



Roma, 9-12 novembre 2017

Dubbia diagnosi di Malattia di Cushing dopo esecuzione di test dinamici ed esito di immunohistochimica in un caso di macroadenoma ipofisario invasivo



ITALIAN CHAPTER



Associazione Medici Endocrinologi

16° Congresso Nazionale AME Joint Meeting with ACE Italian Chapter Update in Endocrinologia Clinica

Roma, 9 - 12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Enrico Gabellieri

*SC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
ASO Alessandria*





Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

ASTRAZENECA, BOEHRINGER INGELHEIM, MSD, SANOFI, TAKEDA



Roma, 9-12 novembre 2017

Anamnesi ed esame obiettivo



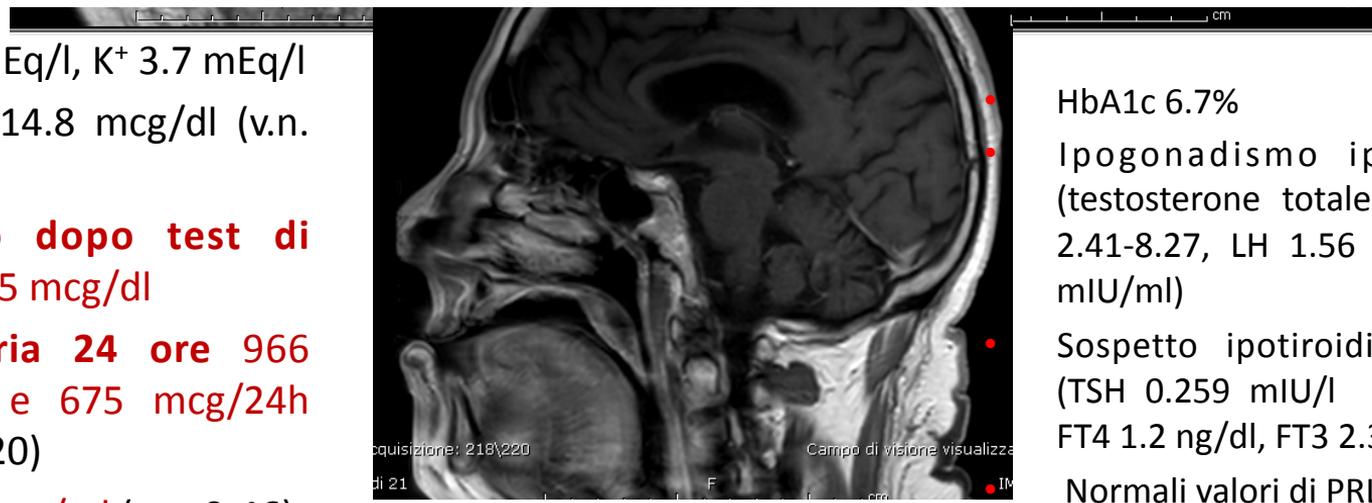
ITALIAN CHAPTER



- Uomo di 74 anni
- Affetto da ipertensione arteriosa , obesità, DM2 noto da circa 15 anni
- In marzo 2016 comparsa di disturbi visivi con alterazione ingravescente del campo visivo, TC orbite senza evidenza di alterazioni di rilievo e successiva visita neurologica in cui si consiglia trattamento con steroidi per os. Il trattamento viene eseguito ciclicamente, con miglioramento transitorio della sintomatologia, fino ad ottobre 2016.
- **In novembre 2016** viene ricoverato presso reparto di neurologia per **cefalea fronto-orbitaria sinistra e rapida insorgenza di oftalmoplegia OS con ptosi palpebrale**
- RM encefalo: tessuto patologico in corrispondenza del seno cavernoso e della cavità sellare di sinistra, erosione del dorso sellare e della clinoidi posteriore di sinistra, estensione nel seno cavernoso stesso e dislocamento del peduncolo sellare a dx e avvolgimento del sifone carotideo sinistro (**prima ipotesi macroadenoma ipofisario invasivo, non esclusa localizzazione di linfoma o schwannoma o secondarismo**).
- Eseguita consulenza endocrinologica: **sfumati segni di possibile ipercortisolismo: lieve ipotrofia degli arti inferiori, obesità centrale, lieve rubeosi del volto in assenza tuttavia di gibbo e di strie rubre.** Richiesto lo studio della funzione ipofisaria con **sospetto di possibile Malattia di Cushing.**



IPOSTESI DIAGNOSTICA: MACROADENOMA ACTH SECERNENTE



- Na^+ 140 mEq/l, K^+ 3.7 mEq/l
- Cortisolo 14.8 mcg/dl (v.n. 5-25)
- **Cortisolo dopo test di Nugent: 15 mcg/dl**
- **Cortisoluria 24 ore 966 mcg/24h e 675 mcg/24h (v.n. 70-320)**
- **ACTH 139 pg/ml (v.n. 0-46)**

- HbA1c 6.7%
- Ipogonadismo ipogonadotropo (testosterone totale 0.49 ng/ml v.n. 2.41-8.27, LH 1.56 mIU/ml, FSH 3.8 mIU/ml)
- Sospetto ipotiroidismo secondario (TSH 0.259 mIU/l v.n. 0.550-4.780, FT4 1.2 ng/dl, FT3 2.37 pg/ml)
- Normali valori di PRL GH ed IGF-1



Dubbi diagnostici ?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Vista la completa assenza di soppressione della cortisolemia al test con 1 mg overnight, nel dubbio che il paziente non avesse assunto correttamente la terapia con desametasone, viene eseguito **test di soppressione con 8 mg di desametasone overnight** con evidenza di **mancata soppressione della cortisolemia al test** (cortisolo dopo test di soppressione con 8 mg overnight 24.6 mcg/dl).
- **Test di stimolo con somministrazione di 10 µg di desmopressina ev: assente risposta di ACTH e di cortisolemia** (ACTH basale 438 pg/ml, picco di ACTH 436 pg/ml; cortisolo basale 44.5 mcg/dl, picco di cortisolo 49.6 mcg/dl).
- **IMMUNOISTOCHEMICA NEGATIVA PER ACTH e altre tropine ipofisarie**
- **MACROADENOMA NON SECERNENTE? SECREZIONE DI ACTH ECTOPICA?** non
evidenza reperti patologici.
- Il paziente viene indirizzato ad **intervento neurochirurgico di asportazione della lesione per via transfenoidale** durante il quale è stata **possibile solo un'asportazione parziale**. **All'esame istologico** evidenza di quadro istomorfologico ed immunofenotipico (cromogranina A+, sinaptofisina+, p 53-) compatibile con **adenoma ipofisario**.
- **Valutazione immunoistochimica** per tropine ipofisarie **in centro di riferimento regionale**



Roma, 9-12 novembre 2017

Quale diagnosi e quale trattamento del residuo dell' adenoma ipofisario?



ITALIAN CHAPTER



Malattia di Cushing

- **Macroadenoma ipofisario**
- Ipercortisolismo ACTH-dipendente
- ACTH dopo intervento neurochirurgico dimezzato (75.3 pg/ml v.n. 0-46 pg/ml)
- Cortisoluria dopo intervento neurochirurgico normalizzata (143.4 mcg/24h v.n. 70-320)
- TC torace e addome negativa

RMN encefalo di controllo asportazione parziale della lesione espansiva, riespansione della ghiandola ipofisaria a sinistra con peduncolo ipofisario in sede mediana, focolai di alterato segnale si riconoscono in corrispondenza della porzione laterale sinistra della cavità sellare, a livello infrasellare sinistro e a livello del seno cavernoso a sinistra da riferire a residuo macroadenomatoso

Secrezione ectopica ACTH

- Ipercortisolismo ACTH dipendente
- Mancata soppressione del cortisolo al test con desametasone 8 mg overnight
- Mancata risposta di ACTH e cortisolo al test con DDAVP
- **Immunoistochimica negativa**

Ripetuto il test di soppressione con 8 mg overnight: ASSENZA di soppressione

Ripetuto il test di stimolo con DDAVP: ASSENZA di risposta



Roma, 9-12 novembre 2017

Quale diagnosi e quale trattamento del residuo dell' adenoma ipofisario?



ITALIAN CHAPTER



Si decide per test di stimolo con CRH e revisione dei vetrini con nuova valutazione immunoistochimica presso altro centro.

Il CRH test evidenzia una parziale risposta dell'ACTH (ACTH basale 89 pg/ml, picco 118 pg/ml, aumento <50%) e inferiore risposta del cortisolo (cortisolo basale 17.8 mcg/dl, picco 20.5 mcg/dl, aumento <20%).

Le nuove reazioni immunoistochimiche effettuate evidenziano ACTH positività diffusa



Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Il dubbio della diagnosi derivante da una risposta ai test dinamici non tipica, anche se descritta, dell'ipersecrezione di ACTH ipofisaria (Malattia di Cushing), rinforzato dall'esito dell'immunoistochimica negativa, ha richiesto la discussione del caso
- È stato necessario rivedere l'esito degli accertamenti già eseguiti oltre che la diagnosi iniziale
- Nel caso specifico l'immunoistochimica pur essendo stata eseguita in centro regionale di riferimento è risultata fuorviante perché negativa, la sua ripetizione presso altro centro ha permesso di confermare la diagnosi di macroadenoma ipofisario ACTH-secernente, indirizzando alla terapia radiochirurgica con gamma knife sul residuo del macroadenoma ipofisario ed evitando di eseguire ulteriori accertamenti strumentali alla ricerca di una formazione ACTH secernente ectopica.