

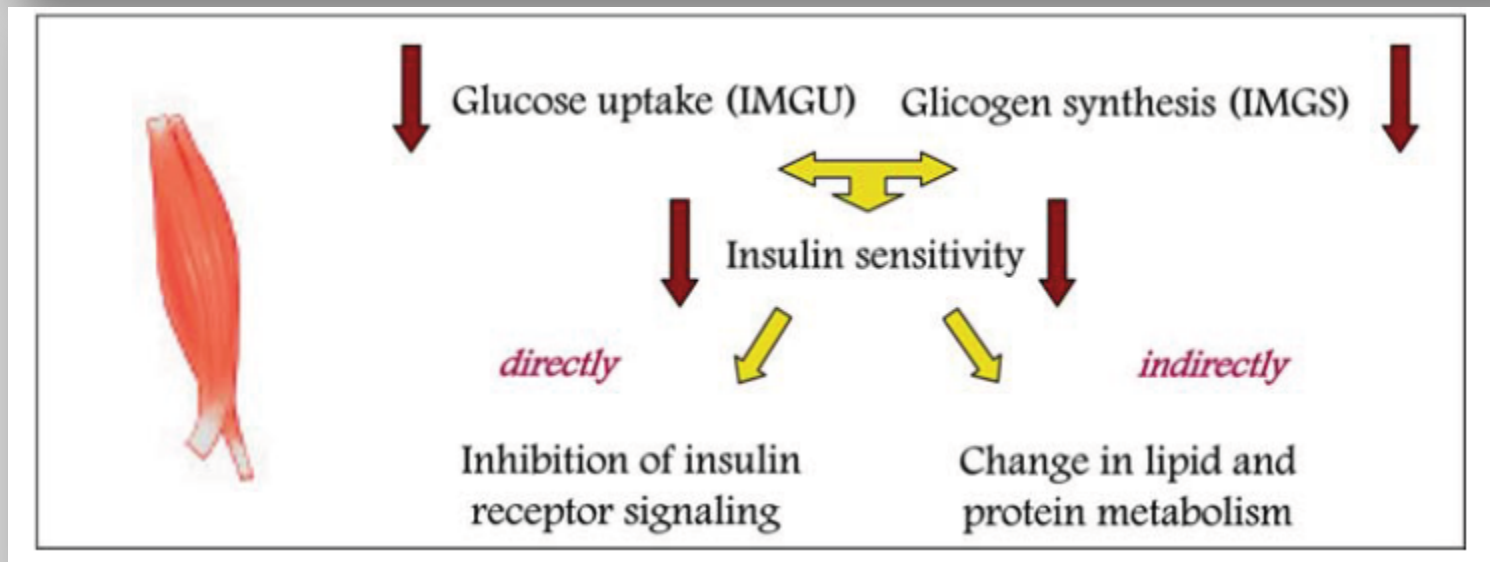
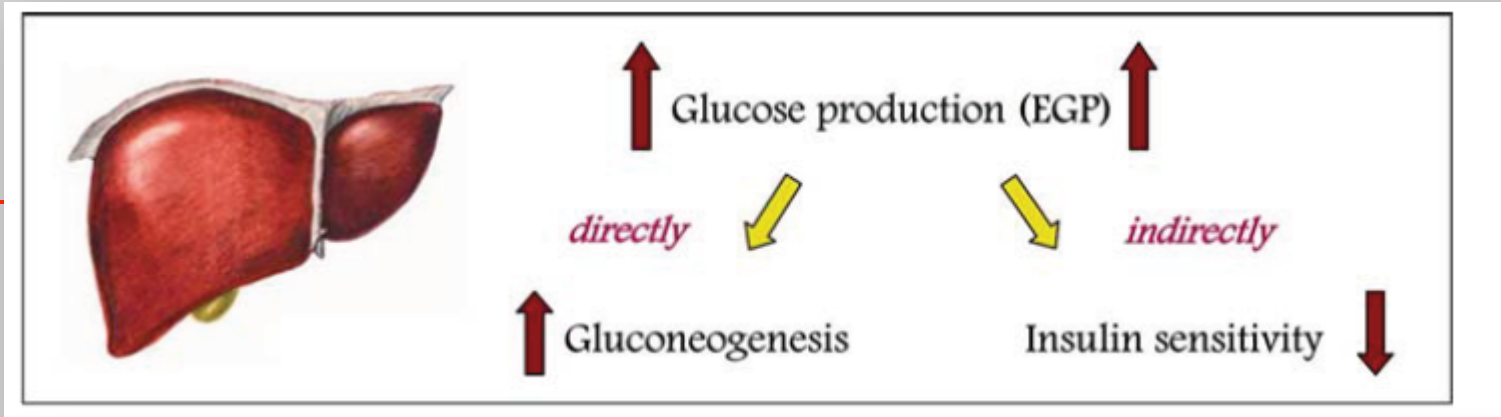


Bari,
7-10 novembre 2013

Iperglicemia e Cushing Caso clinico

Giuseppe Reimondo

Medicina Interna 1 ad Indirizzo Endocrinologico
AOU San Luigi Gonzaga Orbassano
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche – Università di Torino
giuseppe.reimondo@unito.it



It was also recently reported that short-term exposure to glucocorticoids reduced the insulinotropic effects of GLP-1

Table 2. Signs and Symptoms of Patients With Cushing's Syndrome in the Authors' Patient Population*

Sign or Symptom	Frequency, %
Truncal obesity	96
Facial plethora	82
Diabetes or glucose intolerance	80
Gonadal dysfunction	74
Hirsutism, acne	72
Hypertension	68
Muscle weakness	64
Skin atrophy and bruising	62
Mood disorders	58
Osteoporosis	38
Edema	18
Polydipsia, polyuria	10
Fungal infections	6

*N = 302; 48 males and 254 females; mean $\pm$ SD age, 39.5 $\pm$ 11.9 years; range, 11-75 years.

Boscaro M et al, 2000

	Proportion
Obesity or weight gain	95%*
Facial plethora	90%
Rounded face	90%
Decreased libido	90%
Thin skin	85%
Decrease linear growth in children	70-80%
Menstrual irregularity	80%
Hypertension	75%
Hirsutism	75%
Depression/emotional lability	70%
Easy bruising	65%
Glucose intolerance	60%
Weakness	60%
Osteopenia or fracture	50%
Nephrolithiasis	50%

*100% in children.⁶⁷

Table 2: Clinical features of Cushing's syndrome^{1,62,72}

Newell Price et al., 2006

Screening of Cushing's Syndrome in Outpatients with Type 2 Diabetes: Results of a Prospective Multicentric Study in Italy

Massimo Terzolo et al., JCEM 2012



Bari,
7-10 novembre 2013

TABLE 4. Continued

Cortisol after DST (nmol/liter)	Cortisol after Liddle I (nmol/liter)	UFC (% of ULN)	ACTH (pmol/liter)	Imaging test	Tumor found [size (mm)/side]	Patient outcome
574	378	280	<1	Adrenal CT	25/right	Treatment of T2DM stopped after ADX
348	58	200	<1	Adrenal CT	32/right	Discontinued insulin after ADX
455	334	220	<1	Adrenal CT	28/left	Treatment of T2DM stopped after ADX
367	480	NA	1.1	Adrenal CT	BMAH	Started dialysis; right leg amputation
643	552	150	<1	Adrenal CT	31/left	Treatment of T2DM and HTN stopped after ADX
171	77	90	2.3	Pituitary MRI	NA	Treatment of T2DM and HTN unchanged



FIG. 1. Flow-chart of the study.

Francangela, 67 anni



Bari,
7-10 novembre 2013

- Familiarità per ipertensione.
- Storia di ipertensione arteriosa da circa 15 anni in triplice terapia con scarso controllo.
- Ipotiroidismo in trattamento con levotiroxina 50 mcg/die.
- Obesità centripeta (recente calo ponderale di 7 kg).
- Osteoporosi in trattamento con calcio e vitamina D.
- Sindrome ansiosa.
- Riscontro di iperglicemia in range diabetico
- Ipercolesterolemia in trattamento con statine a basso dosaggio, ipertrigliceridemia (235 mg/dl)
- Quadro di verosimile steatoepatite.



Iniziereste una diagnostica per sindrome di Cushing?



Bari,
7-10 novembre 2013

SI

NO

- obesità centripeta,
ipotrofia muscolare,
facies lunare, accesa,
gibbo, adiposità
sovracclavare
- Terapia
 - Rosuvastatina 5 mg
 - Metformina 1000, 1 co a colazione + 1 co a pranzo + 1 co a cena
 - Repaglinide 2 mg, 1 co a pranzo e 1 co a cena
 - L-tiroxina 50 mcg a giorni alterni con 75 mcg
 - ramipril HCT 5 mg, ½ co mattino e sera
 - amlodipina 10 mg

Diagnosi



Bari,
7-10 novembre 2013

- cortisolo salivare h.24 elevato in 3 campioni (9-12.0-12.5 mcg/l),
- CLU elevato (240 mcg/24h),
- ACTH ridotto (4 pg/ml).
- Il cortisolo dopo desametasone 1 mg non risulta soppresso (22 mcg/dl)
- Da segnalare microalbuminuria (3.18 mg/dl), modesta IRC (creatinina 1.22 mcg/dl).
- La TC addome evidenzia entrambi i surreni ingranditi con multiple formazioni nodulari confluenti

Novembre 2008

- Viene sottoposta a surrenectomia sinistra
- La paziente sospende la terapia con ipoglicemizzanti orali e riduce quella anti-ipertensiva

Gennaio 2009

- Riprende la terapia con ipoglicemizzanti orali
- Ripresa attività di malattia
 - cortisolo salivare h.24 elevato in 3 campioni (9-12.0-12.5 mcg/l),
 - CLU elevato (240 mcg/24h),
 - ACTH ridotto (4 pg/ml).
 - cortisolo dopo dex 1 mg: 7 mcg/dl.

Seconda
surrenectomia

Sospende la
terapia con
ipoglicemizzanti
orali

Ultimo controllo

Persiste
ipertensione e
dislipidemia.
No diabete

Francesca, 59 anni



Bari,
7-10 novembre 2013

- Familiarità per diabete, ipertensione e cardiopatia.
- Da circa 4-5 anni comparsa di diabete tipo 2 e ipertensione. HbA1c 8.6%
- Nel 2008 comparsa di ipertricosi.
- A novembre 2008 ricovero per scompenso cardiaco con riscontro di cardiomiopatia dilatativa (coronarografia negativa).
L'ecocardiogramma mostrava FE 25% con ventricolo sinistro nettamente dilatato.

Terapia



Bari,
7-10 novembre 2013

- PPI 20 mg,
- Bisoprololo 2.5 mg,
- Furosemide 500 mg $\frac{1}{2}$ co,
- Spironolattone 100 mg,
- Insulina 14 U, 10 U, 18 U,
- ASA 1 co,
- Valsartan 160 mg 2 co,
- Rosuvastatina 10 mg.



Iniziereste una diagnostica per sindrome di Cushing?



Bari,
7-10 novembre 2013

SI

NO

Diagnosi



Bari,
7-10 novembre 2013

- ACTH del mattino 5-9 pg/ml
- Cortisolo dopo dex 1 mg 7.23 mcg/dl
- CLU 33 mcg/24h
- CRH-dex test: cortisolo basale 5.3 +15, 5.4, senza risposta sulla curva.
- Testosterone 2.9, DHEAS 0.9 mcg/ml
- TC addome con riscontro di iperplasia macronodulare bilaterale (50 mm sia a destra che a sinistra)

- In data 8-9-2010 è stata sottoposta a intervento di surrenectomia sinistra.
Istologico: adenoma a cellule chiare.
- sospeso la terapia con insulina e il profilo glicemico a domicilio appare molto buono.
- Dopo un anno...
 - peggioramento del compenso glicemico (glicata 11.1%)
 - cortisolo dopo dex 1 mg 4.77 mcg/dl,
 - ACTH <5 pg/ml,
 - cortisolo salivare a mezzanotte al di sopra della norma in due occasioni (3.5 e 5.2 mcg/l).

Maria, 67 anni



Bari,
7-10 novembre 2013

- Paziente diabetica da circa 11 anni, in terapia con ipoglicemizzanti orali.
- Ipertensione arteriosa
- Habitus cushingoide, ipertricosi al volto. Non gibbo, non strie.



Iniziereste una diagnostica per sindrome di Cushing?



Bari,
7-10 novembre 2013

SI

NO

Esami



Bari,
7-10 novembre 2013

- cortisolo salivare ore 24: 2.5 mcg/L;
- UFC=39 mg/dL;
- ACTH=42 pg/ml;
- DEAS< 15 mg/dL
- Cortisolo dopo dex 1 mg <0.5

Negli anni successivi



Bari,
7-10 novembre 2013

- Peggioramento del compenso glicemico (fino a circa 10% di emoglobina glicata) con implementazione della terapia
 - Liraglutide 1.2 mg, gliclazide 30 mg 2 co, Metformina 850 mg 1 co x 3
 - Telmisartan/HCTZ 80 + 25 mg 1 co al mattino, lercanidipina 10 mg
 - Omega3 1000 mg x 3



Ripetereste la diagnostica per sindrome di Cushing?



Bari,
7-10 novembre 2013

SI

NO

... è stato fatto



Bari,
7-10 novembre 2013

- Comunque esami sempre negativi
 - cortisolo salivare ore 24 2.9 e 2.5 mcg/l
 - CLU nella norma 54 mcg/d
 - Cortisolo dopo dex 1 mg <1

Screening of Cushing's Syndrome in Outpatients with Type 2 Diabetes: Results of a Prospective Multicentric Study in Italy

Massimo Terzolo et al., JCEM 2012



Bari,
7-10 novembre 2013

- patients selected for uncontrolled diabetes despite appropriate treatment and resistant hypertension.
- The frequency of definitive Cushing's syndrome was indeed of 5.1% among patients with HbA1c greater than 9.0% despite intensive treatment and the levels of blood pressure not at target despite three drugs.
- A diagnosis of type 2 diabetes younger than 50 yr of age is another factor that should raise suspicion.



Bari,
7-10 novembre 2013

Grazie per l'attenzione



GIUSEPPE REIMONDO

ANNA PIA
Barbara Allasino
Giulia Peraga

MASSIMO TERZOLO



giuseppe.reimondo@unito.it