

SINDROME DI CUSHING DA ACTH-ECTOPICO: SCELTE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

INTRODUZIONE

La sindrome di Cushing (SC) da ACTH ectopico (EAS) è una forma ACTH-dipendente dovuta ad alterata secrezione di ACTH da parte di tumori neuroendocrini (NET), con conseguente ipersecrezione di cortisolo da parte delle ghiandole surrenaliche.

È una condizione rara ma severa per l'intensità dell'ipercortisolismo, rappresentando in alcuni casi una vera e propria emergenza endocrina, che necessita di una pronta risposta, sia in termini di diagnosi che di terapia.

La gestione del paziente richiede un *team* multi-disciplinare esperto. Un gruppo di lavoro francese ha analizzato in una revisione le conoscenze attualmente disponibili in letteratura, dalla clinica alla diagnosi fino alle principali opzioni terapeutiche, con lo scopo di proporre un *work-up* diagnostico-terapeutico pratico e aggiornato per il clinico che si trovi ad affrontare questa patologia.

I NET possono avere differenti localizzazioni, aggressività e differenziazione istologica, e si distinguono forme indolenti, ben differenziate e con ottima prognosi (in passato definiti "carcinoidi") e forme più aggressive ed invasive con peggior prognosi (carcinomi neuroendocrini, NEC). L'approccio diagnostico e terapeutico può quindi essere differente, sebbene nella maggior parte dei casi sia necessaria una rapida gestione della patologia.

EPIDEMIOLOGIA

La reale incidenza e prevalenza dell'EAS è difficile da stabilire, in quanto non tutti i casi sono riconosciuti e registrati, e la maggior parte dei dati proviene da centri altamente specializzati, con conseguente *bias* nel reclutamento dei pazienti. Considerando tali limiti, i dati disponibili suggeriscono che l'EAS rappresenti il 9-18% dei casi di SC ACTH-dipendente. La maggior parte dei casi si verifica in età adulta, mentre i casi in età pediatrica/adolescenziale rimangono aneddotici, sebbene in aumento negli ultimi anni.

Quasi tutti i casi sono sporadici; sono rari i casi descritti nell'ambito di una sindrome da neoplasia multipla (MEN), di tipo 1 (in particolare NET timici ACTH-secerenti) o di tipo 2, e nella sindrome di Von Hippel-Lindau (NET pancreatici).

SECREZIONE E LOCALIZZAZIONE

I tumori ectopici ACTH-secerenti (EAT) possono avere ampia variabilità di natura, secrezione, localizzazione e differenziazione.

Secrezione

L'EAT per definizione secerne ACTH, ma il grado di differenziazione del tumore è variabile e questo comporta un'ampia variabilità nelle modificazioni biosintetiche della pro-opio-melanocortina (POMC): i NET ben differenziati possono secernere ACTH maturo e altri peptidi, mentre quelli meno differenziati e i NEC possono secernere anche altri peptidi derivati dalla POMC o POMC non processata e anche CRH.

I tumori ectopici CRH-secerenti sono molto rari e nella maggior parte dei casi presentano concomitante secrezione di ACTH; possono riscontrarsi sia in età adulta che pediatrica-adolescenziale e ne sono state descritte varie localizzazioni. La diagnosi è generalmente immuno-istochimica.

Localizzazione

Cervicale: rappresentano < 1% di tutti i EAT. Nella maggior parte dei casi sono carcinomi midollari tiroidei, aggressivi, spesso accompagnati da coinvolgimento linfonodale; rare sono le altre forme a localizzazione tiroidea, quali le metastasi da NET polmonari o i paragangliomi cervicali/chemodectomi.



Toracica: i più comuni NET (20-40% di tutti i casi di EAS) sono localizzati nei **bronchi**; nonostante siano nella maggior parte dei casi ben differenziati, localizzati e con crescita lenta, possono presentare metastasi linfonodali e recidivare, in genere dopo iniziale resezione senza concomitante linfadenectomia. Le forme “occulte” – ovvero non visibili radiologicamente – derivano nella maggior parte dei casi da tumori localizzati a livello bronchiale. I NET **timici** rappresentano il 5-10% di tutti i EAT; generalmente sono aggressivi, poco differenziati e spesso accompagnati da invasione loco-regionale e metastasi; raramente sono dovuti a un paraganglioma toraco-mediastinico. I **NEC** a piccole cellule o bronchiali a grandi cellule sono generalmente forme aggressive, che si caratterizzano per ipercortisolismo severo e prognosi infausta per la rapida diffusione del tumore.

Addominale e retro-peritoneale: i NET **pancreatici** rappresentano meno del 15% di tutti i casi di EAS e sono spesso accompagnati da coinvolgimento linfonodale e metastasi epatiche. In rarissimi casi, anche **paragangliomi e feocromocitomi** possono essere responsabili di EAS (< 5% di tutti i casi). Sono generalmente retro-peritoneali e unilaterali (anche se sono descritti casi bilaterali nell’ambito di una MEN-2) e possono secernere ACTH insieme alle metanefrine.

In letteratura sono riportati aneddotiche descrizioni di **altri** tumori con differenziazione neuroendocrina, localizzati a livello di piccolo intestino, mammella, ovaie-utero, prostata, parotidi, pleura, peritoneo, osso, o fegato.

CLINICA

La presentazione clinica della malattia è **estremamente variabile**, a seconda delle caratteristiche del tumore, dell’età del paziente e soprattutto dell’intensità e della durata dell’ipercortisolismo. La malattia generalmente si manifesta con rapido sviluppo di ipercortisolismo, ipokaliemia, ipertensione, sintomi prevalentemente di tipo catabolico (*striae rubrae*, osteoporosi, edemi declivi); meno frequenti sono aumento di peso (può essere presente anche riduzione) e *facies* lunare, la melanodermia si osserva in < 20% dei pazienti.

Forme severe di ipercortisolismo devono essere considerate **emergenze endocrine**, in quanto si associano a peggior prognosi e possono essere fatali.

Importante, dunque, la valutazione delle **comorbidità** associate, per consentire una precoce terapia preventiva e/o un adeguato trattamento.

L’**ipokaliemia** si osserva in circa il 70 % dei casi ed è correlata alla gravità dell’ipercortisolismo. È determinata dall’aumentata escrezione urinaria di potassio favorita dall’effetto mineralcorticoide del cortisolo, in quanto nelle forme severe di ipercortisolismo l’enzima renale 11 β -idrossisteroide-deidrogenasi tipo II, deputato a inattivare il cortisolo, è saturato dall’eccesso di substrato. Si tratta dunque di uno stato di “apparente” eccesso di mineralcorticoidi, con soppressione della secrezione di renina e aldosterone, la cui gestione può richiedere l’associazione al trattamento specifico dell’ipercortisolismo di anti-aldosteronici e/o la supplementazione con potassio.

L’**iperglicemia** è una complicanza acuta frequente. L’eccesso di cortisolo determina insulino-resistenza, aumento della gluconeogenesi epatica e alterata secrezione insulinica. Anche in questo caso, la terapia più efficace è la rapida correzione dell’ipercortisolismo in associazione all’uso di trattamenti ipoglicemizzanti specifici: il miglioramento dei valori glicemici può essere considerato un marcatore dell’efficacia del controllo della secrezione del cortisolo.

L’**ipertensione** si manifesta in circa l’80% dei pazienti con EAS ed è dovuta sia alla ritenzione di fluidi secondaria all’effetto mineralcorticoide del cortisolo, che all’azione diretta del cortisolo a livello cardiaco attraverso i recettori mineralcorticoidi. Nei casi severi di ipercortisolismo possono manifestarsi forme maligne di ipertensione. Ciò può determinare disfunzione ventricolare sinistra, che può causare infarto miocardico soprattutto per l’associazione allo **stato pro-trombotico** indotto dall’ipercortisolismo, aggravato dalla concomitante alterazione della fibrinolisi e dal frequente allettamento cui vanno incontro questi pazienti a causa dell’atrofia muscolare. Fondamentale, pertanto, valutare il rischio trombo-embolico e impostare precocemente una terapia anti-coagulante.

Possono manifestarsi quadri di **insufficienza respiratoria**, da molteplici possibili cause: embolia polmonare, polmonite, sindrome restrittiva secondaria a fratture costali e/o vertebrali.

Elevato è il rischio di **infezioni**, in quanto l'ipercortisolismo determina immuno-soppressione. Ciò è direttamente correlato all'entità dei livelli di cortisolo e favorito dalla contemporanea presenza di iperglicemia. Dati recenti hanno evidenziato come nei pazienti con ipercortisolismo severo le infezioni rappresentino la causa principale di morte nei tre mesi successivi alla diagnosi. Più frequentemente si tratta di infezioni da parte di patogeni opportunisti o conseguenti alla riattivazione di infezioni pregresse, come la tubercolosi; possono mancare i classici sintomi e segni (febbre, rialzo di PCR), ritardando la diagnosi e la terapia. Nei pazienti con ipercortisolismo severo è consigliata la profilassi con sulfametossazolo e trimetoprim della polmonite da *Pneumocystis Jirovecii*, fungo patogeno opportunisto nell'uomo, che non è in grado di determinare infezioni gravi nell'individuo immuno-competente, ma rappresenta un patogeno importante negli immuno-compromessi.

La **miopatia** è una manifestazione molto frequente, che può interessare tutti i muscoli ma è particolarmente invalidante a livello dei quadricipiti, creando difficoltà nel passaggio dalla posizione seduta a quella eretta e causando allettamento precoce. Ciò può portare alla formazione di ulcere da decubito, ad alto rischio di infezione, vista la concomitante presenza di immuno-soppressione e diabete. Appare quindi fondamentale applicare misure preventive e agire tempestivamente ai primi segni di ulcerazione cutanea.

L'**osteoporosi e le fratture da fragilità** possono presentarsi anche nei pazienti più giovani e colpire tutti i siti scheletrici, anche se le più frequenti sono a livello vertebrale. Gli autori suggeriscono uno *screening* radiologico precoce.

La prevalenza di **disturbi psichici** è particolarmente alta nei pazienti con EAS (fino al 50%). Il quadro clinico può variare da sintomi paranoici, depressione, agitazione, fino a veri e propri quadri di psicosi. Il trattamento precoce dell'ipercortisolismo è efficace nel controllo di tali disturbi.

DIAGNOSI

Il *work-up* diagnostico ha lo **scopo** di:

- confermare la diagnosi di SC ACTH-dipendente e fare diagnosi differenziale tra malattia di Cushing e EAS;
- identificare la lesione ACTH-secernente e valutarne l'estensione;
- valutare lo stato di differenziazione e l'indice proliferativo tumorale (mediante biopsia o chirurgia);
- valutare la presenza di complicanze secondarie all'ipercortisolismo.

La diagnosi di EAS deve essere il più tempestiva possibile, vista la severità del quadro clinico: la diagnosi iniziale si effettua mediante dosaggio, su uno o due campioni, del cortisolo libero nelle urine delle 24 ore, dei valori plasmatici di cortisolo e ACTH, generalmente molto elevati.

La **diagnosi differenziale** tra malattia di Cushing e EAS **richiede la combinazione di test biochimici dinamici ed esami di diagnostica per immagini**.

Vista la maggiore frequenza della malattia di Cushing, la **RM ipofisaria** permette di valutare la presenza di lesioni, pur considerando che tale esame può associarsi a falsi negativi e falsi positivi: circa il 40% dei pazienti con malattia di Cushing presenta microadenomi occulti e nei soggetti affetti da EAS possono essere riscontrati incidentalomi ipofisari.

Tra i **test biochimici dinamici** sono utili nella diagnosi differenziale il test al CRH (sensibilità 59-93% e specificità 70-100%) e il test di soppressione con alte dosi di desametasone. Le lesioni ipofisarie in genere presentano una maggiore espressione di recettori per CRH, che ne spiega la maggiore risposta, e una maggiore sensibilità ai glucocorticoidi, responsabile della maggiore soppressione dei valori di cortisolo dopo desametasone. Nell'interpretazione di tali risultati bisogna considerare che **NET ben differenziati possono presentare risposte biochimiche sovrapponibili alle forme ipofisarie**.

Il **cateterismo dei seni petrosi**, durante stimolo con CRH/desmopressina, anche se raccomandato nei casi in cui RM e test dinamici non siano conclusivi e/o discordanti, è una procedura invasiva, quindi in genere non compatibile con la severità del quadro clinico tipica dei pazienti affetti da EAS. Pertanto, gli autori ritengono più appropriato dare priorità a uno studio morfologico mediante **TC total body**, prestando particolare attenzione al torace, per individuare la lesione ectopica secernente e valutarne l'eventuale invasività. Importante a tal fine ricorrere alle nuove tecnologie e far riferimento a radiologi dedicati alla diagnosi dei NET. Nei casi di sospetto EAS, infatti, l'obiettivo è la localizzazione precoce della lesione secernente e il trattamento definitivo mediante resezione chirurgica. Nei casi in cui ciò non sia possibile, perché la lesione è occulta, è fondamentale iniziare

precocemente il trattamento farmacologico dell'ipercortisolismo e delle comorbilità correlate.

Studi di **imaging funzionali** possono consentire di individuare tumori occulti agli studi morfologici, stadiare la neoplasia e/o contribuire a confermare e definire il "fenotipo" neuroendocrino di una lesione altrimenti diagnosticata. La conferma, infatti, di una lesione neuroendocrina è rilevante, soprattutto per l'elevata prevalenza di incidentalomi polmonari. L'**Octreoscan** ha scarsa sensibilità nell'individuazione di EAS addominali e pelvici, a causa della fisiologica captazione del tracciante in tali sedi. Diversi studi suggeriscono che la **PET** con i diversi **⁶⁸Ga-DOTA-peptidi** sia superiore all'Octreoscan nell'individuazione di piccole lesioni e nella stadiazione delle forme metastatiche, ma ad oggi i dati sono limitati. La **¹⁸F-FDG-PET** è di ausilio nella caratterizzazione del comportamento biologico delle lesioni già individuate, in quanto nei carcinoidi atipici o nei NET con peggior prognosi si osserva intensa captazione, mentre le forme occulte, spesso non metastatiche, differenziate, a lenta crescita potrebbero non essere identificabili con tale metodica.

La sensibilità diagnostica della **¹⁸F-DOPA PET/TC** varia tra le sedi tumorali (71% polmonari, 33% mediastiniche) e potrebbe rappresentare una terza opzione quando **⁶⁸Ga PET/TC** e **¹⁸F-FDG PET/TC** sono negative.

Si raccomanda, dunque, in caso di dubbi la **ripetizione nel tempo delle diverse metodiche, morfologiche e funzionali**, e la maggior parte degli studi considera **⁶⁸Ga PET/TC** e **¹⁸F-FDG PET/TC** come esami complementari piuttosto che alternativi.

MANAGEMENT

La gestione dei pazienti affetti da EAS deve mirare al **controllo dell'ipercortisolismo** e contemporaneamente alla **prevenzione e trattamento delle possibili comorbilità** (ipertensione, iperglicemia, ipokaliemia, infezioni, tromboembolismo).

Le **scelte** terapeutiche definitive (terapia farmacologica, resezione chirurgica della lesione secernente, surrenectomia) devono essere **personalizzate** a seconda del caso e discusse da un *team* multi-disciplinare di esperti, mentre rimane prioritario il controllo dell'ipercortisolismo.

Terapia farmacologica

È guidata dal monitoraggio clinico e biochimico, mediante il dosaggio di elettroliti, glicemia, cortisolemia e cortisolemia.

L'**ipokaliemia** può richiedere, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, anche la supplementazione con potassio o l'utilizzo di spironolattone, da rivalutare dopo la riduzione/normalizzazione dei valori di cortisolo.

Importante è la **prevenzione del rischio trombo-embolico** mediante terapia anti-coagulante con eparina, ed il **trattamento** mirato di eventuali **infezioni** (frequente la polmonite da *P. Jirovecii*).

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico dell'ipercortisolismo, gli **inibitori della steroidogenesi** sono di prima scelta, grazie a efficacia e rapidità d'azione. L'utilizzo da parte di endocrinologi esperti permette, mediante l'adeguata titolazione del farmaco, di ottenere un controllo biochimico e clinico evitando possibili effetti avversi. Il **metirapone**, inibitore specifico della 11-idrossilasi, richiede la somministrazione frazionata nell'arco della giornata a causa della breve emivita e farmaco-cinetica, ma permette di ottenere un controllo rapido dei valori di cortisolo. Il **dosaggio** può variare da 1500 a 6000 mg/die. Possibili **effetti avversi**, in genere per alti dosaggi, sono disturbi gastro-intestinali, ipertensione e ipokaliemia, dovuti all'accumulo dei precursori mineralcorticoidi (come il DOC). Nelle donne inoltre può manifestarsi iperandrogenismo per accumulo di androstenedione e quindi testosterone.

Il **ketoconazolo**, che inibisce diversi enzimi della steroidogenesi, è utilizzabile a un **dosaggio** compreso tra 600-1000 mg/die e presenta minore rapidità d'azione rispetto al metirapone. Richiede il monitoraggio della funzionalità epatica essendo **epato-tossico**. La combinazione di ketoconazolo e metirapone ha effetto sinergico e consente di prevenire possibili effetti avversi legati all'utilizzo delle alte dosi.

Recente è l'introduzione di **osilodrostat**, nuovo inibitore di 11-idrossilasi, che presenta più lunga emivita rispetto al metirapone, il cui utilizzo è attualmente approvato per la malattia di Cushing.

Il **mitotane**, oltre all'effetto adrenolitico inibisce diversi enzimi della steroidogenesi e aumenta la *clearance* epatica e la secrezione di CBG (*cortisol-binding-protein*). Anche se poco usato, ne è stata dimostrata l'efficacia nell'ipercortisolismo ACTH-dipendente. A causa della latenza d'azione, non è indicato nei casi in cui sia necessario un rapido controllo dell'ipercortisolismo e numerosi sono gli effetti avversi che ne rendono complicato l'utilizzo.

I dati su **mifepristone**, antagonista recettoriale dei glucocorticoidi, sono limitati.

Sono stati pubblicati inoltre studi relativi all'efficacia di inibitori kinasici nelle forme secondarie a carcinomi tiroidei midollari non resecabili.

Gli **analoghi della somatostatina** hanno dimostrato un effetto parziale e transitorio, e sono dunque utilizzabili solo in associazione ad altre terapie specifiche nei NET metastatici con *imaging* specifico positivo.

Infine, nei casi di EAS secondario a NET pancreatico è stata riportata l'efficacia di trattamenti **chemioterapici**.

Terapia chirurgica

La resezione chirurgica della lesione ectopica secernente rappresenta il trattamento risolutivo dell'ipercortisolismo. Dopo una fase transitoria post-chirurgica di insufficienza cortico-surrenalica, consente infatti il ripristino della funzione surrenalica nel tempo. L'intervento chirurgico deve essere considerato solo per NET ben localizzati, non metastatici, e dopo aver preparato farmacologicamente il paziente all'intervento.

I casi non resecabili devono essere caratterizzati istologicamente per guidare le scelte terapeutiche, ma fondamentale è assicurare il controllo dell'ipercortisolismo, mediante l'utilizzo dei farmaci sopra descritti o se necessario mediante surrenectomia bilaterale (BLA) laparoscopica. Questa permette di ottenere una rapida risoluzione dell'ipercortisolismo, ma nei pazienti affetti da forme severe si associa ad elevato rischio di mortalità e complicanze intra-operatorie (infarto miocardico, infezioni, emorragie). Pertanto, tale opzione terapeutica è indicata nelle forme severe, quando i farmaci disponibili sono inefficaci o non tollerati, o nei NET metastatici differenziati, in cui l'efficacia dei farmaci anti-neoplastici potrebbe essere compromessa dall'utilizzo degli inibitori della steroidogenesi.

L'obiettivo è la ricerca sempre più precoce e precisa delle lesioni secernenti per evitare il ricorso alla BLA.

CONCLUSIONI

L'EAS dovrebbe essere considerata un'emergenza endocrina.

Essendo una patologia rara, con presentazione clinica variabile, la diagnosi è spesso tardiva e ciò contribuisce a complicarne il quadro clinico. Infatti, i pazienti affetti da tale condizione vengono trattati, con scarso beneficio, per le singole comorbidità, fino a quando l'ipercortisolismo non è diagnosticato.

La combinazione di esami biochimici, morfologici e funzionali è utile per consentire una diagnosi corretta.

Il trattamento deve essere personalizzato, avendo sempre come priorità il controllo dell'ipercortisolismo e delle possibili complicanze associate. L'asportazione della lesione secernente, quando possibile, permette la risoluzione definitiva dell'ipercortisolismo.

La gestione deve essere affidata a endocrinologi esperti che lavorano nell'ambito di un *team* multi-disciplinare.

BIBLIOGRAFIA

1. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, et al. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol* [2020, 182: R29-58](#).