



PDTA PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO ED IL FOLLOW-UP DELLA SINDROME DI CUSHING DELL'ADULTO (Aggiornato al 5.2017)

A cura dei Gruppi di Studio sui tumori dell'Ipotalamo-Ipofisi (Coordinatore Silvia Grottoli) e tumori del Surrene (Coordinatore Emanuela Arvat)

Approvato dal Gruppo di Studio sui tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine:

Coordinatori: Emanuela Arvat, Fabio Orlandi

Partecipanti:

Giovanni Pietro Arnone, Emanuela Arvat, Marcella Balbo, Maurizio Bossotti, Fabio Bramardi, Giovanni Canale, Pasquale Caraci, Flora Cesario, Enrica Cicarelli, Paolo De Giuli, Maurilio Deandrea, Federica Demaria, Francesco Felicetti, Paolo Fracchia, Silvia Grottoli, Chiara Guglielmetti, Ruggero Guglielmetti, Antonio La Grotta, Marco Lodin, Alfredo Muni, Anna Nelva, Tiziana Nescis, Salvatore Oleandri, Luigi Oragano, Loredana Pagano, Nicola Palestini, Anna Pia, Alessandro Piovesan, Roberta Poli, Mirco Pultrone, Francesco Quaglino, Alberto Ravera, Paola Riella, Lodovico Rosato, Maura Rossi, Roberto Saracco, Maria Scatolini, Pietro Benedetto Soardo, Monica Suppo, Massimo Terzolo, Remo Zanchetta.

Il presente PDTA, rivolto elettivamente alle procedure di diagnosi, trattamento e follow-up della sindrome di Cushing dell'adulto è stato redatto su mandato del gruppo di studio Tumori delle Ghiandole Endocrine della Rete Oncologica Piemontese. Il presente PDTA non include l'incidentaloma surrenalico ed il carcinoma del surrene, che richiedono procedure differenziate, oggetto di percorsi diagnostico-terapeutici specifici.

Definizione

La sindrome di Cushing (CS) è il quadro clinico che deriva dall'esposizione cronica a un eccesso di glucocorticoidi. Le cause esogene sono le più frequenti e sono riconducibili all'utilizzo prolungato di steroidi. La CS endogena, di cui è oggetto il presente PDTA, è determinata da un'ipersecrezione patologica di cortisolo da parte della corteccia surrenalica.

Classificazione ed eziologia

Si distinguono due forme di CS endogena:

1. ACTH-dipendente, dovuta ad un'ipersecrezione autonoma di ACTH che stimola il surrene a produrre un eccesso di cortisolo. Rappresenta l'85% circa di tutte le forme endogene. Nella maggior parte dei casi (80%), l'origine è ipofisaria ed è dovuta quasi esclusivamente alla presenza di un adenoma ACTH-secerne (‘morbo’ o ‘malattia’ di Cushing), mentre l'iperplasia a cellule corticotrope e il carcinoma dell'ipofisi sono cause estremamente rare; le cause non ipofisarie sono la produzione paraneoplastica di ACTH (20%) o più raramente di CRH;

2. ACTH-indipendente, dovuta ad un eccesso di produzione di cortisolo da parte della corteccia surrenalica. Rappresenta circa il 15% delle forme endogene. Le cause principali sono gli adenomi della corteccia surrenalica, più raramente i carcinomi e l'iperplasia bilaterale micronodulare (isolata o familiare) o macronodulare.

In generale, le forme endogene sono una condizione piuttosto rara: l'incidenza è di 2-4 casi per milione di abitanti l'anno. Colpiscono prevalentemente le donne, con una frequenza 3-8 volte maggiore che negli uomini, in particolar modo durante la terza e la quarta decade di vita.

Quadro clinico

La diagnosi di CS rappresenta ancora oggi una delle problematiche più importanti dell'endocrinologo clinico. Non esistendo segni e sintomi patognomonici di CS, il sospetto clinico nasce dalla contemporanea presenza di più segni e sintomi, espressione dell'aumento del cortisolo e dei molteplici effetti che esso esercita. La variabilità clinica interindividuale dipende dal sesso e dall'età del paziente, così come dalla severità e dalla durata del disturbo.

I principali segni e sintomi di presentazione e la relativa prevalenza sono mostrati nella **Tabella 1**.

La principale complicanza sistemica è la sindrome metabolica, che ricorre in circa il 75% circa dei pazienti, ed è caratterizzata da obesità centripeta (il segno più comune), alterata tolleranza glicidica, dislipidemia ed ipertensione arteriosa. Tipiche sedi di accumulo adiposo sono il volto (faccia "a luna piena"), le fossette supraclavari e la regione cervico-dorsale ("gibbo di bufalo"). L'accentuazione dello stato catabolico indotto dall'eccesso di cortisolo si riflette a vari livelli. A livello muscolare essa induce una miopatia, prevalentemente a carico degli arti prossimali e dei cingoli, con conseguente debolezza muscolare e magrezza degli arti (a fronte della deposizione adiposa centrale). A livello osseo comporta la riduzione della massa ossea con aumentato rischio di fratture, soprattutto vertebrali. L'assottigliamento cutaneo e del tessuto connettivo può determinare la comparsa di caratteristiche smagliature di colore rosso-viola, principalmente ai lati dell'addome, in regione ascellare e nella parte interna delle cosce e predispone alla formazione di ecchimosi.

D'altra parte, l'ipercortisolismo favorisce l'insorgenza di episodi trombo-embolici arteriosi e venosi mediante l'aumento di alcuni fattori della coagulazione. Altre manifestazioni cliniche caratteristiche sono: disturbi della sfera neurologica (cognitivi e della memoria) e/o psichica (ansia, labilità emotiva, irritabilità, depressione, euforia ingiustificata, psicosi), alterazioni gonadiche (riduzione della libido, disfunzione erettile, oligo-amenorrea), immunosoppressione, predisposizione alle infezioni. In rapporto all'aumento degli androgeni, più marcato nei carcinomi surrenalici, è possibile la comparsa di acne, alopecia e, nella donna, irsutismo e segni di virilizzazione.

La mortalità dei pazienti affetti da sindrome di Cushing è aumentata di circa 2-4 volte (SMR) soprattutto per malattie cardiovascolari e metaboliche.

In aggiunta, le numerose alterazioni psichiche e cognitive compromettono gravemente la qualità della vita del paziente.

La CS deve essere distinta dalla condizione di “pseudo-Cushing” (PCS), uno stato di ipercortisolismo cronico, generalmente più moderato della CS, associato ad alcune delle manifestazioni cliniche della CS, di origine funzionale e non organica. Le principali condizioni di PCS sono rappresentate dalla depressione maggiore, l'alcolismo cronico, l'obesità severa, il diabete mellito scompensato e la sindrome dell'ovaio policistico.

Percorso diagnostico

Il sospetto di CS deve essere posto in presenza di sintomatologia suggestiva per ipercortisolismo.

(Tabella 1)

Una volta posto il sospetto clinico di CS ed esclusa la forma esogena, la diagnostica biochimica avviene attraverso 3 fasi: screening, accertamenti di 2 livello e diagnosi eziologica.

Per la spiegazione dei test v. **Tabella 2.**

Screening

Le valutazioni di screening attualmente raccomandate dalle L.G. vigenti sono:

1. **cortisolo libero urinario 24 ore;**
2. **cortisolo salivare h 24;**
3. **test con desametasone 1 mg “overnight”** (test di Nugent);
4. **test con 2 mg 48-h** (test di di Liddle I) in casi selezionati, in particolare in pazienti con possibile ipercortisolismo funzionale (Pseudocushing).

➔ In presenza di almeno 2 test di screening patologici si pone diagnosi di CS ed occorre procedere alla diagnostica eziologica.

➔ In caso di discordanza fra i test di screening oppure in pazienti selezionati, in cui permanga il sospetto di ipercortisolismo funzionale (PseudoCushng) è raccomandabile eseguire altri esami ormonali, scelti fra quelli di screening oppure di 2 livello.

Accertamenti di 2 livello

Le valutazioni di 2 livello attualmente raccomandate dalle L.G. vigenti sono:

1. **cortisolo sierico h 24;**
2. **desametasone + CRH.**

In base alle evidenze disponibili in letteratura, il Gruppo di Studio indica la possibilità dell'utilizzo anche del test **DDAVP.**

Tali esami saranno scelti sulla base dell'esperienza e della disponibilità del singolo centro, dal momento che non esiste un algoritmo specifico.

Diagnosi eziologica

Sindrome ACTH-dipendente vs ACTH-indipendente:

ACTH h 8

- a. ACTH indosabile o <10 pg/ml → **sindrome ACTH-indipendente**: è necessario procedere a studio morfologico surrenalico mediante TC o RM surrenalica senza mdc per la ricerca di neoplasia surrenalica;
- b. ACTH dosabile >20 pg/ml → **sindrome ACTH-dipendente**: occorre differenziare tra origine ipofisaria (malattia o morbo di Cushing) e origine paraneoplastica (v. punto A);
- c. ACTH dosabile e compreso tra 10 e 20 pg/ml → **Forma indeterminata** (v. punto B).

A. Sindrome ACTH-dipendente: malattia di Cushing versus forma paraneoplastica

Non esiste un algoritmo specifico basato su Linee Guida.

Il Gruppo di studio suggerisce di effettuare lo studio morfologico della regione ipotalamo-ipofisaria mediante **RM ipotalamo-ipofisi con mdc** (se controindicazioni eseguire TC ipofisi con mdc) e almeno 2 dei seguenti test:

- **Test con desametasone alte dosi 8 mg;**
- **Test con CRH;**
- **Test con DDAVP.**

Va sottolineato che il test DDAVP può anche essere effettuato, in presenza di ACTH dosabile in pazienti con dubbia eziologia neoplastica, per differenziare la condizione di malattia di Cushing vs Pseudo-Cushing.

In presenza di risposta discordante, è raccomandata l'esecuzione di **cateterismo dei seni petrosi**.

In caso di sospetta forma paraneoplastica è necessario procedere alla ricerca di tumore neuroendocrino (v. PDTA specifici).

B. Forma indeterminata: ACTH dipendente vs ACTH indipendente

Non esiste un algoritmo specifico basato su Linee Guida.

Il Gruppo di studio suggerisce di effettuare i seguenti test:

- **Test con desametasone alte dosi 8 mg**
- **Test con CRH**

Valutazione delle complicanze di malattia

Poiché la sindrome di Cushing è una malattia sistemica, spesso complicata da numerose comorbidità legate all'eccesso di cortisolo, alla diagnosi è essenziale procedere alla valutazione delle possibili complicanze di malattia, al fine di impostare adeguato trattamento e programma di follow-up (vedi **Tabella 3**).

In presenza di adenoma ipofisario occorre valutare la presenza di effetto massa (v. PDTA specifico).

Percorso terapeutico

L'**obiettivo primario** del trattamento è la guarigione, definita come normalizzazione dei livelli di cortisolo e ACTH con ripristino del ritmo circadiano e l'assenza di lesione surrenalica o ipofisaria.

Obiettivi secondari sono il buon compenso ormonale, il controllo della sintomatologia correlata, dell'insorgenza/evoluzione delle comorbidità, regressione o stabilità della lesione ipofisaria, normalizzazione del rischio relativo di mortalità, miglioramento della qualità di vita, preservazione della funzione ipofisaria residua.

Sindrome di Cushing ACTH-indipendente

La surrenectomia monolaterale per via laparoscopica rappresenta il trattamento di prima scelta in tutti i casi di adenoma surrenalico. Per la gestione del carcinoma surrenalico v. PDTA specifico.

Il trattamento medico (v. terapia farmacologica) può essere attuato in fase pre-operatoria in casi selezionati, gravati da importanti morbidità, o in caso di controindicazioni all'intervento.

In tutti i pazienti è raccomandata la profilassi anti-trombotica peri-operatoria.

Sindrome di Cushing ACTH-dipendente

- Per il trattamento **della sindrome associata a secrezione paraneoplastica** si rimanda ai PDTA specifici dei tumori neuroendocrini. In ogni caso è sempre raccomandabile una terapia medica (con analoghi della somatostatina, chetoconazolo o metirapone) per il controllo della sintomatologia da ipercortisolismo.

- *Adenoma ACTH-secernente.*

Trattamento di prima scelta:

- 1) In tutti i casi di adenoma ipofisario ACTH-secernente è indicato in prima linea il trattamento chirurgico di **adenomectomia per via transfenoidale**.

Il Gruppo di Studio raccomanda che l'intervento chirurgico sia praticato nei centri di riferimento identificati dalla Rete stessa, secondo criteri precedentemente identificati.

In tutti i pazienti è raccomandata la profilassi anti-trombotica peri-operatoria.

- 2) La terapia **farmacologica** o, più raramente, **la surrenectomia bilaterale** per via laparoscopica rappresentano una terapia di prima linea in caso di controindicazioni all'intervento neurochirurgico (pazienti non candidabili, pazienti con complicanze acute o gravi comorbidità). Infine costituisce indicazione a trattamento farmacologico in prima linea la scelta del paziente adeguatamente informato sul tipo di intervento, sulle complicanze e sulle percentuali di riuscita in particolare nei centri dedicati alla patologia ipofisaria e surrenalica.

Per la *terapia farmacologica* sono disponibili e prescrivibili in Italia 3 farmaci: **Pasireotide** (prescrivibile attraverso Registro AIFA per farmaci sottoposti a monitoraggio), **Chetoconazolo** e **Metirapone** (prescrivibili con ricetta limitativa non ripetibile da parte di centri ospedalieri o di specialisti).

Trattamento di seconda o terza scelta:

- 1) Il **trattamento chirurgico di adenomectomia** per via transfenoidale rappresenta una possibilità di trattamento di seconda/terza scelta nel paziente con recidiva/persistenza di malattia di Cushing dopo intervento neurochirurgico ± radioterapia ± terapia farmacologica. Costituisce indicazione all'intervento neurochirurgico in seconda linea la scelta del paziente.
- 2) Il **trattamento farmacologico** rappresenta un trattamento di seconda/terza scelta nel paziente con recidiva/persistenza di malattia di Cushing dopo intervento neurochirurgico ± radioterapia o che presenta controindicazione a radioterapia. Costituisce indicazione al trattamento farmacologico in seconda linea la scelta del paziente.

- 3) Il **trattamento radioterapico** è generalmente limitato a quei casi che presentano recidiva/persistenza di malattia di Cushing dopo intervento neurochirurgico ± terapia medica o abbiano presentato evolutività della lesione dopo le precedenti terapie.
- 4) La **surrenectomia bilaterale** per via laparoscopica è generalmente riservata ai casi che presentano recidiva/persistenza di malattia di Cushing dopo intervento neurochirurgico ± radioterapia, resistenti/intolleranti alla terapia farmacologica. Per i macroadenomi è raccomandabile il trattamento radioterapico pre-intervento.
Costituisce indicazione alla surrenectomia bilaterale in seconda linea la scelta del paziente.

Percorso di Follow up

1. Follow-up dopo terapia chirurgica

La **rimozione chirurgica di adenoma surrenalico** determina un quadro transitorio di ipocorticosurrenalismo secondario necessitante di terapia sostitutiva steroidea (Cortone/Idrocortisone). Il ripristino della normale secrezione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene può avvenire anche dopo lungo tempo dall'intervento (mesi-anni) e deve essere valutata periodicamente.

Il Gruppo di studio suggerisce la valutazione dell'ipocorticosurrenalismo mediante dosaggio di **cortisolo ore 08.00**, in sospensione di Cortone/Idrocortisone il giorno precedente, a cadenza semestrale sino al rilievo di normale funzionalità surrenalica.

In casi particolari può essere utile la valutazione della **secrezione stimolata di ACTH e cortisolo** mediante utilizzo di test appropriati, a seconda del tipo di paziente, della disponibilità dei farmaci e dell'esperienza del singolo centro (vedi Tab. 4).

Dopo **trattamento neurochirurgico per adenoma ACTH-secrente**, in tutti i pazienti a scopo precauzionale deve essere indicata terapia sostitutiva con Cortone acetato/Idrocortisone.

Si rimanda al PDTA sulla gestione delle masse sellari per la valutazione post- intervento della funzione ipotalamo-ipofisaria e relativa tempistica.

Nel post-intervento vanno eseguite le seguenti valutazioni:

Quadro ormonale

Entro 4 settimane, in sospensione del Cortone/Idrocortisone il giorno precedente, valutazione dell'ipocorticosurrenalismo, suggestivo per remissione di malattia, mediante **cortisolo h 8**. Quando possibile la valutazione può essere anticipata in 2[^]-3[^] giornata post-operatoria e valutata in tale caso l'opportunità o meno della terapia sostitutiva.

- **In caso di mancata insorgenza di iposurrenalismo post-intervento o persistenza di ipercortisolemia** (sospetta persistenza di malattia), è raccomandabile ripetere almeno uno dei tests utilizzati in fase di diagnosi.
- **In caso di ipocorticosurrenalismo, dopo 3 mesi dall'intervento**, in sospensione del Cortone/Idrocortisone il giorno precedente, dovrà essere valutata la funzione ipotalamo-ipofisi-surrene basale ed eventualmente stimolata (v. Tab 3).
- **In caso di persistenza di ipocorticosurrenalismo durante il follow up**: va continuata la terapia sostitutiva. In relazione ai tempi variabili di ripresa funzionale dell'asse, la persistenza o meno di iposurrenalismo dovrà essere valutata periodicamente. In mancanza di chiare raccomandazioni in questa fase, il Gruppo suggerisce una cadenza semestrale per almeno 2 anni, quindi cadenza personalizzata a seconda dell'andamento clinico, fino a 5 anni.
- **In caso di normalizzazione dell'asse durante il follow up**, in relazione al significativo rischio di recidiva anche a distanza di anni dalla remissione, è raccomandabile eseguire uno dei test di screening (preferibile test Nugent) per almeno 10 anni, quindi visita clinica periodica con cadenza annuale o personalizzata, preferibilmente in gestione integrata con il MMG.
- **In caso di sospetta recidiva nel corso del follow up**, è raccomandabile ripetere almeno uno dei tests utilizzati in fase di diagnosi.

Quadro morfologico

Ad almeno 3 e 12 mesi indicato controllo **RMN ipofisi con mdc**.

I controlli successivi sono dipendenti dall'attività di malattia e/o dalla presenza di residuo adenomatoso:

- Nel paziente in remissione biochimica e in assenza di residuo non sono più indicati controlli morfologici;
- In presenza di residuo, persistenza o recidiva biochimica la RMN va eseguita con cadenza annuale o personalizzata a seconda del quadro clinico del paziente.

Dopo trattamento chirurgico di surrenectomia bilaterale per neoplasia ACTH-secernente in tutti i pazienti deve essere iniziata terapia sostitutiva con Cortone acetato/Idrocortisone + Florinef.

Si rimanda ai PDTA sulla gestione dell'iposurrenalismo e dei NET per la gestione successiva e relativa tempistica.

Nel caso di adenoma ipofisario ACTH-secernente, si raccomanda la valutazione periodica con tempistica personalizzata di RMN e ACTH.

2. Follow-up dopo radioterapia

Nei pazienti sottoposti a radioterapia è necessario monitorarne l'efficacia mediante il dosaggio periodico (semestrale) della **cortisoluria 24 h**.

Nel sospetto di insorgenza di iposurrenalismo è raccomandabile il dosaggio della **cortisolemia ore 08.00**.

E' inoltre necessario programmare controllo annuale della residua funzione ipofisaria volta all'identificazione di diversi gradi di ipopituitarismo iatrogeno (vedi PDTA specifico) per almeno 10 anni.

3. Follow-up in corso di terapia medica

In corso di terapia medica è necessario eseguire follow-up ormonale mediante determinazione periodica personalizzata dei livelli di **cortisoluria 24 h** per valutare il grado di compenso di malattia (in generale è raccomandabile a cadenza mensile inizialmente e successivamente trimestrale).

Inoltre, basalmente e successivamente con cadenza personalizzata in relazione all'andamento clinico occorre valutare:

- Per la terapia con **Pasireotide**: lo stato glicemico (glicemia, HbA1C), la funzionalità epatica (AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina) e l'intervallo QTc all'ECG;
- Per la terapia con **Chetoconazolo**: la funzionalità epatica (AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina) e l'intervallo QTc all'ECG;
- Per la terapia con **Metirapone**: gli elettroliti (Na e K) ed il quadro pressorio.

In tutti i casi, nel sospetto di insorgenza di iposurrenalismo, si raccomanda il dosaggio della cortisolemia h 08.00.

In casi particolari, può essere utile la somministrazione combinata di più farmaci per il controllo dell'ipercortisolismo.

Follow up delle complicanze di malattia

L'esposizione prolungata ad elevati livelli di cortisolo comporta lo sviluppo di una serie di complicanze a carico di diversi organi ed apparati (v. introduzione).

Spesso tali comorbidità persistono anche dopo remissione dell'ipercortisolismo.

Un'appropriata diagnosi e gestione delle varie complicanze risulta pertanto in grado di ridurre, seppure non normalizzare, la mortalità, di migliorare la qualità della vita e di svolgere un effetto favorevole sull'outcome della malattia.

La **Tabella 4** elenca le principali comorbidità e complicanze della sindrome di Cushing che devono essere valutate alla diagnosi e monitorate durante il follow-up.

Percorso organizzativo

Criteri di accesso alla visita CAS (codice regionale 64-8905-07)

- Pz con lesione ipofisaria aggressiva (definita da criteri clinici, radiologici e/o immunistochimici);
- Pz con sindrome di Nelson.

Tali pazienti verranno valutati c/o ambulatori dedicati, con una lista di attesa che non supera i 10 giorni dalla data della richiesta.

Nella maggioranza dei casi, si tratta di pazienti che hanno già effettuato l'intervento chirurgico di resezione della neoplasia e, pertanto, dispongono di una diagnosi istologica.

La presa in carico del paziente e l'avvio della terapia avvengono in accordo alle più recenti evidenze scientifiche.

Obiettivo della visita è quello di prendere visione degli esami eseguiti, valutare le caratteristiche del tumore, l'estensione e l'inquadramento del paziente in funzione dei fattori prognostici e organizzare il completamento delle indagini volte alla definizione del rischio e/o della stadiazione di malattia, secondo le indicazioni e le modalità sopra riportate.

Durante la visita dei pazienti vengono eseguite le seguenti azioni:

- Anamnesi e visita paziente, valutazione degli esami già eseguiti;
- Informazione al paziente della diagnosi e dell'iter terapeutico proposto;
- Prenotazione degli esami biochimici, radiologici e delle visite specialistiche secondo procedure concordate con i servizi coinvolti;
- Prenotazione della successiva visita ambulatoriale;
- Raccolta del consenso informato per il trattamento terapeutico, per la raccolta di biomateriali con finalità di ricerca, o per la partecipazione a protocolli di studio clinico;
- Consegna al paziente di relazione clinica sull'iter diagnostico-terapeutico proposto;
- Consegna la paziente di modulo di richiesta per ottenere materiale istologico d'archivio per rivalutazione anatomo-patologica (se non già disponibile).

Criteria di accesso alla visita GIC (codice regionale 64-8907-03)

- Pz con malattia avanzata ab initio/persistenza/recidiva/progressione di malattia e/o con problematiche gestionali tali da richiedere discussione collegiale per trattamenti personalizzati.

La presa in carico del paziente e l'avvio della terapia avvengono in accordo alle linee guida vigenti.

La visita GIC potrà essere effettuata da uno solo degli specialisti appartenenti al GIC, a nome di tutti gli specialisti che lo compongono, dopo discussione collegiale per la definizione delle strategie diagnostico-terapeutiche più adeguate, conformi alle linee guida vigenti.



Nel corso delle riunioni collegiali GIC verranno discussi, nell'ambito delle strategie di trattamento personalizzato, quali aspetti assistenziali per ogni singolo paziente saranno da delegare all'attività infermieristica (valutazione presenza di fragilità, presenza/necessità CVC, problematiche specifiche di carattere infermieristico, istruzione ed educazione del caregiver).

Allo stesso modo, qualora la situazione clinica lo faccia ritenere indicato, verranno stabiliti tempi e modi della presa in carico del paziente da parte del Medico Palliativista.

Durante la visita dei pazienti con malattia avanzata vengono eseguite le seguenti azioni:

- Anamnesi e visita paziente, valutazione degli esami già eseguiti;
- Informazione al paziente della situazione attuale di malattia e dell'iter terapeutico proposto;
- Prenotazione degli esami biochimici, radiologici e visite specialistiche secondo procedure concordate con i servizi coinvolti;
- Prenotazione della successiva visita ambulatoriale o DH per le cure del caso;
- Raccolta del consenso informato per il trattamento terapeutico, per la raccolta di biomateriali con finalità di ricerca, o per la partecipazione a protocolli di studio clinico;
- Consegna al paziente di relazione clinica sull'iter diagnostico-terapeutico proposto.

Figure coinvolte

GIC tumori ipofisari:

Endocrinologo
Neuroradiologo
Neurochirurgo
Otorinolaringoiatra
Radioterapista
Anatomo-Patologo
Palliativista
Infermiere

GIC tumori del surrene:

Endocrinologo



Oncologo

Internista

Chirurgo Generale/Urologo

Anatomo-Patologo

Radiologo

Radioterapista

Medico Nucleare

Genetista

Palliativista

Infermiere

Bibliografia

Newell-Price J, Grossman AB. Differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51:1199–206.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5):1526-40.

Nieman terapia

Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386: 913-927.

Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*, 2015; 173: M33-M38.

Ferrau F & Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2015; 173: M133-M157.

Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):611-629.

Alwani RA, Schmit Jongbloed LW, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW & Feelders RA. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170: 477–486.

Pecori seni petrosi

Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, DeVroom HL, Chang R, Oldfield EH. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2285-2293.

Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev.* 2015;36(4):385-486.

Tritos NA, Biller BMK. Update on radiation therapy in patients with Cushing's disease. *Pituitary* 2015; 18: 263-268.

Petersenn S, Beckers A, Ferone D, van der Lely A, Bollerslev J, Boscaro M, Brue T, Bruzzi P, Casanueva FF, Chanson P, Colao A, Reincke M, Stalla G, Tsagarakis S. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172: R227-R239.

Tabella 1. Principali segni e sintomi di presentazione della CS e relativa frequenza

Segni e Sintomi	Prevalenza (%)
Obesità centrale Faccia "a luna piena" Pletora facciale Riduzione della libido	90-100
Strie rubre Oligo-amenorrea Irsutismo Disfunzione erettile Ipertensione arteriosa	70-90
Debolezza muscolare "Gibbo di bufalo" Facilità alle ecchimosi Intolleranza glicidica/diabete Osteopenia/osteoporosi Depressione/labilità emotiva	50-70
Edemi declivi Infezioni ricorrenti Alcalosi ipokaliemica	20-50
Acne Alopecia	0-20

Tabella 2. Test di screening e di diagnosi

Test	Modalità di esecuzione	Spiegazione
Cortisolo libero urinario 24 ore (UFC, Urinary Free Cortisol)		Patologico se >1.5 ULN* del range di riferimento del Laboratorio su almeno 2 misurazioni
Cortisolo salivare h 24		Patologico se >ULN* del range di riferimento del Laboratorio
Test con desametasone 1 mg (test di Nugent)	Assunzione di desametasone 1 mg h 23 e prelievo per cortisolo la mattina seguente h 8	Patologico se cortisolo > 1.8 µg/dl (o 50 nmol/l)
Test con desametasone 2 mg 48-h (test di di Liddle I)	Assunzione di desametasone 0.5 mg ogni 6 ore per 2 giorni (con inizio alle h 12 della 1 ^a giornata) e prelievo per cortisolo la mattina del terzo giorno h 8	Patologico se cortisolo > 1.8 µg/dl (o 50 nmol/l)
Cortisolo ematico h 24		Patologico se >7.5 µg/dl (o 207 nmol/l)
Test con DDAVP (per diagnosi differenziale malattia di Cushing vs Pseudocushing)	Somministrazione di DDAVP 10 µg ev a bolo con prelievi per ACTH e cortisolo da -15 a + 120 min, ai tempi -15', 0', 10', 20', 30', 45', 60', 90' e 120'	In assenza di consenso sui criteri di valutazione di questo test, l'interpretazione diagnostica in base ai risultati ottenuti viene lasciata al singolo centro in base alla propria esperienza.

Test con desametasone + CRH	Assunzione di desametasone 0.5 mg ogni 6 h per 2 giorni (con inizio alle h 12 della 1 ^a giornata) + CRH (100 µg) la mattina del 3° giorno h 8 con prelievi per ACTH e cortisolo ogni 15' per 90'	Patologico se picco di cortisolo > 1.4 µg/dl (38 nmol/l)
Test con desametasone alte dosi 8 mg	Assunzione di desametasone 8 mg h 23 e prelievo per cortisolo ed ACTH la mattina seguente h 8	Se cortisolo ridotto >50% rispetto al basale, suggestivo per malattia di Cushing; se cortisolo ridotto <50% rispetto al basale suggestivo per forma paraneoplastica o, in presenza di ACTH compreso tra 10 e 20 pg/ml, per sindrome di Cushing ACTH-indipendente
Test con CRH	Somministrazione di CRH 100 µg ev a bolo e prelievi per ACTH e cortisolo ogni 15' da -15 a 90'	Se ACTH >50% e cortisolo >20% rispetto al tempo 0', suggestivo per malattia di Cushing; se assente risposta di ACTH e cortisolo, suggestivo per forma paraneoplastica o, in presenza di ACTH compreso tra 10 e 20 pg/ml, per sindrome di Cushing ACTH-indipendente
Test con DDAVP (per la diagnosi differenziale malattia Cushing vs s. paraneoplastica)	Somministrazione di DDAVP 10 µg ev a bolo e prelievi per ACTH e cortisolo ogni 15' da -15 a 90'	Se ACTH > 50% e cortisolo > 20% rispetto al tempo 0', suggestivo per malattia di Cushing; se assente risposta di ACTH e cortisolo, suggestivo per forma paraneoplastica
Cateterismo dei seni petrosi	Somministrazione di CRH 100 µg ev a bolo e prelievi per ACTH dai seni e dalla circolazione periferica ai tempi 0', 1', 3', 5' e 10' e della PRL (per confermare il successo della cateterizzazione)	Diagnostico per malattia di Cushing se gradiente seno petroso/periferia >2.0 al tempo 0' o >3.0 dopo stimolo con CRH Utile anche per localizzare l'ipersecrezione di ACTH mediante gradiente di lateralizzazione fra i due seni petrosi dx/sx (> 1.4).

*ULN = Upper Limit Normal

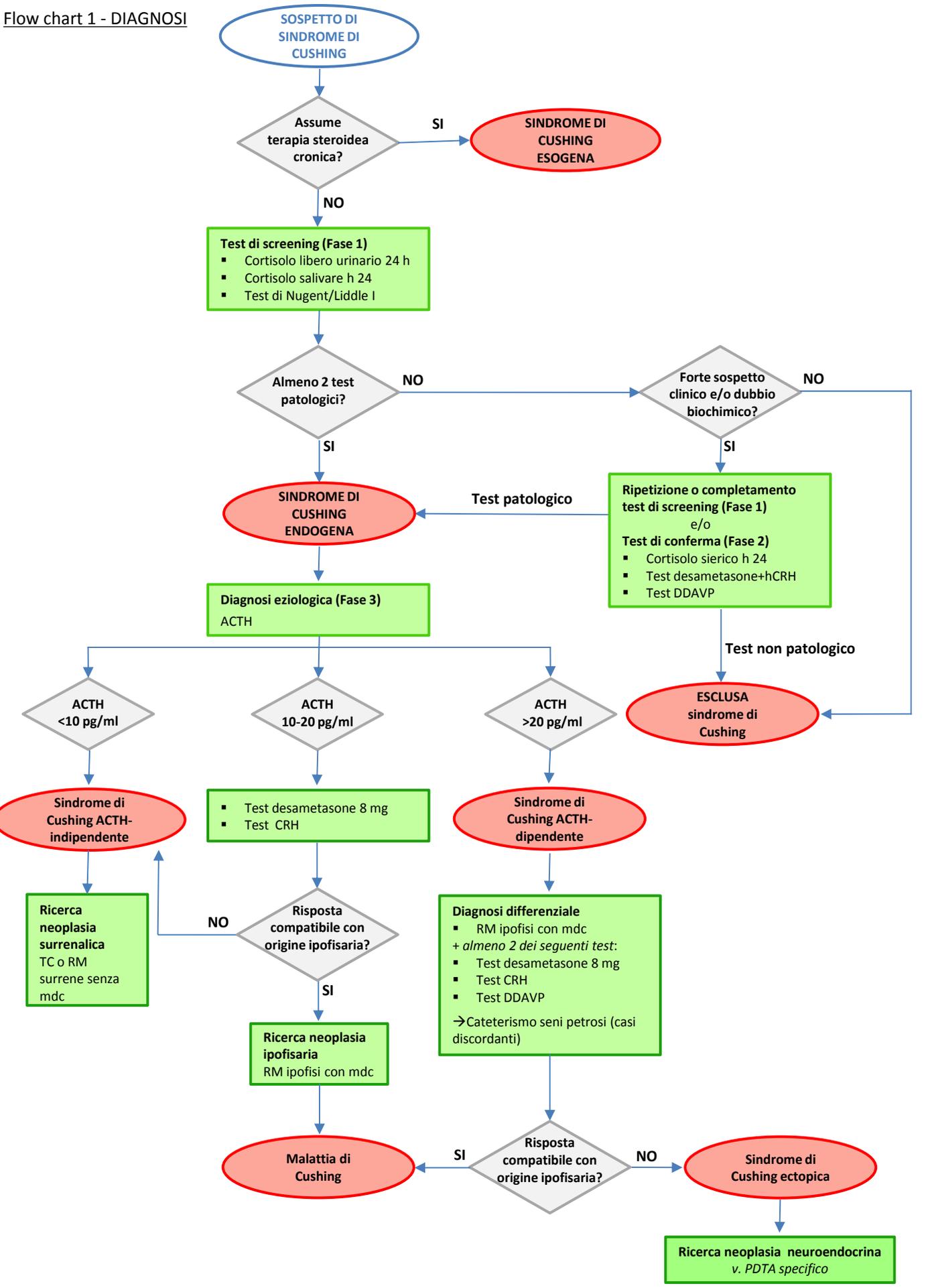
Tabella 3. Test di stimolo dell'asse ipotalamo – ipofisi – surrene

Test	Modalità di esecuzione	Spiegazione
Test Ipoglicemia Insulinica (ITT)	Somministrazione ev di insulina Actrapid 0,1 UI/Kg a bolo e prelievi per glicemia, ACTH e cortisolo ai tempi 0', 30', 45', 60' e 90'.	Patologico se cortisolo < 18 µg/dl (o 500 nmol/l) in tutti i tempi. N.B.: il test va considerato significativo se compare ipoglicemia < 40 mg/dl accompagnata da sintomi entro 30-45' dalla somministrazione dell'insulina.
Test ACTH 1 µg	Somministrazione di ACTH 1 µg ev a bolo e prelievi per cortisolo ai tempi 0', 30' e 60'	Patologico se cortisolo < 18 µg/dl (o 500 nmol/l) in tutti i tempi.

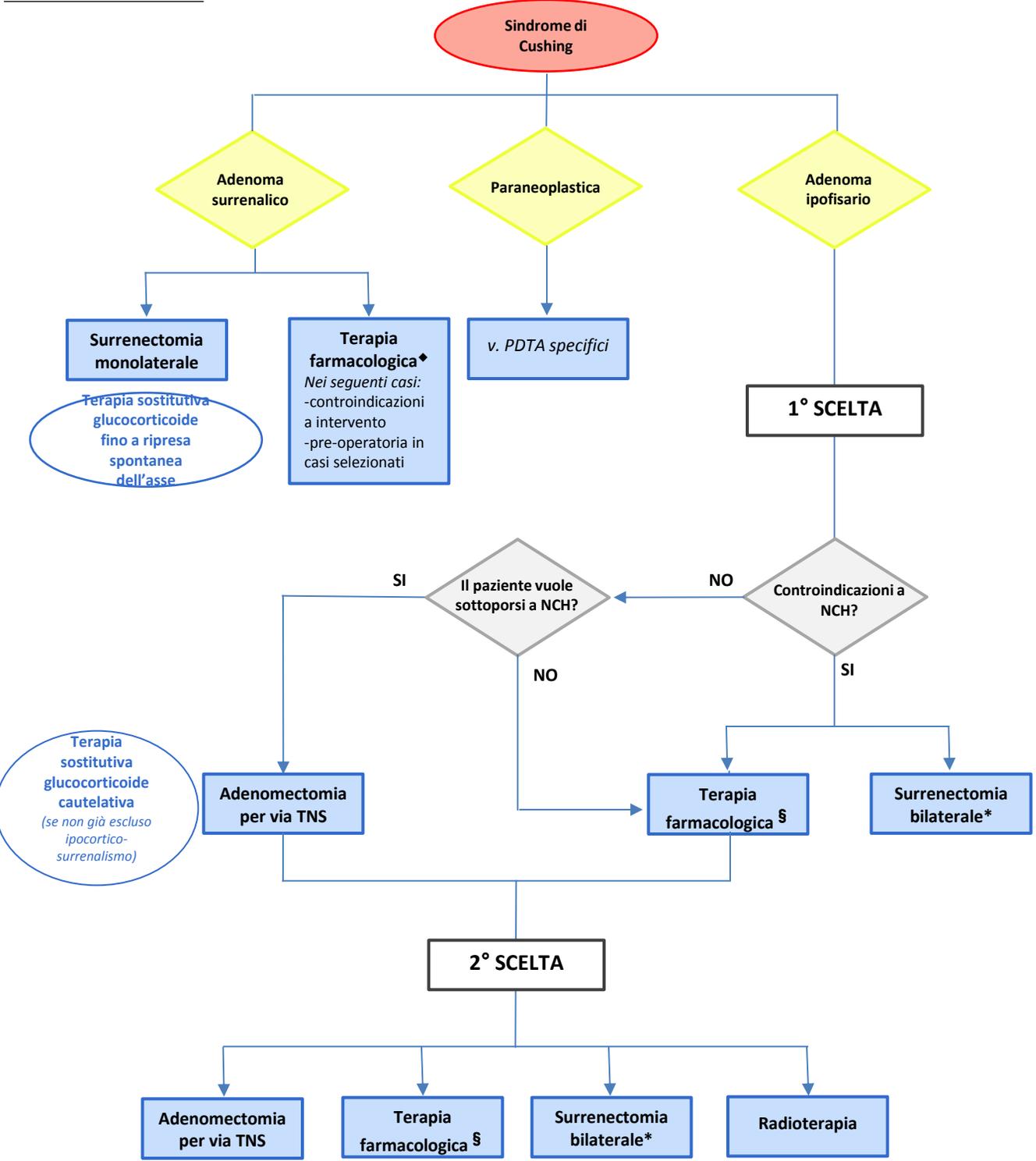
Tabella 4. Complicanze di malattia (alla diagnosi e durante il follow-up)

Complicanza	Alla diagnosi	Follow-up
Obesità centrale	Misurazioni antropometriche	Misurazioni antropometriche
Alterazione del metabolismo glucidico	Glicemia a digiuno o OGTT 75 gr per glicemia 0' e 120' HbA1c	Secondo clinica
Alterazioni del metabolismo lipidico	Quadro lipidico	Secondo clinica
Ipertensione arteriosa	Misurazione PAO ambulatoriale	Ad ogni visita
Alterazioni della coagulazione	PT, PTT, ATIII, omocisteina, fibrinogeno	Secondo clinica
Alterazioni cardiologiche	ECG Ecocardiogramma	Secondo clinica
Ateromasia carotidea	EcoDoppler TSA	Secondo clinica
Riduzione densità ossea	DXA + morfometria vertebrale o RX colonna D-L-S	Ogni 18-24 mesi se patologica

Flow chart 1 - DIAGNOSI



Flow chart 2 - TERAPIA

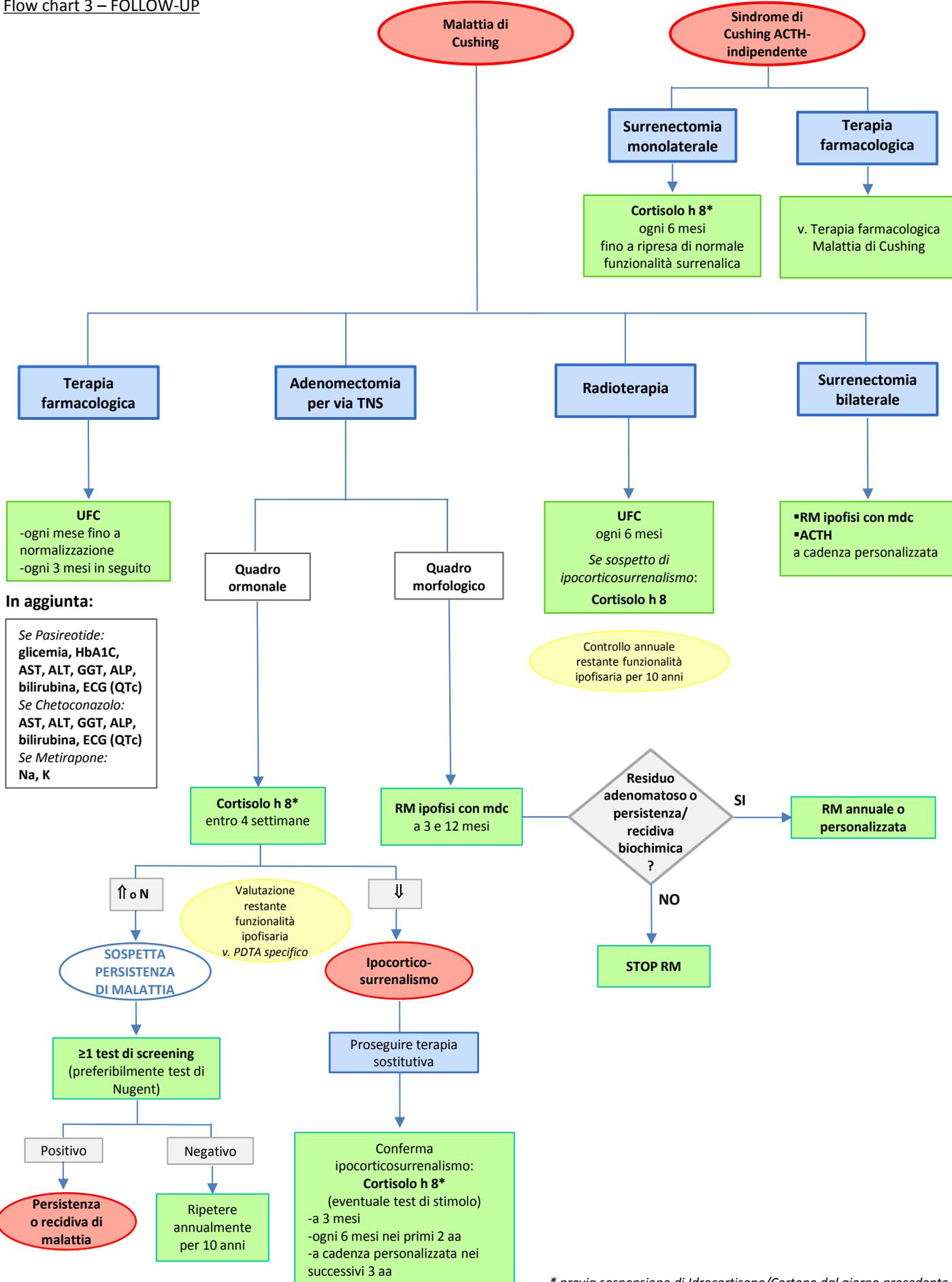


*Previa radioterapia se MACROADENOMA ipofisario

♦ Opzioni disponibili: Chetoconazolo, Metirapone

§ Opzioni disponibili: Pasireotide, Chetoconazolo, Metirapone

Flow chart 3 – FOLLOW-UP



* previa sospensione di Idrocortisone/Cortone dal giorno precedente