

La Sindrome di Cushing: il valore aggiunto dei centri di riferimento per una corretta diagnosi e un efficace trattamento

Riassunto

L'inappropriato eccesso di cortisolo produce una caratteristica sindrome clinica nota con il nome del neurochirurgo, Harvey Cushing, che l'identificò per la prima volta ormai 100 anni fa. La sindrome di Cushing può essere causata da tumori ipofisari (in questo caso chiamata malattia di Cushing), surrenalici o neuroendocrini. I suoi effetti fisici e psichici sono drammatici e comportano compromissione della qualità di vita e alto rischio di morte. Come altre malattie rare, la sindrome di Cushing è a volte difficile da sospettare, diagnosticare e curare. Tuttavia, negli ultimi anni notevoli progressi sono stati compiuti sia in campo diagnostico che terapeutico, anche grazie alla introduzione di numerosi nuovi farmaci capaci di agire a livello ipofisario, surrenale o direttamente recettoriale. D'altra parte, la chirurgia, che rappresenta sempre la terapia di prima linea, e la radioterapia sono diventate sempre meno invasive e più efficaci. La surrenectomia bilaterale, a cui si fa ricorso quando le altre opzioni terapeutiche falliscono, è sempre meno utilizzata. L'esistenza di centri di riferimento, dotati di una organizzazione multidisciplinare, di specialisti dedicati e di tecnologie diagnostiche e terapeutiche all'avanguardia, rappresenta un'importante risorsa per i pazienti e per i loro medici di famiglia, cui però spetta il compito di ridurre il ritardo diagnostico che ancora oggi costituisce il primo e più importante problema di questa malattia.

Introduzione

La sindrome di Cushing è causata dal cronico e inappropriato eccesso di cortisolo in circolo. Si tratta di una malattia relativamente rara, descritta per la prima volta da un neurochirurgo americano (Harvey Cushing) all'inizio del secolo scorso, che intuì il rapporto esistente fra un tumore dell'ipofisi e un complesso corredo di sintomi e segni conseguenti ad alterazioni metaboliche e malattie d'organo¹. Molti decenni dopo, si comprese che tale tipo di tumore ipofisario sintetizza e secerne una eccessiva quantità di ACTH che a sua volta induce una esagerata produzione di cortisolo da parte dei surreni (malattia di Cushing). Molto più raramente, elevate quantità di ACTH (o di CRH, il fattore di rilascio dell'ACTH fisiologicamente prodotto dall'ipotalamo) possono essere secrete da tumori neuroendocrini extraipofisari (sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH o di CRH). La sindrome di Cushing può essere provocata anche da un tumore benigno o maligno del surrene o da iperplasia micro o macronodulare di uno o di entrambi i surreni, con autonoma ipersecrezione di cortisolo. In questi casi la secrezione di ACTH risulta soppressa per il feed-back negativo esercitato dal cortisolo sull'ipotalamo e sull'ipofisi. Mentre le forme endogene di malattia o sindrome di Cushing sono abbastanza rare, la sin-

Salvatore Cannavò¹, Umberto Alecci²

¹ UOC di Endocrinologia, AOU Policlinico "G. Martino", Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Università di Messina, Messina;

² Area di interesse metabolica, endocrinologica e diabetologica della SIMG

Parole chiave

Cortisolo
ACTH
Cushing
Ipofisi
Surrene

Indirizzo per la corrispondenza

SALVATORE CANNAVÒ
cannavos@unime.it

drome di Cushing conseguente alla assunzione di steroidi glicocorticoidi per il trattamento di malattie non endocrine (sindrome di Cushing iatrogena o *factitia*) è abbastanza frequente, ma non è oggetto della presente rassegna.

L'eccesso di cortisolo si associa a obesità, sarcopenia, ipertensione, diabete mellito, osteoporosi, vasculopatia, alterazione della coagulazione, depressione, suscettibilità alle infezioni e aumentata mortalità². Una diagnosi precoce, o quantomeno tempestiva, e una radicale eliminazione chirurgica della causa della malattia sono i presupposti per un adeguato controllo dell'ipercortisolismo, cui consegue la risoluzione del quadro clinico, il miglioramento delle complicanze sistemiche e la riduzione del rischio di morte. Tuttavia, in un terzo dei pazienti la causa dell'ipercortisolismo resta occulta o l'intervento chirurgico non elimina del tutto la neoplasia. In questi casi il controllo della malattia deve essere perseguito con terapie mediche, radioterapia o mediante surrenectomia bilaterale.

La mortalità

Un elevatissimo rischio di morte nei pazienti con sindrome di Cushing fu riportato dallo stesso Harvey Cushing nella sua prima pubblicazione scientifica sull'argomento. Fino a pochi decenni fa alcuni studi riportavano una mortalità del 50% a 5 anni dalla diagnosi³. Più recentemente, la prognosi *quoad vitam* è notevolmente migliorata, parallelamente ai progressi compiuti in campo diagnostico e terapeutico, ma ancora oggi il rischio di morte è più elevato rispetto alla popolazione generale persino quando la malattia è in remissione o controllata da molti anni. Le principali cause di morte sono costituite dalle complicanze cardio- e cerebrovascolari, inclusi gli eventi tromboembolici e la coagulazione intravasale disseminata (CID), e da quelle infettive. Tale rischio è particolarmente elevato soprattutto nei mesi successivi al trattamento chirurgico, anche quando la malattia è ben controllata, e pertanto è necessaria una attenta e costante sorveglianza oltre a specifiche misure preventive⁴.

L'epidemiologia

La reale incidenza della sindrome di Cushing è ancora oggi oggetto di discussione. Se i casi eclatanti risultano piuttosto rari – con una incidenza non superiore ai 3-4 casi per milione di abitanti per anno –, le forme paucisintomatiche o quelle subcliniche sono certamente più frequenti, soprattutto fra i numerosi casi in cui adenomi surrenali sono diagnosticati incidentalmente in corso di indagini radiologiche (TC o RMN) o ecografiche dell'addome. È importante sottolineare però che la mortalità risulta elevata anche nelle forme clinicamente meno appariscenti, e il rischio di complicanze sistemiche è comunque consistente⁵. La sindrome di Cushing si presenta soprattutto nel sesso femminile e durante la IV decade di vita, ma può verificarsi a

qualsiasi età, e anche nei bambini. In genere, le forme causate da tumori dell'ipofisi sono più precoci. Nella maggior parte dei casi si tratta di piccoli adenomi ipofisari (< 1 cm di diametro, microadenomi) ACTH-secernenti, difficili da individuare anche con tecniche sofisticate (RMN 1.5-Tesla con specifiche metodiche contrastografiche). I macroadenomi ipofisari sono molto più rari, ma caratterizzati in genere da una storia naturale più drammatica e da una prognosi peggiore, anche quando la ipersecrezione di ACTH è moderata⁶. In casi eccezionali tali tumori possono evolvere in carcinomi e metastatizzare sia localmente che a distanza.

La clinica

L'obesità, tipica della sindrome di Cushing, è centripeta per accumulo di adipe a livello prevalentemente addominale, oltre che alla nuca (gibbo di bufalo) e nelle guance (contribuendo a causare la c.d. *facies lunaris*). Alla definizione di tale quadro concorre la evidente sarcopenia a livello degli arti, che contribuisce a determinare marcata astenia e facile faticabilità (Fig. 1). Sia l'astenia che la faticabilità sono peggiorate dalla ipokaliemia, costante soprattutto nelle forme più gravi di ipercortisolismo. Non raramente, tuttavia, la sindrome di Cushing non determina inizialmente obesità. Anzi la sarcopenia può causare un illusorio calo ponderale che contrasta con l'accentuazione della

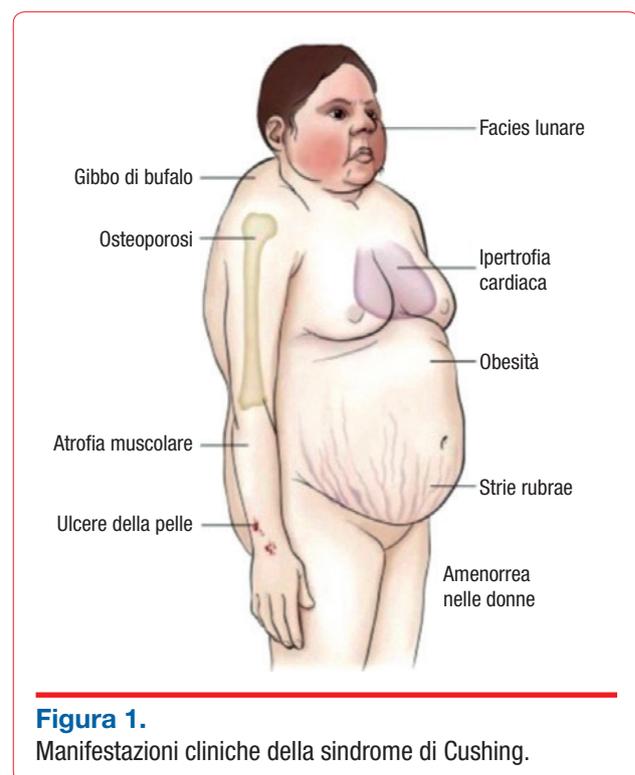


Figura 1.
Manifestazioni cliniche della sindrome di Cushing.

circonferenza vita. Infatti, l'alterazione del rapporto vita/fianchi rappresenta un segno precoce di ipercortisolismo. L'eccesso di cortisolo causa anche la riduzione del collagene del tessuto cutaneo che si assottiglia marcatamente e si smaglia, facendo trasparire il reticolo vascolare sottocutaneo. Ciò, anche a causa di fenomeni microemorragici che sono di per se responsabili di ecchimosi diffuse e non motivate, conferisce alle strie il tipico colore rosso-violaceo (strie rubre).

Frequente è la compromissione della funzione gonadica. Oligoamenorrea è frequentemente riferita dalle donne, soprattutto nelle forme di origine ipofisaria, insieme a manifestazioni di iperandrogenismo. Riduzione della libido e disfunzione erettile sono invece lamentate dai pazienti di sesso maschile. Diabete mellito, per l'aumentata attività neoglucogenica e ridotta captazione del glucosio a livello muscolare, ipertensione arteriosa, per l'azione sodioritensiva causata dalla esaltata attività mineralcorticoida indotta dall'eccesso di glucocorticoidi, e grave depressione del tono dell'umore, scarsamente responsiva alle classiche terapie antidepressive e imputabile all'azione dei glucocorticoidi a livello dell'ippocampo, dell'amigdala e della corteccia cerebrale, rappresentano complicanze assai frequenti. Inoltre, l'eccesso di cortisolo interferisce con il metabolismo calcio-fosforico favorendo la mobilitazione di calcio dal tessuto osseo e l'aumento della sua concentrazione nelle urine, cui ne consegue, da un lato, un'elevata frequenza di osteoporosi e un rischio aumentato di fratture e, dall'altro, un alto rischio di nefrolitiasi⁷.

Contrariamente a quanto comunemente ritenuto, tuttavia, né l'obesità centripeta o le strie rubre, né l'ipertensione o il diabete possono essere considerati, da soli o in associazione, elementi patognomici di ipercortisolismo, data anche la loro elevata frequenza nella popolazione generale. Invece, le caratteristiche cliniche che devono indurre il sospetto di ipercortisolismo sono soprattutto la sarcopenia, con ingiustificate mialgie e faticabilità muscolare, la facile comparsa di ecchimosi ed eventi tromboembolici, o l'osteoporosi (e eventuali fratture a bassa energia) soprattutto se prevalente al rachide, riscontrata in giovane età o non giustificata da altri fattori di rischio.

La diagnosi

Se sospettare la sindrome di Cushing può risultare difficile per tanti motivi (rarietà, genericità dei segni e sintomi, ciclicità o modestissima ipersecrezione ormonale, ecc.), anche diagnosticarla può essere molto impegnativo persino per chi è abbastanza esperto, soprattutto quando essa è causata da un eccesso di ACTH. Molto spesso, infatti, i tumori ipofisari o quelli neuroendocrini possono essere estremamente piccoli e difficili da identificare anche con sofisticatissime tecniche di *imaging*.

Le recenti linee guida raccomandano un approccio di primo livello basato su una triade di indagini ormonali potenzialmente disponibili con facilità. Tale approccio consiste nella deter-

minazione della concentrazione di cortisolo nelle urine raccolte durante 24 ore (CLU, purché siano eseguite almeno 2 raccolte a distanza di qualche giorno), dei livelli di cortisolo sierico su prelievo eseguito a mezzanotte (purché la vena sia stata incanalata da almeno un'ora e il paziente riposi durante il prelievo) e dei valori di cortisolo sierico al mattino dopo aver assunto 2 cps di desametasone da 0,5 mg la sera prima alle ore 23,30 (test di Nugent). Per rendere meno disagiata la determinazione del cortisolo a mezzanotte ed evitare la necessità del ricovero ospedaliero, è stata proposta anche la determinazione del cortisolo salivare. Tale metodica, tuttavia, è ancora poco diffusa e affidabile, se non eseguita con metodiche di alta precisione che attualmente sono disponibili solo in pochissimi centri di riferimento. Valori di cortisolo a mezzanotte superiori a 40 ng/ml (4 µg/dl, 110 nmol/l) e/o dopo test di Nugent superiori a 18 ng/ml (1,8 µg/dl, 50 nmol/l) sono considerati patologici con una sensibilità e specificità prossima al 100%. La determinazione del CLU dimostra una sensibilità e specificità nettamente inferiore, ma è un test facile da eseguire e per questo motivo spesso utilizzato⁸. Nel sospetto di ipercortisolismo endogeno, almeno 2 test di primo livello dovrebbero essere eseguiti per confermare la diagnosi e tutti e 3 per escluderla, ma in considerazione della facilità di esecuzione e della sensibilità e specificità delle metodiche il test di Nugent rappresenta attualmente il metodo preferibile per lo screening iniziale.

Quando la diagnosi di sindrome di Cushing appare verosimile in base ai risultati delle indagini di primo livello, la determinazione dei livelli di ACTH ed eventualmente una serie di esami biochimici dinamici (CRH test, test con desmopressina, test di Liddle) sono utili per localizzare la sede del tumore e indirizzare correttamente la diagnostica radiologica. Tuttavia, i tumori neuroendocrini o ipofisari possono presentare dimensioni così piccole da essere difficili da identificare anche mediante indagini di medicina nucleare (PET/TC con gallio) o con tecniche di indagine endovascolare che si basano sul prelievo di ACTH direttamente a livello dei seni petrosi, posti lateralmente all'ipofisi, e lungo la vena cava inferiore e superiore (cateterismo dei seni petrosi)⁹.

La terapia

Gli obiettivi della terapia consistono in: i) normalizzare l'ipersecrezione ormonale; ii) risolvere o migliorare il quadro clinico; iii) prevenire o migliorare le comorbilità e le complicanze, riducendo il rischio di morte; e iv) evitare che l'ipercortisolismo recidivi, rischio elevato nei primi anni dopo l'intervento ma comunque sempre presente anche a distanza di decenni (Tab. I). La terapia di prima linea della sindrome di Cushing è chirurgica, a prescindere dalla sede del tumore. Solo nei casi in cui la chirurgia fallisca trovano indicazione, oltre a un eventuale reintervento, altri approcci terapeutici di tipo farmacologico o radiostereotassico e, in ultima analisi, la surrenectomia bilaterale. Se fino a pochi anni fa l'operazione chirurgica era l'unica vera risorsa per il trattamento della

Tabella I. Obiettivi della terapia nei pazienti con sindrome di Cushing.**Gli obiettivi della terapia del Cushing:**

- Normalizzare la secrezione di cortisolo
- Risolvere il quadro clinico
- Prevenire o migliorare le comorbidità e le complicanze
- Mantenere il controllo di malattia a lungo ed evitare la recidiva

sindrome di Cushing – con un limitato spazio per la radioterapia in caso di adenoma ipofisario, che però risultava poco efficace –, di recente alcuni farmaci sono stati registrati sia negli USA che in Europa o sono comunque stati proposti nell’ambito di trial clinici controllati. Inoltre, numerosi progressi tecnologici e metodologici sia della chirurgia, oggi sempre meno invasiva, che della radioterapia, sempre più orientata verso la radiostereotassi, hanno cambiato la storia naturale dell’ipercortisolismo endogeno, soprattutto quando causato da tumori ipofisari o neuroendocrini, ma anche nelle forme a patogenesi occulta e persino in quelle da carcinoma del surrene. Per quanto riguarda la terapia medica, oggi disponiamo, o sono in sperimentazione, non solo numerosi farmaci che esercitano la loro azione a livello ipofisario o surrenalico, ma anche molecole che antagonizzano il legame del cortisolo al suo recettore, neutralizzandolo (Tab. II). Tali terapie possono essere usate sia singolarmente che in associazione, integrandole anche

con quelle chirurgiche e radiostereotassiche¹⁰ (Fig. 2). Un numero così elevato di possibili combinazioni di trattamento, però, richiede una gestione veramente esperta e multidisciplinare. Pertanto, un valore aggiunto nella gestione del paziente con sindrome di Cushing è rappresentato dai centri di riferimento per la diagnosi e cura delle malattie endocrine dell’ipofisi e dei surreni, che devono poter offrire le competenze specifiche e un’organizzazione adeguata integrando i numerosi specialisti che possono essere chiamati ad assistere e curare questo tipo di pazienti, spesso estremamente fragili. Per questo motivo è necessario che il centro di riferimento endocrinologico possa contare su una rete di collaborazioni specialistiche affidabili ed altrettanto esperte in campo radiologico, chirurgico, anatomopatologico e radioterapico (Fig. 3). La scommessa del futuro consisterà quindi nell’identificazione di centri di riferimento specifici per questa patologia, fornendo ad essi i mezzi per sviluppare programmi di diagnosi tempestiva, se non precoce, e protocolli terapeutici aggiornati e completi.

Conclusioni

In conclusione, la sindrome di Cushing è una disfunzione endocrina che incide drammaticamente sulla vita del paziente, sia con effetti fisici e psichici, sia con conseguenze sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza. Come molte malattie rare, coinvolge indirettamente anche la famiglia. Se sospettare la malattia molte volte non è facile, anche diagnosticarla e curarla non lo è da meno. Per questo motivo, una volta sospettata o accertata la

Tabella II. Farmaci attualmente disponibili per il trattamento della sindrome di Cushing.

Farmaco	Sede d’azione	Meccanismo d’azione	Via di somministrazione	Disponibilità	Effetti collaterali
Pasireotide	Ipofisi	Analogo della somatostatina	Sotto cute	Registrato in Italia (registro AIFA)	Iperglicemia, disturbi gastrointestinali
Cabergolina	Ipofisi	Agonista dopaminergico	Per os	Off label	Nausea, ipotensione
Ketoconazolo	Surrene	Inibitore della steroidogenesi	Per os	Registrato in Italia (fascia A)	Ipogonadismo, epatotossicità, disturbi gastrointestinali
Metopirone	Surrene	Inibitore della steroidogenesi	Per os	Registrato in Italia (fascia A)	Epatotossicità, ipertensione, ipokaliemia, disturbi gastrointestinali
LCI699	Surrene	Inibitore della steroidogenesi	Per os	Trial clinici (fase 3)	Disturbi gastroenterici, ipertensione
Mitotane	Surrene	Inibitore della steroidogenesi, azione adrenolitica	Per os	Registrato in Italia (legge 648)	Epatotossicità, disturbi gastroenterici, disturbi neurologici, ipotiroidismo e ipogonadismo
Mifepristone	Recettori dei glucocorticoidi	Antagonista recettoriale	Per os	Uso compassionevole	Ipokaliemia, ipertensione, crisi iposurrenali

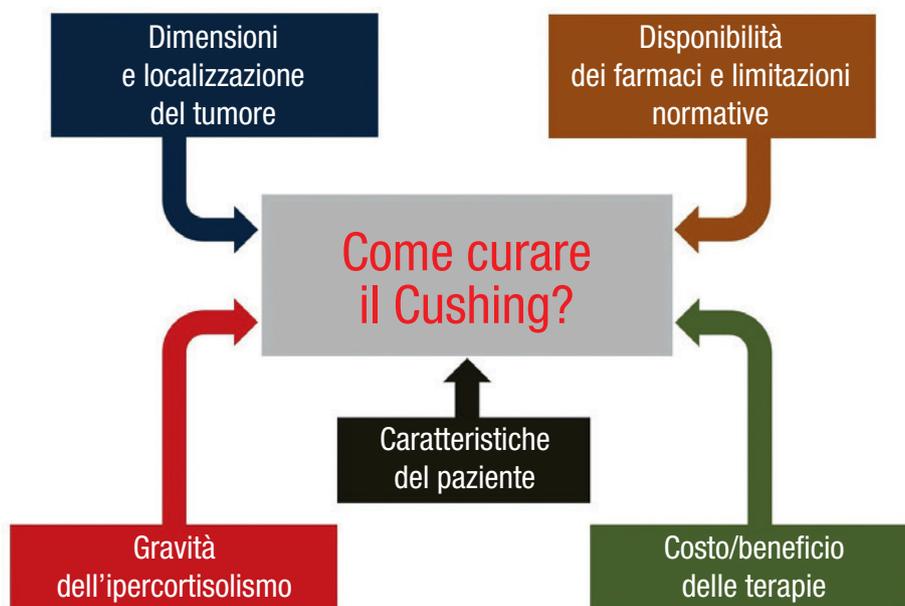


Figura 2.

Fattori da tenere in considerazione nella scelta della migliore terapia per il paziente con sindrome di Cushing.

LE RETI SCIENTIFICO-ASSISTENZIALI

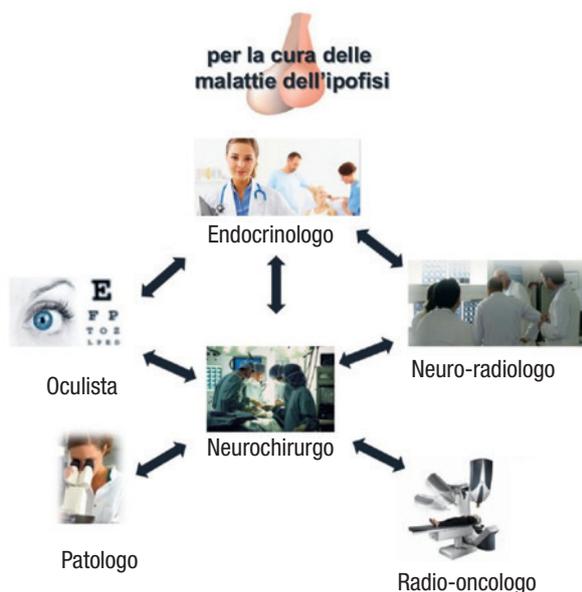


Figura 3.

Esempio di rete assistenziale per la gestione del paziente con malattia dell'ipofisi.

malattia, è auspicabile far sempre ricorso a centri di riferimento di provata esperienza e dotati di una organizzazione multidisciplinare che possa offrire una assistenza integrata. Solo in questo modo è possibile garantire un'alta percentuale di cura dell'ipercortisolismo, limitare la progressione delle complicanze sistemiche e ridurre la mortalità, assicurando anche un razionale utilizzo delle risorse necessarie.

Bibliografia

- 1 Cushing H. *The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation (pituitary basophilism)*. *Obes Res* 1994;2:486-508.
- 2 Arnaldi G, Mancini T, Tirabasi G, et al. *Advances in the epidemiology, pathogenesis, and management of Cushing's syndrome complications*. *J Endocrinol Invest* 2012;35:434-48.
- 3 Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, et al. *The treatment of Cushing's Disease*. *Endocr Rev* 2015;36:385-486.
- 4 Pivonello R, Simeoli C, De Martino MC, et al. *Is mortality in Cushing's disease reversible with remission?* *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:551-2.
- 5 Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. *Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or sub-clinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:396-405.
- 6 Cannavò S, Almoto B, Dall'Asta C, et al. *Long-term results of treat-*

ment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. Eur J Endocrinol 2003;149:195-200.

- ⁷ Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. *Complications of Cushing's syndrome: state of the art.* Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:611-29.
- ⁸ Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526-40.
- ⁹ Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. *Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management.* J Neurosurg 2017;126:404-17.

- ¹⁰ Bertagna X, Guignat L. *Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery.* J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1307-18.

Link di riferimento

<http://www.societaitalianadiendocrinologia.it/html/pag/ricerca-endocrinologi.asp>.

https://www.pituitarysociety.org/sites/all/pdfs/Pituitary_Society_Cushings_IT.pdf.

<https://www.osservatoriomalattierare.it/sindrome-di-cushing>.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE



La sindrome di Cushing è causata più frequentemente da:

- un adenoma del surrene
- un carcinoma del surrene
- un tumore neuroendocrino extraipofisario
- un adenoma ipofisario

Le conseguenze cliniche con maggiore specificità per indurre il sospetto di sindrome di Cushing sono:

- l'obesità e le strie rubre
- l'ipertensione e il diabete
- la sarcopenia e le facili ecchimosi
- l'irsutismo e il calo della libido

La terapia di prima linea nei pazienti con sindrome di Cushing è:

- chirurgica
- medica
- radiante
- modifica degli stili di vita e supporto psicologico

Nel sospetto di sindrome di Cushing cosa è più utile per la diagnosi di primo livello?

- determinazione del cortisolo e dell'ACTH al mattino
- determinazione del cortisolo al mattino dopo l'assunzione di 2 cp di desametasone da 0,5 mg la sera prima alle ore 23,30 (Test di Nugent)
- determinazione del cortisolo libero urinario
- determinazione del cortisolo alle ore 8, 13 e 18 (circa)



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it