

# **SINDROME DI CUSHING DA ACTH ECTOPICO: PERCORSI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI**

**P. Lardo, V. Toscano, A. Stigliano**

**Endocrinologia, Ospedale Sant'Andrea, Roma**

## **Introduzione**

La sindrome di Cushing da ACTH-ectopico è responsabile di circa il 10-15% dei casi di ipercortisolismo. Questa forma è dovuta alla secrezione da parte del tumore extra-ipofisario di ormone adrenocorticotropo (ACTH), del fattore di rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (CRH) e di altri peptidi, responsabili dell'aumento dei livelli di cortisolo. Nel 9-27% dei casi la lesione rimane occulta per lungo tempo.

Il quadro biochimico è caratterizzato da valori di ACTH e cortisolo elevati e dall'ipokaliemia, comune quest'ultima al 70% dei pazienti affetti.

La diagnosi differenziale rispetto alle altre forme di ipercortisolismo ACTH-dipendente viene affidata ai test dinamici, i quali si basano sulla parziale responsività degli adenomi ipofisari al feed-back negativo esercitato dai glucocorticoidi, contrariamente a quanto si verifica nel Cushing da ACTH-ectopico.

Clinicamente, rispetto alle altre forme, si verifica un ipercortisolismo severo ed una maggiore gravità delle comorbidità. Fondamentale è il controllo dell'ipercortisolismo, che talvolta può richiedere la combinazione di più farmaci. L'obiettivo terapeutico è dunque la ricerca della lesione secernente mediante l'esecuzione di tecniche di imaging morfofunzionali. Il gold standard della terapia in ogni caso consiste nella rimozione chirurgica della neoplasia quando diagnosticata.

## **Descrizione del caso clinico**

Paziente di sesso maschile, età 40 anni, anamnesi familiare e fisiologica negativa. Anamnesi patologica remota: litiasi colecisti, asportazione cisti ossea femore dx. Anamnesi patologica prossima: diagnosi di ipercortisolismo ACTH-dipendente a dicembre 2015, in seguito alla comparsa di edemi declivi ed ematomi agli arti inferiori, associati ad ipertensione arteriosa importante, ipokaliemia e stato confusionale grave, tali da compromettere le normali attività quotidiane. I dosaggi ormonali basali e dopo stimolo confermavano la diagnosi di ipercortisolismo ACTH-dipendente di natura ectopica. Veniva intrapresa precocemente terapia con Metirapone a dosaggio crescente. Successivamente, per il mancato controllo clinico e biochimico, veniva aggiunto in terapia Ketoconazolo. All'imaging radiologico (TC total body) non riscontro di lesioni sospette, <sup>68</sup>Ga-DOTANOC-PET negativa. Il controllo radiologico successivo, eseguito dopo circa 6 mesi dal precedente, evidenziava a livello del segmento apico-dorsale del LIS la presenza di un nodulo solido sospetto (6 x 4 mm), che veniva sottoposto ad esame biotico, la cui citologia era compatibile con neoplasia neuroendocrina mentre l'esame istologico risultava negativo. Il paziente veniva quindi sottoposto ad intervento chirurgico per resezione del nodulo polmonare. L'esame istologico definitivo, dimostrava: "localizzazione di tumore neuroendocrino con gli aspetti istologici del carcinoma atipico, con positività cellulare a sinaptofisina, cromogranina-A, CD56 e CK AE1/AE3. Attività mitotica pari a 4 mitosi/10 HPF. Necrosi assente. La neoplasia è presente sui margini di resezione. Positività immunohistochimica per ACTH".

Il controllo ormonale nel post intervento evidenziava valori ridotti di ACTH e di cortisolo.

## **Conclusioni**

Il caso clinico esposto dimostra la difficoltà diagnostica di queste forme e il rischio tardivo nella diagnosi, qualora la lesione responsabile della secrezione di ACTH rimanga a lungo "invisibile".

La possibilità di un approccio terapeutico mono- o polifarmacologico, offerto dalla recente disponibilità degli inibitori della steroidogenesi, migliora la possibilità di arginare il quadro clinico indotto dall'eccessiva secrezione di cortisolo.