano*

**S.C. Endocrinologia, diabetologia e metabolismo U, Prof. Ghigo
S.C. Endocrinologia oncologica U, Prof.ssa Arvat**



Dr. S. Arata
Dr. F. Bioletto
Dr.ssa M. Bollati
Dr. L. Campioni
Dr.ssa M. C. Di Carlo
Dr. J. Giannelli
Dr.ssa C. Lopez
Dr. M. Parasiliti-Caprino
Dr. M. Procopio