

Introduzione

Nell'ambito degli ipercortisolismi ACTH-dipendenti, una delle maggiori difficoltà è rappresentata dalla diagnosi differenziale tra l'origine ipofisaria ed ectopica di ACTH. Tale diagnosi assume importanza primaria, ai fini del corretto trattamento e soprattutto ai fini prognostici. Nella stragrande maggioranza dei casi infatti la secrezione ectopica di cortisolo è dovuta a tumori polmonari, a volte altamente aggressivi dal punto di vista oncologico.

Caso Clinico

Uomo, 29aa, con ipertensione arteriosa dall'età di 25 anni, cefalea, ecchimosi diffuse e strie rubrae addominali di recente insorgenza. Gli **esami ormonali** già eseguiti (Tabella 1) deponavano per una diagnosi di **ipercortisolismo ACTH-dipendente**.

La **RM ipofisi con mdc** mostrava un **microadenoma** di 3.5x3.0x2.5 mm nella parte basale sinistra dell'adenopofisi (Figura 1).

Nei limiti l'assetto glico-metabolico e le altre tropine ipofisarie.

Ai fini della diagnosi differenziale tra secrezione ipofisaria ed ectopica di ACTH, aveva eseguito i **test di stimolo con CRH e DDAVP**: dopo CRH, l'ACTH aveva raggiunto un picco del +42%, ed il Cortisolo era aumentato del +20-24%. Post desmopressina il picco di ACTH raggiungeva il +37%, con un incremento del Cortisolo del 22%. Tali test risultavano quindi **borderline**, deponendo eventualmente lievemente a favore di un adenoma.

La **TC total-body con mdc**, prescritta, evidenziava un **nodulo solido polmonare** sx con margini spiculati di 14x10mm, **di non univoca interpretazione** (Figura 2). Il cateterismo selettivo dei seni petrosi (**IPSS**) infine mostrava un **gradiente di ACTH centro/periferia basale <2 e dopo stimolo <3**.

Una successiva **TC total body con mdc**, risultava **negativa** per eteroplasie (Figura 3) e la **RM ipofisi con mdc**, riconfermava la presenza del noto **microadenoma** (Figura 4). Al fine di escludere con maggiore sicurezza la secrezione ectopica di ACTH, il pz eseguiva una **⁶⁸Ga-DOTATATE-PET**, risultata anch'essa **negativa**.

In assenza di una diagnosi differenziale certa, il paziente ripeterà i test da stimolo con CRH e con Desmopressina, ed una Tc total-body con mdc, a distanza di sei mesi dalla precedente. Eventualmente sarà ripetuta anche la ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET.

Per quanto concerne la gestione dell'ipercortisolismo, **Metirapone** ad alto dosaggio e **Pasireotide** non erano risultati efficaci in termini di normalizzazione dei livelli di cortisolo e di regressione del quadro fenotipico. Con **Osilodrostat** 5 mg in monoterapia si otteneva la normalizzazione del cortisolo plasmatico e dei livelli di cortisolo libero urinario (CLU).

02/2021	03/2021
ACTH 96 pg/ml	ACTH 72,3 pg/ml
F 889 nmol/l	F 1051 nmol/l
CLU 171,6 mcg/24h	CLU 1052 mcg/24h

Tabella 1

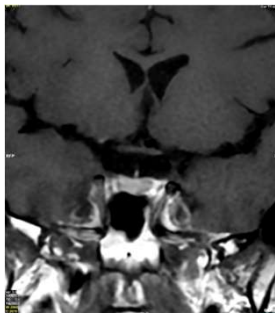


Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4

Nell'ipercortisolismo ACTH-dipendente è d'uopo ricercare un adenoma ipofisario, essendo la MC più frequente rispetto alle forme ectopiche, che vanno comunque escluse in caso di microadenoma. A tal fine è da prediligere un approccio diagnostico primariamente non invasivo, basato sulla combinazione di test ormonali e di imaging. Solo di fronte ad esami discordanti è indicato, in ultima linea, l'IPSS. Correttamente quindi il paziente aveva eseguito prima la RM, poi i test dinamici. Tuttavia la mancanza di un consenso univoco sulla interpretazione dei test rendeva difficoltosa la diagnosi; infatti un picco di ACTH>35%-50% autorizza la diagnosi di MC ma alcuni autori suggeriscono di utilizzare cut-off>50%, in quanto alcuni NET ACTH-secernti possono esprimere recettori ormonali per il CRH e DDAVP.

Sia la TC total body, che mostrava una lesione di non univoca interpretazione, che l'IPSS, orientavano verso la secrezione ectopica.

Il 65% dei NET ACTH-secernti esprimono SST-R e possono essere visualizzati in PET, ma, in presenza di ipercortisolismo, per la down-regolazione degli SST-R, un risultato negativo potrebbe essere un falso negativo; questa motivazione supportava la ripetizione della PET dopo 3 mesi di eucortisolismo.

Alcuni autori suggeriscono l'utilità del test al desametasone 8mg nella diagnosi differenziale poiché gli adenomi ACTH-secernti, e non i tumori ectopici, mantengono una certa capacità di risposta al feedback. Nel caso in esame, i valori di cortisolo dopo 8mg risultavano inferiori rispetto al test con 1mg, deponendo quindi per un adenoma.

Riassumendo, il paziente è affetto da microadenoma ipofisario, presentava una iniziale lesione polmonare poi regredita, ed una Ga-PET negativa. IL CRH test non era risolutivo nel discriminare la secrezione ipofisaria versus la secrezione ectopica. Al contrario il DST 8mg indirizzava verso una origine ipofisaria. Possiamo porre diagnosi di MC e inviare il paziente all'intervento? O è più corretto continuare la terapia medica monitorando le comorbidità, fino ad avere risultati concordi?

Considerato l'alto rischio di recidiva post-chirurgica nella MC e che le comorbidità spesso persistono dopo normalizzazione ormonale, appare lecito proseguire la terapia medica riprogrammando la diagnostica ormonale e di imaging.

Take Home-Message

- ✓ L'identificazione della sede di produzione di ACTH può essere problematica; molti **esami ormonali e di imaging infatti hanno sensibilità e specificità non ottimali**.
- ✓ Non bisogna mai limitarsi ad eseguire un solo test diagnostico, ma è necessario sempre confermare i risultati ottenuti, nel tempo e con esami diversi, prima di intraprendere un iter terapeutico di natura eziologica.
- ✓ Una combinazione degli stessi, secondo la logica della **non invasività**, rappresenta l'approccio consigliato per raggiungere la diagnosi.
- ✓ Al contempo è **prioritario perseguire la normalizzazione dei livelli ormonali, ricercare le complicanze e monitorarle** anche dopo l'eliminazione della causa.