



UNIVERSITÀ
DI TORINO

DIAGNOSI DI SOTTOTIPO DELLA SINDROME DI CUSHING

Dott. Lorenzo Campioni

CAUSE DI IPERTENSIONE SECONDARIA

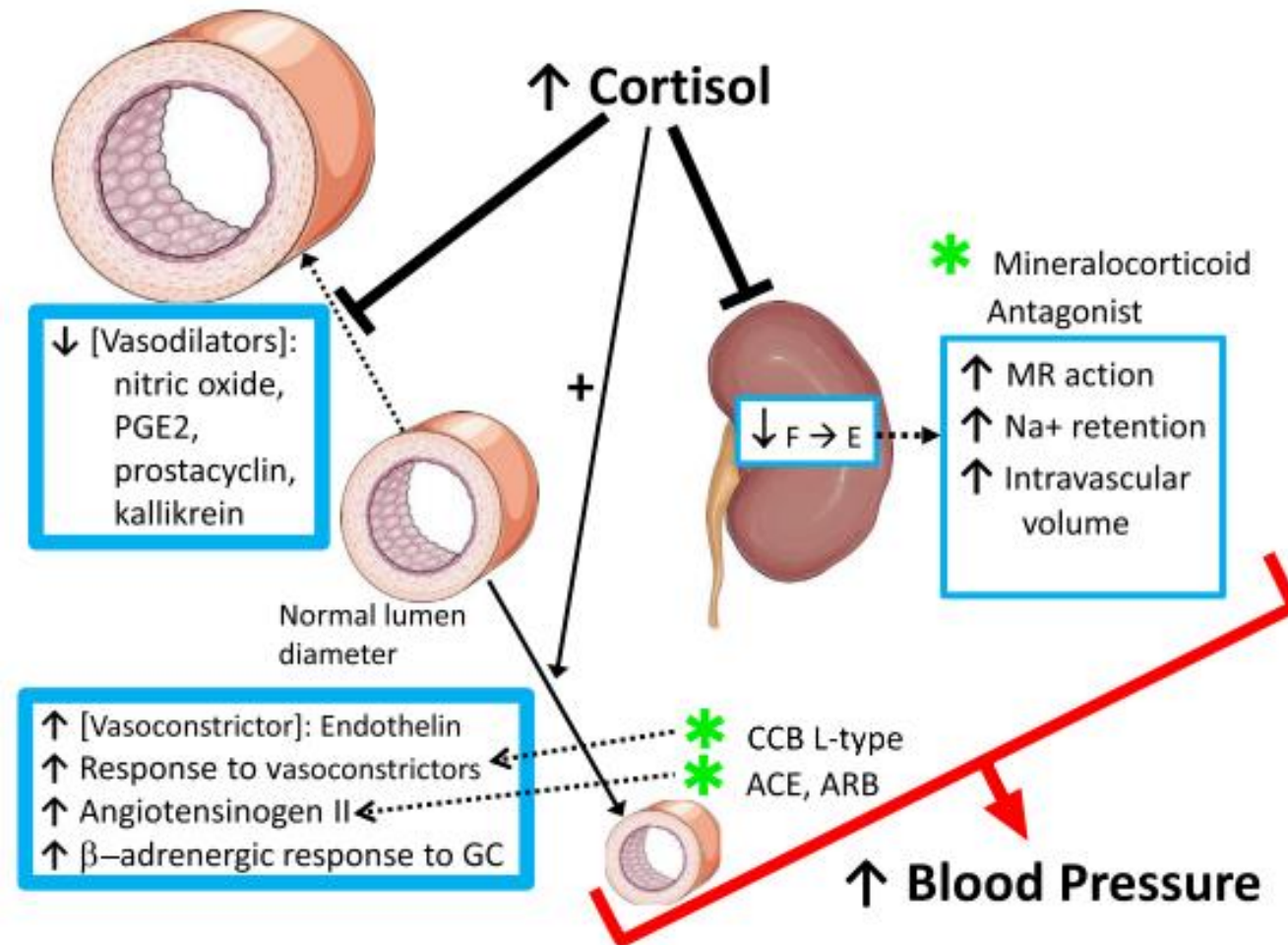


UNIVERSITÀ
DI TORINO

Table 1 Overview of the most common causes for secondary hypertension

Secondary cause	Prevalence ^a	Prevalence ^b	History	Screening	Clinical findings	Laboratory findings
Obstructive sleep apnoea	>5–15%	>30%	Snoring, daytime sleepiness, morning headache, irritability	Screening questionnaire; polysomnography	↑ neck circumference; obesity; peripheral oedema	Not specific
Renal parenchymal disease	1.6–8.0%	2–10%	Loss of good BP-control; diabetes; smoking; generalized atherosclerosis; previous renal failure; nocturia	Creatinine, ultrasound of the kidney	Peripheral oedema; pallor; loss of muscle mass	↑ Creatinine, proteinuria; ↓ Ca ²⁺ , ↑ K ⁺ , ↑ PO ₄
Renal artery stenosis	1.0–8.0%	2.5–20%	Generalized atherosclerosis; diabetes; smoking; recurrent flush pulmonary oedema	Duplex, or CT, or MRI, or angiography (drive by)	Abdominal bruits; peripheral vascular disease;	Secondary aldosteronism: ARR →; ↓ K ⁺ ; ↓ Na ⁺
Primary aldosteronism	1.4–10%	6–23%	Fatigue; constipation; polyuria, polydipsia	Aldosterone–renin ratio (ARR)	Muscle weakness	↓ K ⁺ ; ARR ↑
Thyroid disease	1–2%	1–3%	<i>Hyperthyroidism</i> : palpitations, weight loss, anxiety, heat intolerance; <i>Hypothyroidism</i> : weight gain, fatigue, obstipation	TSH	<i>Hyperthyroidism</i> : tachycardia, AF; accentuated heart sounds; exophthalmus; <i>Hypothyroidism</i> : Bradycardia; muscle weakness; myxoedema	<i>Hyperthyroidism</i> : TSH ↓; fT4 and/or fT3 ↑; <i>Hypothyroidism</i> : TSH ↑; fT4 ↓; cholesterol ↑
Cushing's Syndrome	0.5%	<1.0%	Weight gain; impotence; fatigue; psychological changes; polydipsia and polyuria	24 h urinary cortisol; dexamethasone testing	Obesity, hirsutism, skin atrophy, Striae rubrae, muscle weakness, osteopenia	24 h urinary; cortisol ↑; Glucose ↑; Cholesterol ↑; K ⁺ ↓
Phaeochromocytoma	0.2–0.5%	<1%	Headache; palpitations; flushing; anxiety	Plasma-metanephrines; 24 h urinary catecholamine	The 5 'Ps': paroxysmal hypertension; pounding headache; perspiration; palpitations; pallor	metanephrines ↑
Coarctation of the aorta	<1%	<1%	Headache; nose bleeding; leg weakness or claudicatio	Cardiac ultrasound	Different BP (≥20/10 mmHg) between upper–lower extremities and/or between right–left arm; ↓ and delayed femoral pulsations; interscapular ejection murmur; rib notching on chest Rx	Not specific

CORTISOLO E PRESSIONE ARTERIOSA



I CUSHING NON SONO TUTTI UGUALI...



UNIVERSITÀ
DI TORINO

	Proportion (%)	Age (peak)	Female:male	Features
ACTH-dependent	70-80	..	..	..
Cushing's disease	60-70	..	..	..
Corticotroph adenoma	60-70	3rd-4th decades	3-5:1	Roughly 50% non-visible on MRI
Corticotroph hyperplasia	Very rare	..	..	..
Ectopic ACTH*	5-10	..	..	..
Malignant neuroendocrine tumours	About 4	5th-6th decades	0.6-1:1	Might have very high ACTH
Benign neuroendocrine tumours	About 6	3rd-4th decades	..	Might respond to dexamethasone, CRH, desmopressin
Occult neuroendocrine tumours	About 2	..	..	..
Ectopic CRH	Very rare	..	..	Causes pituitary corticotroph hyperplasia
ACTH-independent	20-30	..	..	..
Unilateral adrenal	..	..	..	..
Adenoma	10-22	4th-5th decades	4-8:1	Most pure cortisol secretion
Carcinoma	5-7	1st, 5th-6th decades	1.5-3:1	Mixed cortisol and androgen frequent
Bilateral adrenal	1-2	..	..	..
Bilateral macronodular adrenal hyperplasia†	<2	5th-6th decades	2-3:1	Modest cortisol secretion compared with size; raised steroid precursors; might have combined androgen and mineralocorticoid cosecretion

I CUSHING NON SONO TUTTI UGUALI...

TABLE 1. Overlapping conditions and clinical features of Cushing's syndrome^a

Symptoms	Signs	Overlapping conditions
<i>Features that best discriminate Cushing's syndrome; most do not have a high sensitivity</i>		
	Easy bruising	
	Facial plethora	
	Proximal myopathy (or proximal muscle weakness)	
	Striae (especially if reddish purple and > 1 cm wide)	
	In children, weight gain with decreasing growth velocity	
<i>Cushing's syndrome features in the general population that are common and/or less discriminatory</i>		
Depression	Dorsocervical fat pad ("buffalo hump")	Hypertension ^b
Fatigue	Facial fullness	Incidental adrenal mass
Weight gain	Obesity	Vertebral osteoporosis ^b
Back pain	Supraclavicular fullness	Polycystic ovary syndrome
Changes in appetite	Thin skin ^b	Type 2 diabetes ^b
Decreased concentration	Peripheral edema	Hypokalemia
Decreased libido	Acne	Kidney stones
Impaired memory (especially short term)	Hirsutism or female balding	Unusual infections
Insomnia	Poor skin healing	
Irritability		
Menstrual abnormalities		
In children, slow growth	In children, abnormal genital virilization	
	In children, short stature	
	In children, pseudoprecocious puberty or delayed puberty	

^a Features are listed in random order.

^b Cushing's syndrome is more likely if onset of the feature is at a younger age.

A New Clinical Model to Estimate the Pre-Test Probability of Cushing's Syndrome: The Cushing Score

Parameter	β -coefficient	Points for Cushing score
Age		
40-59 years	+1.147	2
<40 years	+1.995	3
Facial fullness	+0.758	1
Facial plethora	+0.684	1
Proximal muscle atrophy	+0.900	1.5
Hirsutism and/or seborrhoea	+0.646	1
Dorsocervical fat pad	+0.819	1.5
Non-obesity (BMI < 30 kg/m ²)	+1.779	3
Hypertension	+1.211	2
Diabetes	+0.625	1
Bone mineral density		
Osteopenia	+0.856	1.5
Osteoporosis	+1.636	2.5

A retrospective multicenter case-control study, involving five Italian referral centers for Endocrinology (Turin, Messina, Naples, Padua and Rome). 150 patients affected by Cushing's syndrome and 300 patients in which hypercortisolism was excluded

Cushing score	Cases (N = 150)	Controls (N = 300)	Likelihood ratio	Estimate of CS clinical probability*	Pooled likelihood ratio	Pooled estimate of CS clinical probability*
0.0-1.5 pts	0	0	–	–	0.15	0.8%
2.0-3.5 pts	3	40	0.15	0.8%		
4.0-5.5 pts	8	106	0.15	0.8%		
6.0-6.5 pts	9	51	0.35	1.8%	0.52	2.7%
7.0-7.5 pts	14	45	0.62	3.2%		
8.0-8.5 pts	10	30	0.67	3.4%		
9.0-9.5 pts	23	15	3.07	13.9%	4.31	18.5%
10.0-10.5 pts	16	5	6.40	25.2%		
11.0-11.5 pts	17	6	5.67	23.0%		
12.0-13.5 pts	36	2	36.00	65.5%	50.00	72.5%
14.0-15.5 pts	12	0	$+\infty$	100.0%		
16.0-17.5 pts	2	0	$+\infty$	100.0%		

*Assuming a case prevalence of 5%.



Torino, DEA Molinette
16/01/2024

D.E. 51 anni, F

- ▶ Portata in PS per stato confusionale ingravescente da 10 giorni, con atteggiamenti di fissazione riguardo a problematiche intestinali ed urinarie associate ad insonnia. Rifiuta terapia ipnoinducente
- ▶ Accesso in PS Chieri 4 giorni prima per stato confusionale. Già valutata da neurologo e psichiatra con somministrazione di ipnoinducenti e dimissioni al domicilio, indicazioni a seguire percorso psicoterapeutico. Riconcontro di ipoKaliemia.



Torino, DEA Molinette
16/01/2024

D.E. 51 anni, F

- ▶ **APR:** tiroidite autoimmune in trattamento sostitutivo, anemia carenziale mista, MRGE.
- ▶ **Terapia al domicilio:** levotiroxina 75 µg alternati a 100 µg, pantoprazolo 20 mg, Kcl retard 1 cp x 2 (da 3 giorni).
- ▶ **All'E.O:** vigile, parzialmente orientata TS, a volte ripetitiva nell'eloquio. EOP, EOA, EOC, EON di norma. PAO: **150/90 mmHg**, FC:70 bpm, SatO2: 97% in AA, TC: 36,8 °C



Torino, DEA Molinette
16/01/2024

D.E. 51 anni, F

APP: da 07/2023 la paziente riferiva tumefazione al livello ascellare sx per cui ha eseguito:

- ▶ ETG MAMMARIA+MAMMOGRAFIA: lesione ipoecogena disomogenea, ad aspetto distorsivo, con core centrale di 10 mm Q1-Q5 a sx, multipli linfonodi di dimensioni incrementate e corticale ispessita;
- ▶ BIOPSIA della lesione mammaria e linfonodi: Carcinoma infiltrante NST di basso grado nucleare (ER:0%, PgR:0%, Her2: 0%);
- ▶ TC TORACE E ADDOME di stadiazione: conferma delle lesioni e riscontro in corrispondenza del mediastino anteriore di neoformazione di 63x45x74 mm, aderente allo sterno, inglobante le strutture vascolari adiacenti;
- ▶ BIOPSIA TC GUIDATA della lesione mediastinica: **neoplasia NEUROENDOCRINA a basso indice proliferativo** (possibile carcinoide), all'immunofenotipo: sinaptofisina+, cromogranina A+, Ki67:5%.



UNIVERSITÀ
DI TORINO

Torino, DEA Molinette
17/01/2024

D.E. 51 anni, F

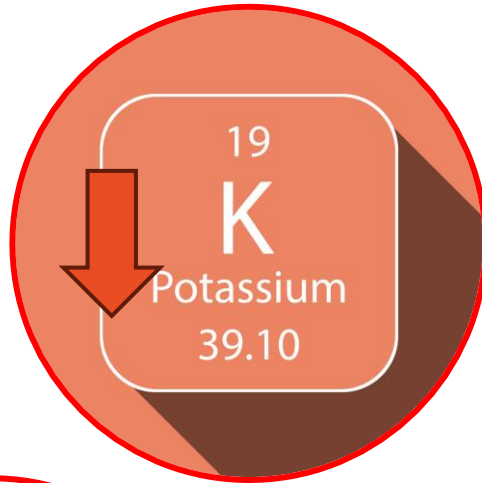
s-Sodio	143	mmol/L	136 - 146
s-Potassio	2.2	mmol/L	3.5 - 5.1
s-TSH	0.123	mIU/L	0.35 - 4.94
s-Tiroxina libera (fT4)	10	ng/L	7 - 14.8
s-Triiodotironina libera (fT3)	1.8	ng/L	1.6 - 3.9
s-Glucosio	140	mg/dL	74 - 106



Torino, DEA Molinette
17/01/2024

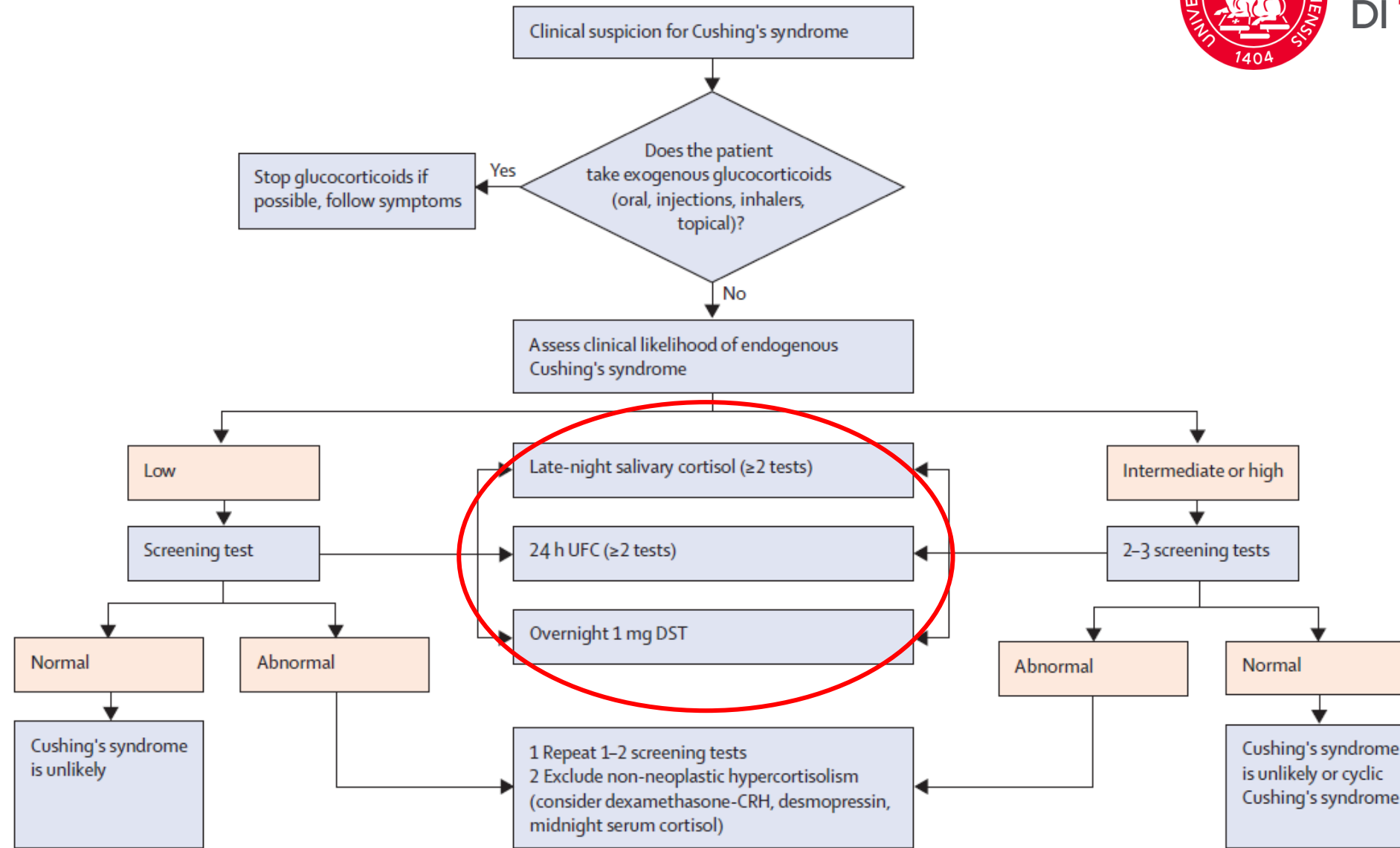
D.E. 51 anni, F

- ▶ **Consulenza neurologica:** EON di norma, stato confusionale con possibile turbe cognitive in recente diagnosi oncologica. Si consiglia **EEG** (non significativo) ed **RM encefalo con GAD** (non lesioni di significato patologico)
- ▶ **Consulenza psichiatrica:** collaborante, lucida. Si dichiara stanca per gli avvenimenti recenti, pensiero focalizzato sul percorso di cura, sonno scarso per insonnia, non ideazione autolesiva in atto.
- ▶ Si prescriveva **Promazina cloridato**, presa in carico **Pisconcologica**, **KCl** in infusione continua.
- ▶ Si ricovera presso il reparto di **Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del metabolismo**



S. DI CUSHING?





Esami di I livello

- ▶ UFC (spot): **30425 nmol/L** (v.n. 16-170 nmol/die)
- ▶ Cortisolo dopo DST 1 mg: **1270 µg/L** (v.n. <18 µg/L)
- ▶ Cortisolo salivare h23: **673,41-930,94 nmol/L** (v.n. 0,47-2,68 nmol/L)
- ▶ ACTH: **818 ng/L** (v.n. 3,6-60,5 ng/L)

S. DI CUSHING ACTH DIPENDENTE

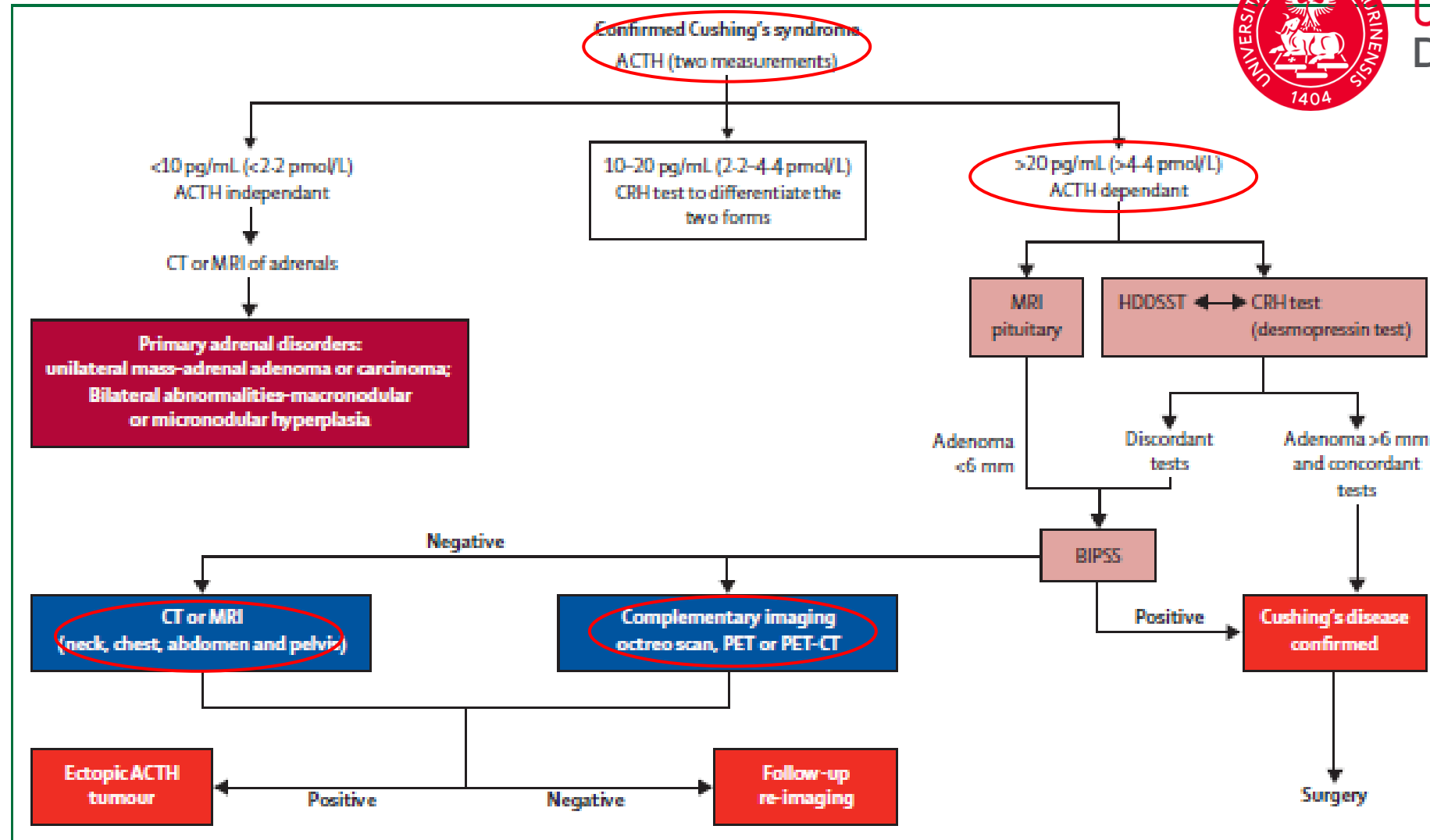


Figure 3: Clinical decision-making flow chart for the differential diagnosis of confirmed Cushing's syndrome of different causes

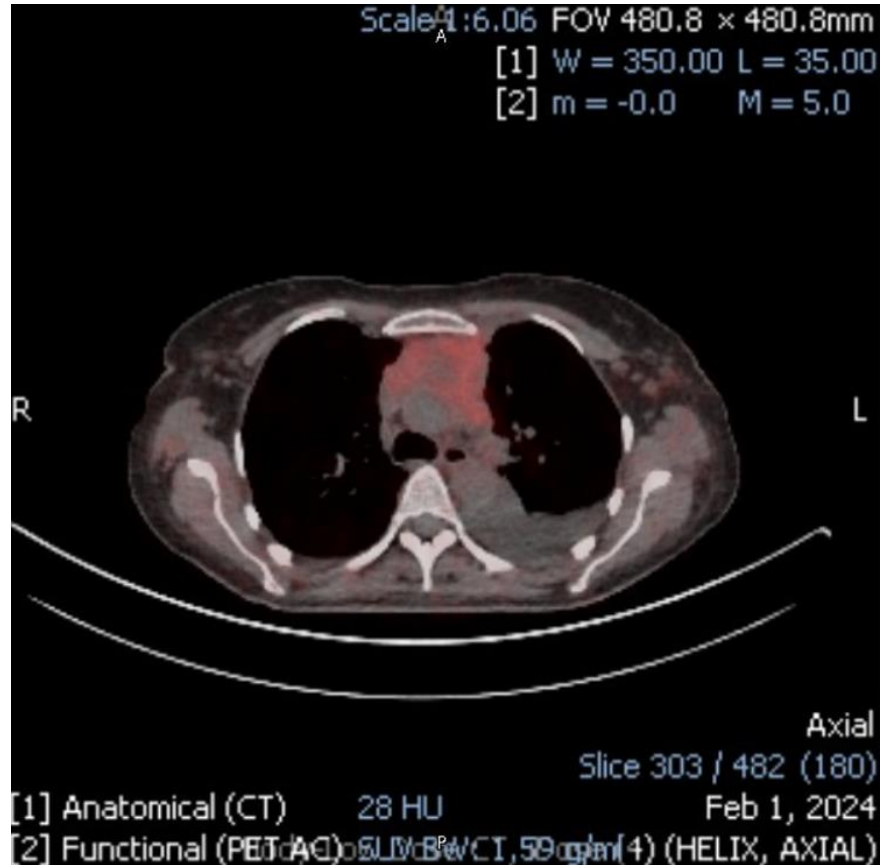
Modified from reference 170 by permission of The Endocrine Society Press. ACTH=adrenocorticotrophic hormone. CRH=corticotrophin-releasing hormone.

HDDSST=high dose dexamethasone suppression test. BIPSS=bilateral inferior petrosal sinus sampling.

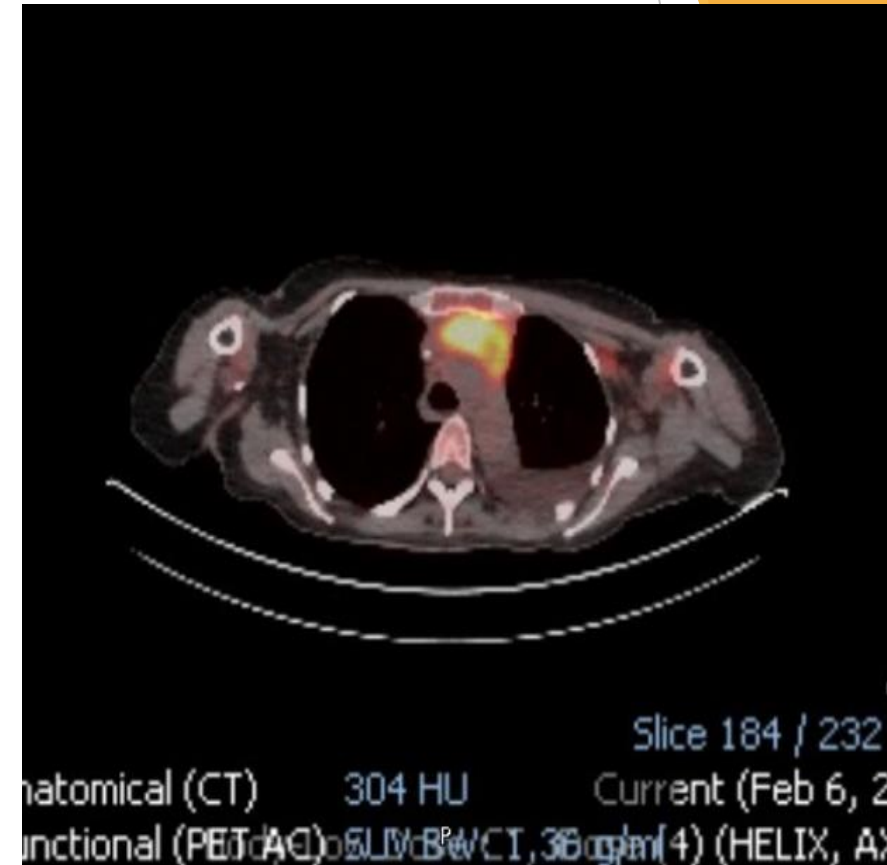
IMAGING NUCLEARE



UNIVERSITÀ
DI TORINO



PET ^{68}Ga -DOTATOC

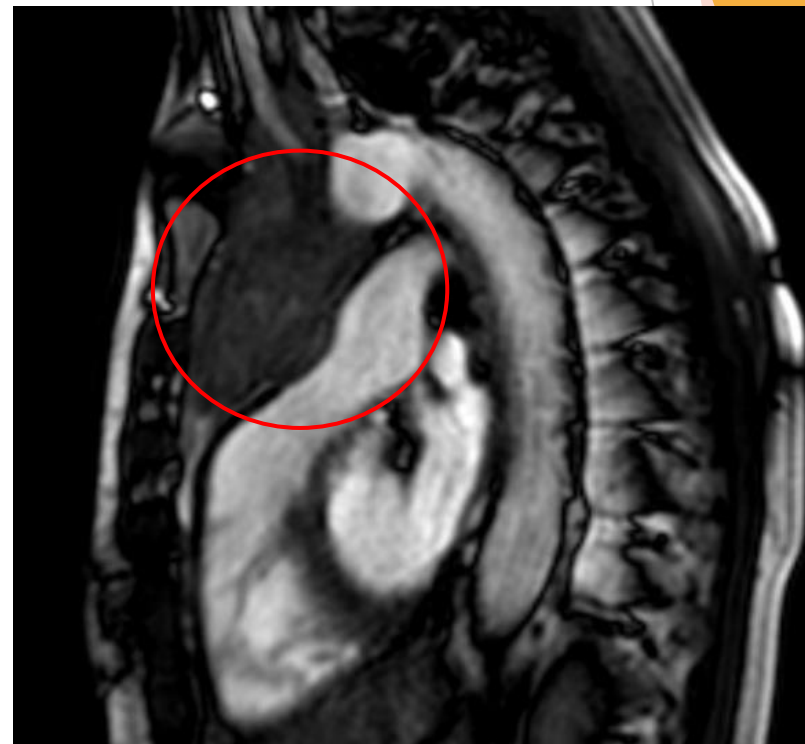


PET ^{18}F -FDG

IMAGING TRADIZIONALE



TC TB CON MDC



RMN CON MDC



REVISIONE BIOPSIA

Descrizione Macroscopica :

Sezioni ulteriori da campione istologico N 303/2024 relativo a biopsia mediastinica del 5.1.24 e refertato come neoplasia neuroendocrina ben differenziata (carcinoide NAS)

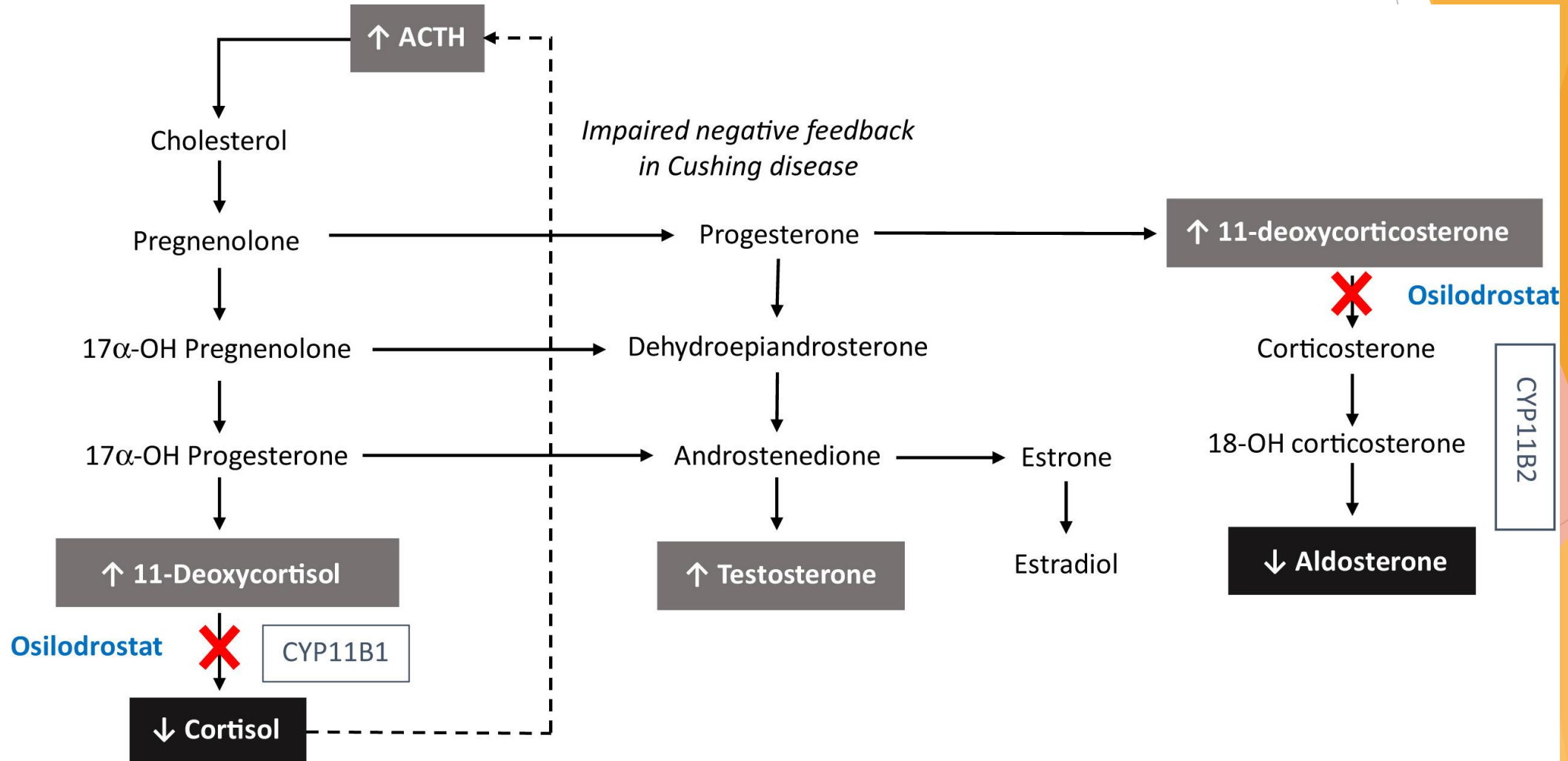
Diagnosi:

La ricerca di espressione di ACTH con metodica immunoistochimica su sezioni di biopsia mediastinica ha dato esito POSITIVO

TRATTAMENTO-Block and replace

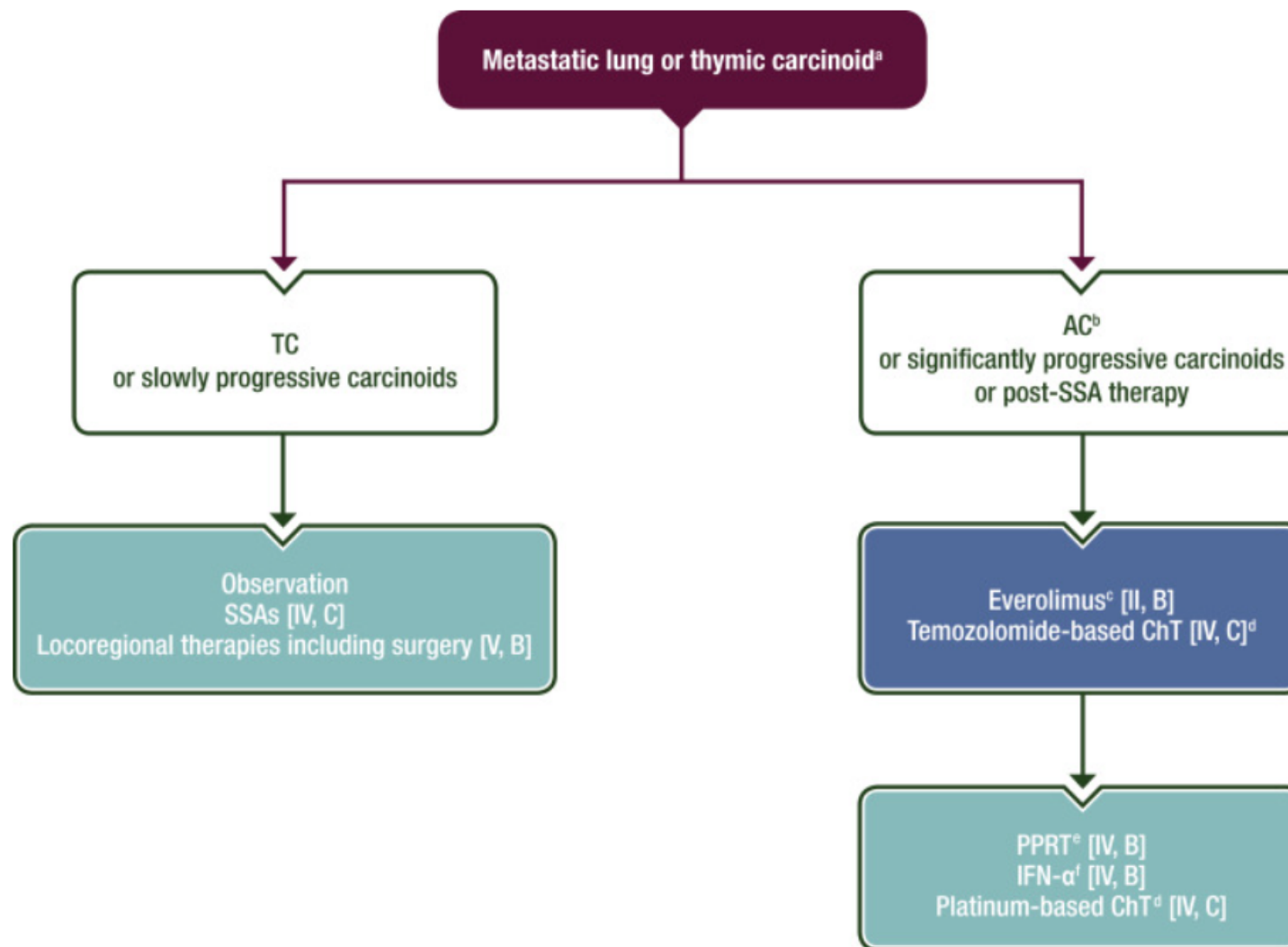
- ▶ In considerazione del grave quadro clinico si avviava trattamento con **Osilodrostat** a dosi crescenti fino alla posologia di 8+8 mg e conseguente ipocorticosurrenalismo, per cui si avviava terapia sostitutiva con cortisone acetato 25 mg ½ cp x2/die
- ▶ Dopo un iniziale peggioramento, si assisteva a progressivo miglioramento dei livelli di potassiemia;
- ▶ Si assisteva a peggioramento dell'irsutismo.

OSILODROSTAT



TRATTAMENTO-Chirurgia?

- ▶ Il caso veniva discusso in riunione collegiale, che non dava indicazione a trattamento chirurgico per infiltrazione vascolare.
- ▶ Si avviava trattamento con **Lanreotide 120 mg/28 giorni**
- ▶ Si avviava **Temozolomide 100 mg 1 cpx2 per 5 giorni ogni 28** a scopo neoadiuvante





Torino, 04/2024

- ▶ Netta riduzione della sintomatologia psichiatrica; regressione del diabete e dell'ipertensione; K 4.3 mmol/l con solo canrenone 100 mg;
- ▶ Persiste irsutismo;
- ▶ Buona tolleranza alla terapia con Temozolamide;
- ▶ Ridotta posologia di Osilodrostat a 2+5 mg con buon compenso.



Torino, 10/2024

- ▶ Benessere generale;
- ▶ Riduzione dell' irsutismo;
- ▶ Alla TC di controllo: dimensioni lievemente incrementate in senso cranio-caudale della lesione mediastinica (85 vs 75 mm). Stabili nodo polmonare e i linfonodi sospetti per secondarietà
- ▶ Switch terapia con Everolimus 10 mg (eseguiti in totale VII cicli di Temozolamide).



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



UNIVERSITÀ
DI TORINO

Gruppo Patologie autoimmuni-surrenaliche

Prof.ssa Roberta Giordano
Dott. Lorenzo Campioni
Dott.ssa Maria Chiara Di Carlo
Dott.ssa Beatrice Bergoglio
Dott.ssa Chiara Sola

Gruppo Ipertensione

Prof. Mauro Maccario
Dott. Mirko Parasiliti-Caprino
Dott.ssa Chiara Lopez
Dott. Fabio Bioletto
Dott.ssa Martina Bollati
Dott. Stefano Arata
Dott. Matteo Procopio
Dott. Daniele Giuseppe Candela
Dott.ssa Elisa Febbraro

Endocrinologia oncologica-surrene

Prof.ssa Emanuela Arvat
Dott. Alessandro Piovesan
Dott.ssa Anna Roux