

Associazione Medici Endocrinologi

AME 2001 - 1° Congresso Nazionale

Udine, 25-26 maggio 2001

Workshop Clinici Interattivi

2. Adenoma ipofisario

Discussant

Ernesto De Menis (Treviso)

Ezio Ghigo (Torino)

Franco Grimaldi (Udine)

Scenario Clinico (1)

- Il Signor Giovanni, 26 anni, giunge alla nostra osservazione per il sospetto clinico di S. di Cushing: facies lunaris, strie rubre al tronco, ipotonia muscolare agli arti inferiori, distribuzione tronculare dell'adipe, astenia ingravescente, ipertensione arteriosa.

- Le indagini biomumorali confermano l'ipercorticosolismo

Cortisolemia (ng/ml)

h 8	=	420	(v.n. 80-250)
h 16	=	345	(v.n. 25-125)
h 24	=	320	(v.n. 10-60)

ACTH (pg/ml)

h 8	=	140	(v.n. 15- 52)
h 16	=	134	

Cortisolo libero urinario (UG/d)

800 uG/d (v.n. 5-55)

Elettroliti (mMol/L)

K	=	3.2	(v.n. 3.5-5)
Na	=	140	(v.n. 135-144)

Scenario Clinico (2)

- Il paziente esegue test di inibizione rapida e protratta con desametazone a basse dosi che conferma un ipercortisolismo ACTH-dipendente
 - cortisolemia = 390 ng/ml (DXM 1 mg h 23)
 - cortisolemia = 375 ng/ml (DXM 2 mg /die x 2 gg)

CLINICAL QUESTIONS



1. Nell'ipercortisolismo ACTH dipendente quali tra le seguenti indagini di primo livello ritieni necessarie per la diagnosi differenziale tra Morbo di Cushing e forma ectopica ?

- Test di soppressione con desametazone ad alte dosi
- CRH test
- Entrambi i test
- Nessuno dei due test

Scenario Clinico (3)

- **Test di inibizione protratta con desametazone ad alte dosi**
 - cortisolemia = 140 ng/ml (DXM 8 mg/die x 2 gg)
 - cortisolo libero urinario = 300 uG/dl
- **CRH test**
 - ACTH basale 83 pg/ml picco 30'= 109 pg/ml
 - cortisolemia basale 334 ng/ml picco 60'= 343 ng/ml

CLINICAL QUESTIONS



2. Nell'ipercortisolismo ACTH dipendente quali tra le seguenti indagini di imaging ritieni necessarie per la diagnosi differenziale tra Morbo di Cushing e forma ectopica ?

- Scintigrafia con octreotide
- Scintigrafia con J-131 colesterolo
- RMN regione ipotalamo-ipofisaria
- TC addome
- RMN addome

Scenario Clinico (4)

- La RMN della regione ipotalamo ipofisaria non mette in evidenza immagini riferibili a microadenomi
- La TC, la RMN addome e la scintigrafia surrenalica con J131 colesterolo evidenziano un quadro di iperplasia surrenalica bilaterale

CLINICAL QUESTIONS



3. In un paziente con ipercortisolismo ACTH-dipendente con RMN negativa, ritieni opportuno eseguire il cateterismo venoso dei seni petrosi dopo stimolo con CRH ?

Scenario Clinico (5)

- Viene eseguito il cateterismo venoso dei seni petrosi dopo stimolo con CRH Il test depone per una origine ipofisaria e per una lateralizzazione sx

- vena periferica	ACTH =	72 pg/ml
- seno petroso dx	ACTH =	84 pg/ml
- seno petroso sx	ACTH =	920 pg/ml

3' dopo stimolo con CRH

- vena periferica	ACTH =	94 pg/ml
- seno petroso dx	ACTH =	161 pg/ml
- seno petroso sx	ACTH =	2835 pg/ml

Gradiente centrale/periferico: basale >2 dopo CRH >3

Gradiente interpetroso (lateralizzazione): prevalenza sx >1.4

Scenario Clinico (6)

- I dati depongono per un ipercortisolismo ACTH-dipendente (Morbo di Cushing)
- Il Neurochirurgo asporta, per via trans-sfenoidale, tessuto adenomatoso e l'esame istologico depone per un adenoma (immunoistochimica: +++ ACTH)
- Il decorso post-operatorio è complicato sia da un diabete insipido (diuresi: 6 L/die), sia da una condizione di ipopituitarismo con persistenza dell'ipercortisolismo

Scenario Clinico (7)

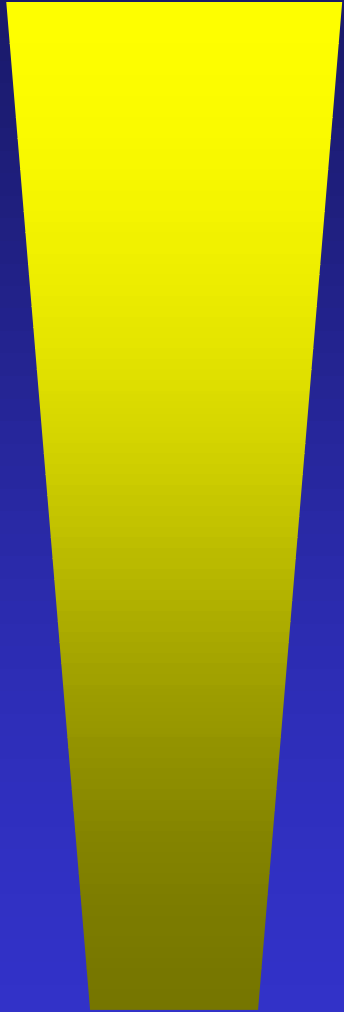
- Per escludere una secrezione ectopica di ACTH/CRH, vengono eseguite, una scintigrafia total body con octreotide, ed una TAC del collo-torace che risultano negative.

- Anche i markers tumorali (calcitonina, Cea, cromogranina acido 5-OH-indolacetico) risultano negativi.

Scenario Clinico (8)

- Il signor Giovanni inizia trattamento con ketoconazolo e terapia ormonale sostitutiva e, dopo 7 mesi dall'intervento, viene sottoposto a terapia radiante esterna
- Attualmente il paziente (32 anni) è in attesa di essere sottoposto a terapia radicale: il trattamento con ketoconazolo ed aminoglutetimide non riesce a controllare adeguatamente la malattia.

Esperienza clinica



EBM



Riconoscimento di presentazioni cliniche



Formulazione di ipotesi diagnostiche



Verifica delle ipotesi diagnostiche
(scelta e interpretazione dei test)



Scelta e valutazione dei trattamenti

Modificata da: Pagliaro L, et al. Il Pensiero Scientifico Editore 1997

EBM e diagnosi del Morbo di Cushing

Problematiche generali

- Indisponibilità di linee guida e di revisioni sistematiche
- Patologia rara
- Numerosi test diagnostici
- Gold standard invasivo, non sempre disponibile
- Modesta qualità della ricerca

Criteri di validità dei test diagnostici

- Confronto cieco ed indipendente con lo standard di riferimento
- Rappresentatività del campione dei pazienti su cui viene sperimentato il test
- Descrizione della riproducibilità dei risultati del test e della sua interpretazione
- Definizione accurata del concetto di "risultato normale"
- Precisione dei risultati per l'accuratezza del test
- Determinazione dell'utilità del test

Determinazione dell'utilità del test

- Ruolo del test in un percorso diagnostico: ad esempio, se sostituisce o integra altre indagini
- Report di tutti gli esiti rilevanti:
 - ritardo nell'instaurazione di un trattamento
 - complicanze
 - impatto psicologico del test
- Descrizione accurata delle tecniche per eseguire il test
- Presentazione dei risultati indeterminati

Nella pratica clinica quando il risultato di un test è equivoco o indeterminato, sono necessarie ulteriori indagini: pertanto un'elevata frequenza di tali risultati rende il test di limitata efficacia, perchè gli indici di accuratezza sono spesso calcolati solo sui risultati positivi o negativi

Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A

**The diagnosis and differential diagnosis of
Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states**

Endocr Rev 1998;19:647-72

Boscaro M, Barzon L, Fallo F

Cushing's syndrome

Lancet 2001;357:783-91

Boscaro M, Barzon L, Sonino N

The diagnosis of Cushing's syndrome
Atypical presentations and laboratory shortcomings

Arch Intern Med 2000;160:3045-53

Diagnosi differenziale tra Morbo di Cushing e forma ectopica

Test di soppressione con desametazone ad alte dosi

- Considering new criteria of suppression (ie, suppression of UFC to less than 10% of baseline for pituitary-dependent Cushing's disease), it reaches a sensitivity of 70% and a specificity of 100%.
- Limited value in recognizing an ectopic source, since 10% of ectopic tumors show suppression, whereas in some pituitary ACTH-secreting tumors there may be no suppression

Diagnosi differenziale tra Morbo di Cushing e forma ectopica

CRH Test

- There is general consensus that CRH stimulation together with the HDDST are the main tests to differentiate pituitary from ectopic ACTH sources.
- There are cases of ectopic ACTH production that show positive responsivity to CRH stimulation and some of these patients may respond also to the HDDST leading to a mistaken diagnosis of pituitary-dependent Cushing's disease.

Diagnosi differenziale tra Morbo di Cushing e forma ectopica

Imaging

- 40–50% of pituitary corticotropin-secreting tumours are not recognised preoperatively despite use of sophisticated methods such as magnetic resonance imaging (MRI) with gadolinium enhancement.
- By contrast, substantial numbers of the general population have asymptomatic non-secreting microadenomas (pituitary incidentalomas) revealed by MRI.
- Therefore, morphological localisation of the pituitary tumour is useful only to confirm the diagnosis of Cushing's disease previously made by hormonal testing.

Diagnosi differenziale tra Morbo di Cushing e forma ectopica

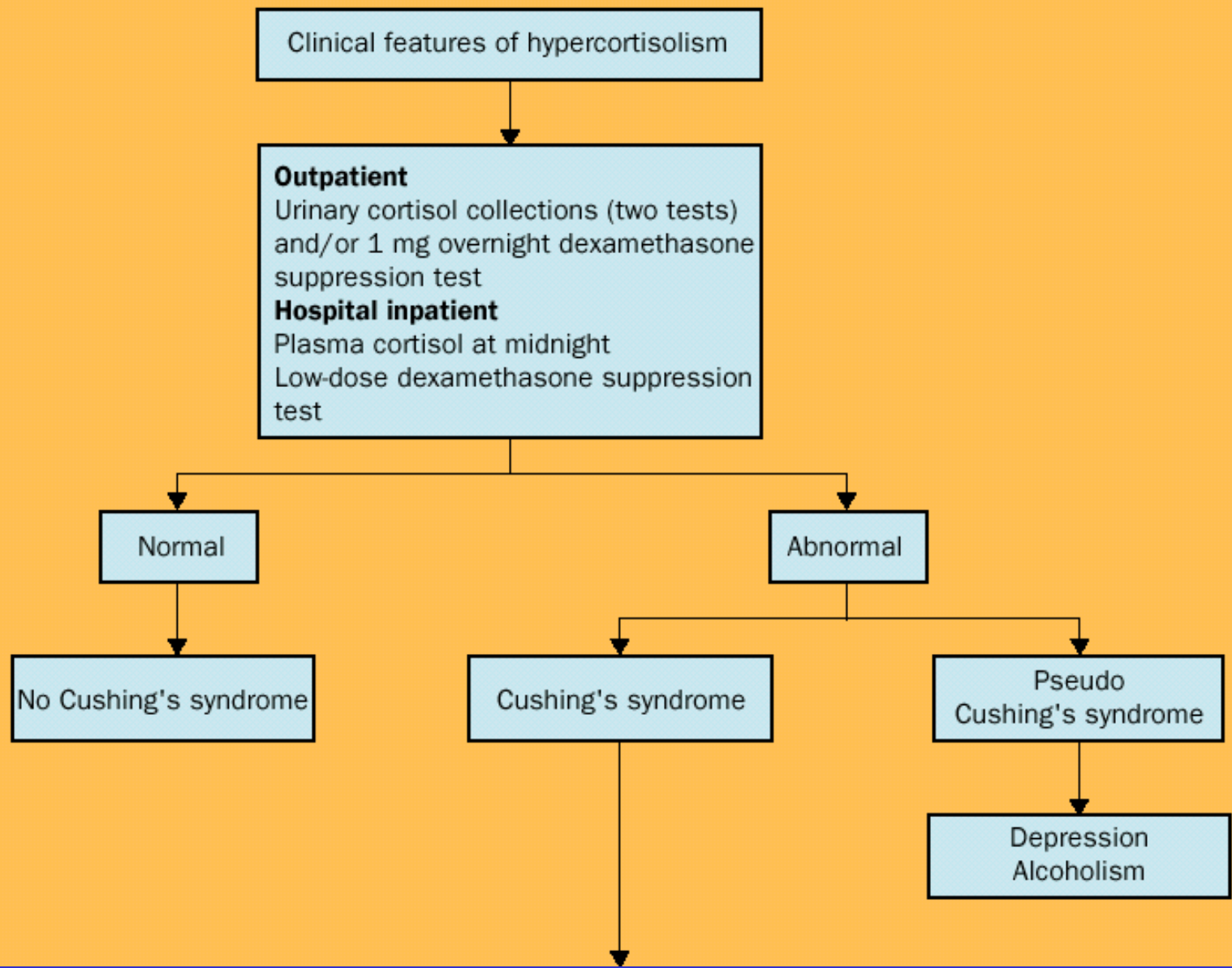
Imaging

- In patients in whom an adrenal tumour is suspected, **CT or MRI** confirms the diagnosis, easily localises the mass, and may help to distinguish benign and malignant forms.
- Patients with suspected ectopic corticotropin production should be studied by accurate **chest and abdominal CT or MRI**.
- At present, **¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy** could be combined with conventional radiography to improve the accuracy of localisation of these tumours.

Diagnosi differenziale tra Morbo di Cushing e forma ectopica

Imaging

- The **radio-labelled cholesterol scintiscan** provides morphofunctional information complementary to anatomical imaging and is useful in assessment of malignant disease.
- **Positron-emission tomography** can be used to differentiate malignant and benign adrenal masses as well as metastatic lesions and to identify ectopic corticotropin-producing neuroendocrine tumours (unpublished).



Cushing's syndrome



	Pituitary	Adrenal	Ectopic corticotropin/CRH
Corticotropin CRH test	Normal/high Response	Low No response	High No response
Dexamethasone 8 mg	Suppression	No suppression	No suppression
Adrenal CT	Normal/ enlarged	Tumour	Normal/enlarged
Pituitary CT/MRI	Tumour	Normal	Normal
Inferior petrosal sinus sampling	Central/peripheral gradient	..	No central/peripheral gradient

Boscaro M et al. Lancet 2001

TABLE 6. Petrosal sinus sampling: lateralization studies using pituitary surgery as the 'Gold Standard'

Study	Ratio >1.4 pre-CRH stimulation	Post-CRH stimulation	Overall diagnostic accuracy
Manni <i>et al.</i> (204)	3/3	NP	100% (3/3)
Oldfield <i>et al.</i> (206)	10/10	NP	100% (3/3)
Landolt <i>et al.</i> (220)	4/6	6/6	100% (6/6)
Snow <i>et al.</i> (214)	6/10	NP	60% (6/10)
Shulte <i>et al.</i> (208)	10/10	9/9	100% (10/10 or 9/9)
McCance <i>et al.</i> (210)	4/8		50% (4/8)
Boodell <i>et al.</i> (233)	13/16	NP	81% (13/16)
Taberin <i>et al.</i> (231)	10/17	10/17	59% (10/17)
Oldfield <i>et al.</i> (211)	71/104	75/105	71% (75/105)
Boscaro <i>et al.</i> (223)	NP	8/13	62% (8/13)
Colao <i>et al.</i> (212)	17/23	19/23	83% (19/23)
McNally <i>et al.</i> (213)	5/5	4/5	80% (4/5)
Landolt <i>et al.</i> (215)	18/38	29/38	76% (29/38)
de Herder <i>et al.</i> (216)	7/11	8/11	73% (8/11)
Magiakou <i>et al.</i> (39)	67%	76%	76%
Doppman <i>et al.</i> (236)	9/15	11/15	73% (11/15)
Weber <i>et al.</i> (40)	4/4	4/4	100% (4/4)
Zarilli <i>et al.</i> (232)			79% (11/14)
Lopez <i>et al.</i> (217)	7/12	7/12	58% (7/12)
Diagnostic accuracy			78%

NP, Not performed.

Pecori Giraldi F, Invitti C, Cavagnini F

Inferior petrosal sinus sampling ten years down the road

J Endocrinol Invest 2000;23:325-7

- The great variability in results may relate to the expertise of the team doing the test.
- Although the associated morbidity seems to be low, the test requires experienced teams in specialised centres and should be reserved only for patients in whom diagnostic doubts persist after the more common testing.

Pecori Giraldi F et al. J Endocrinol Invest 2000

As endocrinologist, we are still in search of the perfect fool-proof test to distinguish between Cushing's disease and ectopic ACTH secretion but, as clinical investigators, we are aware that it may not exist

Pecori Giraldi F et al. J Endocrinol Invest 2000