

SINDROME DI CUSHING CON IPERTENSIONE E PRESENTAZIONE SUBDOLA

Relatore: Dott.ssa Anna Arecco

Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Università degli Studi di Genova

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova

Torino, 22 ottobre 2022

R.G. - 55 anni - ♀

Dicembre 2017: si presenta alla nostra attenzione per ipertricosi

Anamnesi fisiologica

- impiegata dell'ASL3.
- Non fumatrice, non potus. Alimentazione variegata.
- Menarca a 12 anni. Gravida 2 para 2. Menopausa chirurgica dal 2012. Effettuata terapia anticoncezionale per 6 mesi nel 2002

Anamnesi patologica remota

- Isteroannessiectomia per fibroma uterino (2012)
- Tonsillectomia in giovane età
- Osteoporosi

Anamnesi patologica prossima:

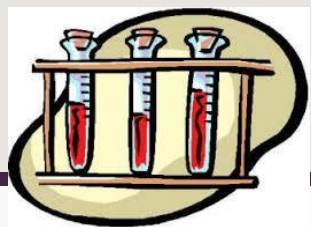
- comparsa da circa 1 anno di ipertricosi diffusa (per cui ha effettuato visita ginecologica, a seguito della quale è stata prescritta TOS (estradiolo gel 1 bustina/die) per la durata di 6 mesi senza alcun beneficio.

Î NÖPPÖMÖ NÖPNÈ

- ipertricosi a volto, regione cervicale, AASS, inguine e AAI; non in regione intermammaria né sulla linea alba
- PA 148/88 mmHg, peso 68 Kg, altezza 158 cm, BMI 27,3 Kg/m²
- Né habitus cushingoide né segni clinici compatibili con s. di Cushing

→ Quadro compatibile con l'alterato rapporto post-menopausale tra estrogeni e androgeni.





Gennaio 2018: EE basali

Analiti	Valori paziente	Valori di riferimento	U.M.
FSH	89,47	16,74 – 113,59	IU/L
LH	46,34	10,87 – 58,64	IU/L
Estradiolo	< 15	15 – 25,1	ng/L
Progesterone	< 0,08	0,08 - 0,78	mcg/L
Testosterone propionato	< 20	0 - 62	ng/dL
SHBG	40,3	16,8 – 125,2	nmol/L
Albumina	4,82	3,40 – 5,00	g/dL
DHEA-S	4400	350 - 4300	mcg/L
Δ 4-androstenedione	3,4	0,3 – 3,3	mcg/L
Cortisolo ore 8	9,7	3,7 - 19,4	mcg/dL

Analiti	Valori paziente	Valori di riferimento	U.M.
Cortisolo ore 8	12,8	3,7 - 19,4	mcg/dL
Cortisolo ore 18	10,4	2,9 – 17,3	mcg/dL
CLU 24h	174,6	4,3– 176,0	mcg/24h

Febbraio 2018: Test di Nugent a basse dosi

Cortisolo basale ore 8: 14,3 mcg/dL

Assunzione di 1 mg DMX (2 cp da 0,5 mg) alle ore 23

Cortisolo del mattino successivo: 14,5 mcg/dL

→ Mancata soppressione

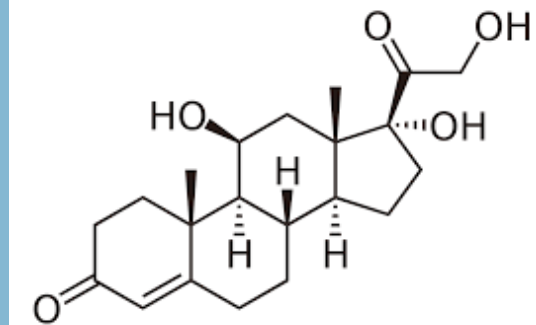
Marzo 2018: Test di Liddle a basse dosi

Cortisolo basale (ore 8): 14,9 mcg/dL

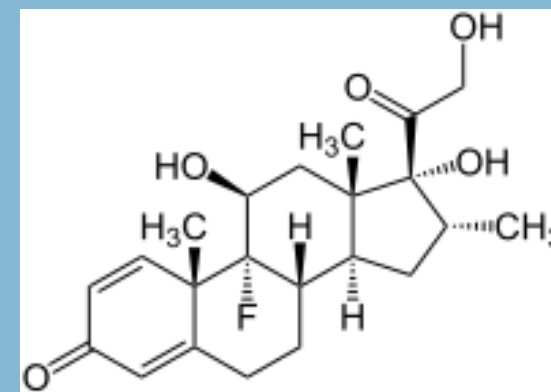
Assunzione di 2 mg DMX per 2 giorni (ore 12-18-24-6)

Cortisolo del terzo giorno (ore 8): 16,2 mcg/dL

→ Mancata soppressione



Idrocortisone



Desametasone

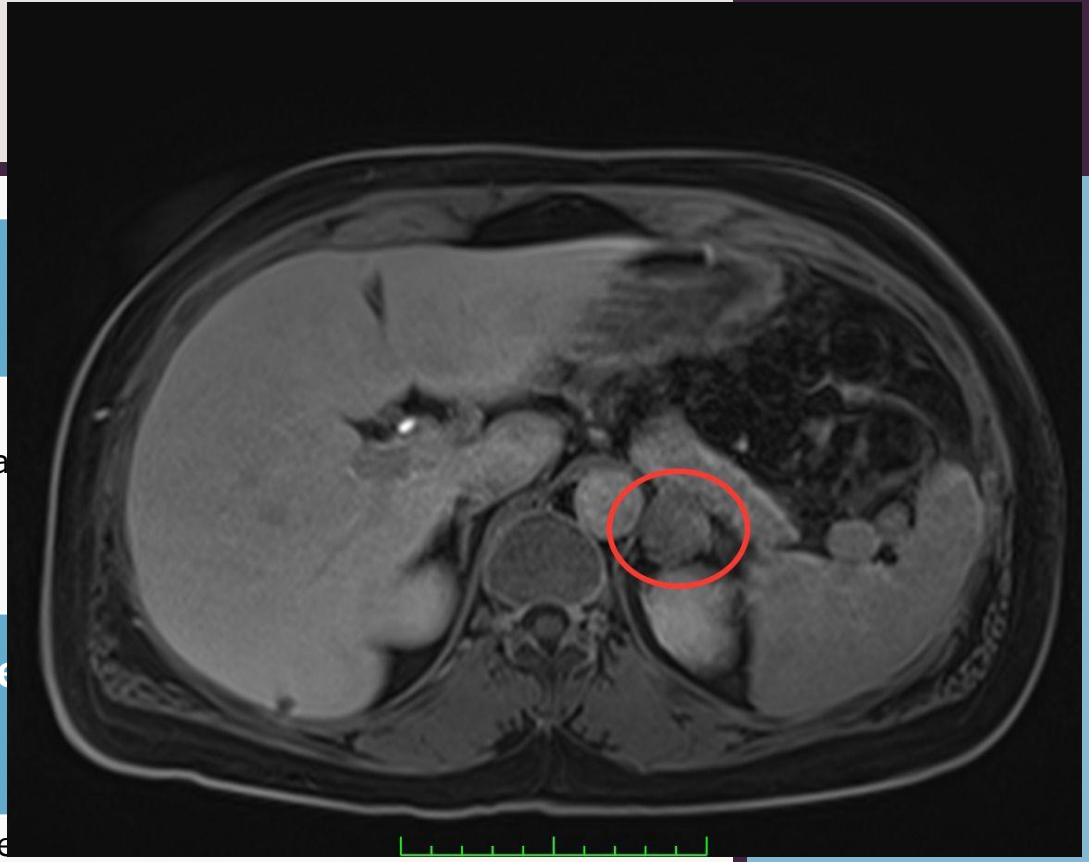


dC

k. Al
prima

za e

ulare



22x22mm di diametro massimo e presenta lieve abbattimento di segnale nelle sequenze T1 pesate in opposizione di fase di circa il 30% del segnale (passando da 185 a 135 circa); le caratteristiche di segnale RM di tale reperto depongono in prima ipotesi per adenoma (abbattimento di segnale superiore al 20%) [...]



Maggio 2018: Valutazione della secretività del nodulo surrenalico

A) Secrezione della corticale surrenalica

Secrezione mineralcorticoide (renina, aldosterone e RAR): negativa

Secrezione glucocorticoide: II° test di Liddle

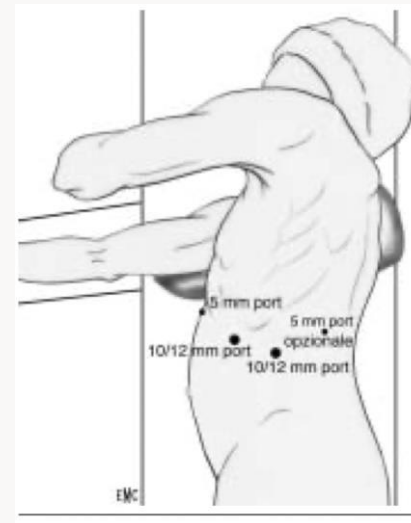
Cortisolo basale (ore 8): 13,8 mcg/dL

Cortisolo del terzo giorno (ore 8): 15,2 mcg/dL

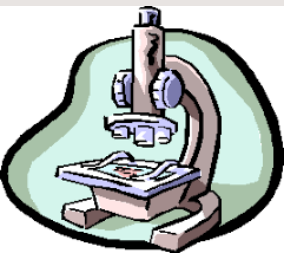
Secrezione androgeni surrenalici: come precedentemente

B) Secrezione della midollare surrenalica

Analiti	Valori paziente (mcg/24h)	Valori di riferimento (mcg/24 h)
Adrenalina	4	0-20
Noradrenalina	30	0-80
Dopamina	199	60-400
Metanefrina	181,4	50,0-300,0
Normetanefrina	175,6	90,0-400,0



Koenig, EMC – *Tecniche Chirurgiche – Chirurgia Generale*, 2008
La Marzano, *Encyclopedie Medico – Chirurgicale*, 2004



Luglio 2018: quadro istologico coerente con neoplasia corticosurrenalica oncocitaria benigna

Microscopia: lesione nodulare in parte delimitata da esile capsula che la delimita dal circostante tessuto cortico surrenalico costituita prevalentemente da elementi oncocitari.

SCORE WEISS: 1/9

Ki67 (valore medio) <5%, **P53** negativo

SCORE LIN-WEISS-BISCEGLIA: 0

Table 2 Lin–Weiss–Bisceglia (LWB) system for diagnostic categorization of oncocytic adrenocortical neoplasms [42]

Major criteria

- Mitotic count >5 per 50 high-power fields
- Atypical mitoses
- Venous invasion

Minor criteria

- Size >10 cm and/or weight >200 g
- Necrosis
- Sinusoidal invasion
- Capsular invasion

The presence of one major criterion indicates malignancy, one to four minor criteria present indicates uncertain malignant potential, and the absence of all major and minor criteria is indicative of benign biological behavior

Table 1 Weiss system for assessing malignant potential of adrenocortical neoplasms [2, 3]

Histological features to be evaluated

Diffuse architecture (greater than one third of the tumor)

Clear cells comprising 25% or less of the tumor

High nuclear grade (grade 3 or 4 according to Fuhrman criteria)

Mitotic rate ≥ 6 per 50 high-power fields

Atypical mitotic figures

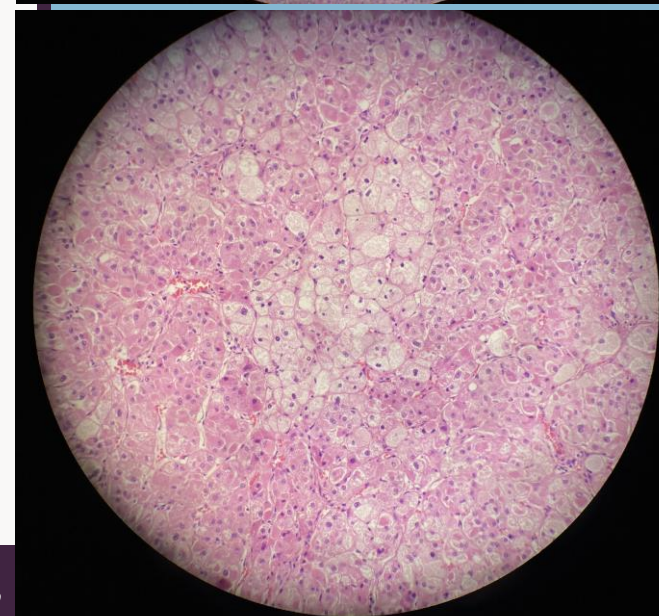
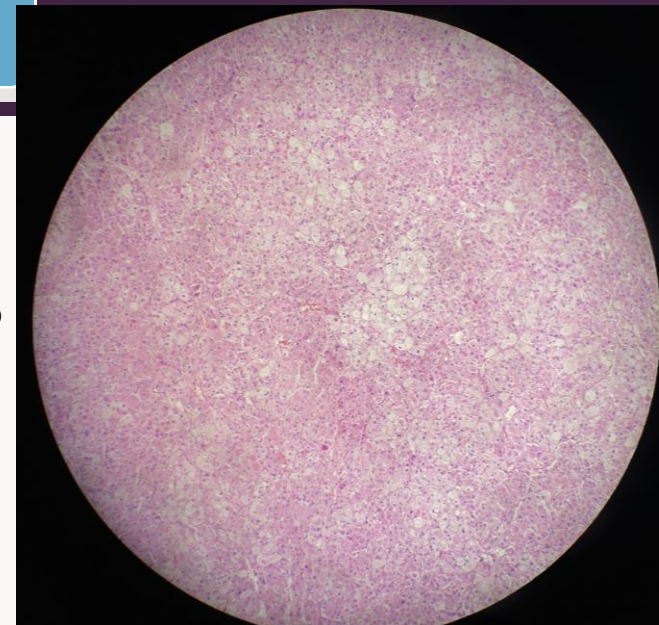
Necrosis

Venous invasion

Sinusoidal invasion

Capsular invasion

The presence of three or more criteria highly correlates with malignant behavior



Agosto 2018 – Settembre 2021: follow-up endocrinologico

A seguito dell'intervento chirurgico netto miglioramento dell'ipertricosi e normalizzazione della PA in assenza di terapia anti-ipertensiva. Effettuate rivalutazioni del ritmo del cortisolo, CLU, ACTH, DHEA-S, $\Delta 4$ -androstenedione, testosterone

Analiti	Agosto 2018	Ottobre 2018	Novembre 2018	Marzo 2019	Settembre 2019	Gennaio 2020	Settembre 2021	Valori di riferimento	U.M.
Cortisolo ore 8	7,6	10,9	11,9	13,2	14,4	11,5	8,8	3,7-19,4	mcg/dL
Cortisolo ore 18	3,8	3,4	/	5,3	3,5	5,1	4,5	2,9 – 17,3	mcg/dL
CLU 24h	5,1	/	/	15,7	/	/	27,8	4,3– 176,0	mcg/24h
ACTH	50	56,5	46,2	36	35,3	31,8	33	0,0 – 46,0	ng/L
DHEA-S	/	150	150	150	150	150	150	350 - 4300	mcg/L
$\Delta 4$ -androstenedione	/	< 0,3	/	/	/	< 0,3	/	0,3 – 3,3	mcg/L
Testosterone propionato	/	< 20	/	/	/	< 20	/	0,0 – 62,0	ng/dL

Bibliografia

De Krijger RR, Papathomas TG. *Adrenocortical neoplasia: evolving concepts in tumorigenesis with an emphasis on adrenal cortical carcinoma variants*. Virchows Arch. 2012 Jan;460(1):9-18.

La Marzano et al. *La chirurgia mini-invasiva del surrene* (October 2004), Encyclopedie Medico - Chirurgicale. Trattato Tecniche Chirurgiche - Chirurgia Generale (pp.Vol. I - 41-496 (6)), Elsevier

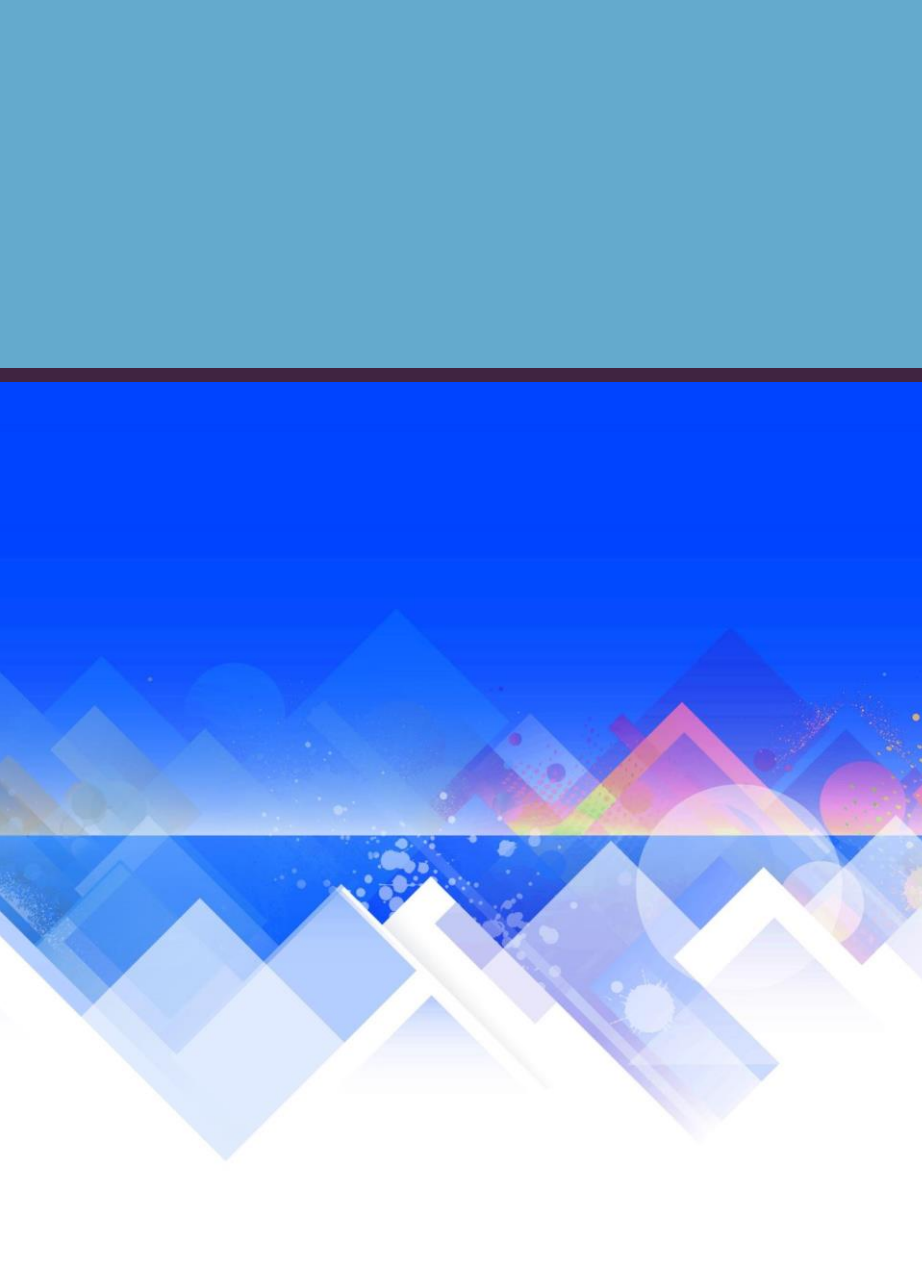
Koenig, EMC, *Surrenalectomia laparoscopica robot-assistita*, tecniche Chirurgiche – Chirurgia Generale, 2008

Saleh D, Yarrarapu SNS, Cook C. *Hypertrichosis*. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2008 May.

Tabarin A et al, *Consensus statement by the French Society of Endocrinology (SFE) and French Society of Pediatric Endocrinology & Diabetology (SFEDP) on diagnosis of Cushing's syndrome*. Ann Endocrinol (Paris). 2022 Apr.

Arnaldi G, Martino M. *Androgens in Cushing's Syndrome*. Front Horm Res. 2019.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE