

## **DUBBIA DIAGNOSI DI MALATTIA DI CUSHING DOPO ESECUZIONE DI TEST DINAMICI ED ESITO DI IMMUNOISTOCHEMICA IN UN CASO DI MACROADENOMA IPOFISARIO INVASIVO**

Enrico Gabellieri<sup>1</sup>, Marcella Balbo<sup>1</sup>, Ilenia Rangone<sup>1</sup>, Anna Pia<sup>2</sup>, Matteo Vitali<sup>3</sup>, Egle Ansaldo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, ASO Alessandria, Alessandria

<sup>2</sup>SCDU Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), Università di Torino

<sup>3</sup>SC di Neurochirurgia, ASO Alessandria, Alessandria

### **INTRODUZIONE**

L'approccio diagnostico dei tumori ipofisari viene eseguito integrando i dati clinici, biochimici e di diagnostica per immagini con quelli istologici, immunocistochimici ed ultrastrutturali. Nel caso di evidenza alla risonanza encefalo di una lesione ipofisaria suggestiva per macroadenoma in un soggetto con presentazione clinica sfumata per sindrome di Cushing si richiede la conferma biochimica dell'ipercortisolismo ed il dosaggio dell'ACTH che avvalorino l'ipotesi diagnostica. Confermato l'ipercortisolismo e la sua origine correlata a macroadenoma ipofisario ACTH secernente (malattia di Cushing) mediante l'esecuzione di test dinamici (di soppressione e di stimolo) si valuta l'approccio terapeutico più opportuno per il singolo paziente. In caso di intervento neurochirurgico, gli esami istopatologici del reperto operatorio permettono la conferma diagnostica, differenziando l'adenoma da altri processi espansivi neoplastici e non coinvolgenti la regione sellare. Le tecniche di immunocistochimica, mediante le quali si identificano le molecole ormonali presenti nel citoplasma delle cellule adenoipofisarie, completano l'inquadramento nosografico identificando l'adenoma come ACTH secernente. Qualora i test dinamici risultino dubbi per malattia di Cushing e l'esito dell'indagine immunocistochimica per ACTH e per altri ormoni sia negativo, la diagnosi viene messa in discussione, facendo ipotizzare una possibile sindrome di Cushing da tumore ACTH secernente ectopico in paziente con macroadenoma ipofisario non secernente.

### **DESCRIZIONE DEL CASO**

Signor MR di 74 anni, affetto da diabete mellito di tipo 2 da circa 15 anni in terapia con gliclazide 30 mg 1 cp e metformina 850 mg 1 cp x 2/die, da ipertensione arteriosa in terapia con carvedilolo 25 mg ½ cp e olmesartan 20 mg 1 cp, da obesità. Riferisce familiarità per DM tipo 2 ed ipertensione arteriosa. In marzo 2016 in seguito a comparsa di disturbi oculari con alterazione ingravescente del campo visivo, il paziente esegue una TC orbite senza evidenza di alterazioni di rilievo e successiva visita neurologica in cui si consiglia trattamento con steroidi per os (deltacortene a dosi decrescenti). Il trattamento con steroidi viene eseguito a cicli, con miglioramento transitorio della sintomatologia, fino a settembre 2016. A fine novembre 2016 il paziente viene ricoverato presso il reparto di neurologia per cefalea fronto-orbitaria e comparsa di oftalmoplegia sinistra. Viene eseguita una RMN encefalo con mdc che evidenzia in corrispondenza della cavità sellare e del seno cavernoso di sinistra presenza di tessuto patologico con disomogenea e sfumata intensità di segnale nelle sequenze T2-pesate, segnale intermedio nelle sequenze T1-pesate e captazione di mezzo di contrasto; tale tessuto si associa ad erosione del dorso sellare e della clinoida posteriore di sinistra, con estensione diretta nel contesto del seno cavernoso, il peduncolo ipofisario appare modestamente dislocato verso destra; a livello endosellare il tessuto patologico coinvolge l'emighiandola ipofisaria sinistra ed il sifone carotideo risulta avvolto dal tessuto patologico in assenza di significativa stenosi estrinseca. In prima ipotesi la lesione descritta è da riferirsi a macroadenoma ipofisario invasivo. Viene quindi richiesta consulenza endocrinologica. All'esame obiettivo, oltre all'oftalmoplegia sinistra, si evidenziano 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. Vengono richiesti gli elettroliti plasmatici, l'emoglobina glicata e gli esami ormonali per lo studio della funzione ipofisaria comprensivi della cortisolemia delle 24 ore ed il test di soppressione con desametasone 1 mg overnight. Gli esami richiesti evidenziano normali valori di potassiemia e sodiemia, HbA1c 6.7%, elevati valori di cortisolemia delle 24 ore su due campioni raccolti in due giornate non consecutive (966 mcg/24h e 675 mcg/24h, v.n. 70-320), elevati valori di ACTH (139 pg/ml, v.n. 0-46), normali valori di cortisolemia basale (14.8 mcg/dl, v.n. 5-25), assenza di inibizione del cortisolo dopo test di Nugent (cortisolo 15 mcg/dl), ipogonadismo ipogonadotropo (testosterone totale 0.49 ng/ml, v.n. 2.41-8.27, LH 1.56 mIU/ml, FSH 3.8 mIU/ml) e 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. 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 basale 14.6 mcg/dl, cortisolo dopo test di soppressione con 8 mg overnight 24.6 mcg/dl). Si esegue quindi test di stimolo con somministrazione di 10 µg di desmopressina ev con risposta assente 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). Viene dosata la cromogranina A che risulta elevata (970.8 ng/ml v.n. 19-98). In assenza di risposta al test di soppressione con desametasone ad alte dosi e al test di stimolo con DDAVP, non essendo disponibile il CRH per eseguire un ulteriore test di stimolo, volendo escludere una possibile

forma ectopica di secrezione di ACTH viene richiesta una TC addome e torace con mdc che non evidenzia reperti patologici. In dicembre 2016 viene quindi posta diagnosi di macroadenoma ipofisario invasivo ACTH secernente. Vista l'aggressività della lesione ipofisaria con invasione delle strutture adiacenti e il quadro di oftalmoplegia sinistra, il paziente viene indirizzato ad intervento neurochirurgico di adenomectomia per via transfenoidale durante il quale è stata possibile solo un'asportazione parziale dell'adenoma. All'esame istologico evidenza di quadro istomorfologico ed immunofenotipico (cromogranina A+, sinaptofisina+, p 53-) compatibile con adenoma ipofisario. Viene richiesta a completamento la valutazione immunoistochimica per tropine ipofisarie in centro di riferimento regionale e a completamento, per la valutazione delle complicanze dell'ipercortisolismo e della presenza di ipogonadismo, viene consigliata esecuzione di MOC DEXA femorale. Gli esami ematochimici post-intervento (una settimana dopo l'intervento neurochirurgico) mostrano normale cortisolemia basale (12.1 mcg/dl v.n. 5-25), persistenza di ACTH elevato (75.3 pg/ml, v.n. 0-46 pg/ml), normalizzazione della cortisolemia (143.4 mcg/24h, v.n. 70-320). La MOC DEXA femorale evidenzia osteopenia (T score -1.2 collo femorale). Il paziente viene dimesso senza terapia ormonale sostitutiva per l'asse gonadico e tiroideo, viene avviata terapia sostitutiva con colecalciferolo 50.000 UI vista l'insufficienza della vitamina D 25 OH (21 ng/dl), e viene richiesta una rivalutazione ormonale a distanza di un mese dall'intervento. Alla visita di controllo in gennaio 2017 il paziente riferisce una progressiva risoluzione dell'oftalmoplegia sinistra. Agli esami ormonali evidenza di normale cortisolemia basale (14.4 mcg/dl, v.n. 5-25), elevati valori di ACTH (73 pg/ml, v.n. 0-46), normale cortisolemia delle 24 ore (167 mcg/24h, v.n. 70-320), normalizzazione del TSH (0.94 mIU/l, v.n. 0.550-4.780), ridotti livelli di testosterone (1.34 ng/ml, v.n. 2.41-8.27). In febbraio 2017, a distanza di 2 mesi dall'intervento, il paziente esegue una RMN encefalo di controllo che mostra 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. Nel frattempo si riceve l'esito dell'immunoistochimica per tropine ipofisarie, che mostra negatività delle reazioni immunoistochimiche per anticorpi anti ACTH, anti prolattina, anti GH, anti TSH, anti FSH, anti LH. In considerazione dell'immunoistochimica negativa in presenza di residuo macroadenomatoso ipofisario, si decide rivalutazione dell'asse surrenalico con ripetizione dei test dinamici prima di valutare il successivo step terapeutico. Agli ematochimici cortisolemia di norma (15.3 mcg/dl, v.n. 5-25), elevati valori di ACTH (105 pg/ml, v.n. 0-46), normale cortisolemia delle 24 ore (109.6 mcg/24h, v.n. 70-320), mancata soppressione di cortisolo dopo test di Nugent (9.4 mcg/dl), mancata soppressione al test con 8 mg di desametasone overnight (8.7 mcg/dl), assenza di risposta di ACTH e cortisolemia al test di stimolo con 10 µg di desmopressina ev (ACTH basale 84.2 pg/ml, picco di ACTH 85.2 pg/ml; cortisolo basale 12.7 mcg/dl, picco di cortisolo 13 mcg/dl). A completamento si decide di eseguire presso altro centro, non avendo a disposizione il CRH, il test di stimolo con CRH e revisione dei vetrini con nuova valutazione immunoistochimica. 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. Si conferma pertanto la diagnosi di macroadenoma ipofisario ACTH secernente. Si pone quindi indicazione a trattamento radiochirurgico sul residuo del macroadenoma. In luglio 2017, a distanza di 8 mesi dall'intervento neurochirurgico, il paziente esegue trattamento radiochirurgico stereotassico con gamma knife. A settembre 2017, dopo 2 mesi dal trattamento radiochirurgico, gli esami di funzione ipofisaria evidenziano normale funzione tiroidea (TSH 1.763 mIU/l, v.n. 0.550-4.780, FT4 1.2 ng/dl, FT3 2.2 pg/ml), lieve riduzione di testosterone totale (testosterone totale 2.3 ng/ml, v.n. 2.41-8.27), normali valori di cortisolemia (13.8 mcg/dl, v.n. 5-25), normale cortisolemia delle 24 ore (101 mcg/24 h, v.n. 70-320), elevati valori di ACTH (96.2 pg/ml, v.n. 0-46). Vista la conferma della normalizzazione della cortisolemia, si programma il follow up con monitoraggio degli esami ormonali e del metabolismo glucidico a distanza di quattro mesi.

## CONCLUSIONI

Di fronte alla presenza di un macroadenoma ipofisario con riscontro di ipercortisolismo ed elevati valori di ACTH l'ipotesi diagnostica è quella di malattia di Cushing. Tuttavia, l'esecuzione di una serie combinata di test ormonali dinamici (test di soppressione con desametasone ad elevato dosaggio, test CRH e/o di stimolazione con desmopressina) in cui non si evidenzia una risposta tipica dell'ipersecrezione di ACTH ipofisaria (malattia di Cushing), anche se descritta in una certa percentuale di casi, pone il dubbio di una possibile ipersecrezione ectopica di ACTH in paziente affetto da macroadenoma ipofisario non secernente. Nel caso clinico riportato, dopo l'intervento neurochirurgico l'esito dell'immunoistochimica negativa per ACTH riapre il dubbio di una forma ectopica. Vi è quindi la necessità di un approfondimento diagnostico-terapeutico in cui è fondamentale porre in dubbio l'esito degli accertamenti già eseguiti e nel caso specifico quello dell'immunoistochimica, pur essendo stato eseguito in centro regionale di riferimento. La decisione di procedere alla revisione, presso altro centro, dell'immunoistochimica ha permesso infatti di evidenziare la positività diffusa per ACTH e di confermare l'ipotesi diagnostica indirizzando alla terapia radiochirurgica con

gamma knife sul residuo del macroadenoma ipofisario, senza eseguire ulteriori accertamenti strumentali alla ricerca di una formazione ACTH secernente ectopica.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Reimondo G, Pia A, Bovio S, Allasino B, Daffara F, Paccotti P, Borretta G, Angeli A, Terzolo M. Laboratory differentiation of Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta*. 2008 Feb;388(1-2):5-14.
2. Loriaux DL. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1451-1459.
3. Sharma ST; AACE Adrenal Scientific Committee. An individualized approach to the evaluation of cushing syndrome. *Endocr Pract*. 2017 Jun;23(6):726-737.