

# ***INCIDENTALOMA SURRENALICO***

- *Massa surrenalica "cl clinicamente silente"*

Reperto autoptico nel 3% pz >50aa e la frequenza aumenta con l'età.

- *Natura:*

- *Benigni* (90% adenomi non funzionali, lipomi, ematomi, cisti)
- *T. funzionali:* feocromocitoma, mineralcorticoidi-secernenti (Conn), cortisolo-secernenti (S. Cushing)
- *T. Maligni:* (1:4000) Carcinoma primario (1/1000000/anno) o metastasi

# ***INCIDENTALOMA SURRENALICO***

## ***• Criteri di sospetto in base alle dimensioni***

Masse < 3 cm → raramente funzionanti

Masse < 4 cm → 2% carcinomi

Masse 4-6 cm → 6% carcinomi

Masse > 6 cm → 25% carcinomi

Masse < 4 cm radiologicamente omogenee con bordo uniforme  
→ generalmente benigna.

## ***Biopsia quando?***

Massa > 5-6 cm (una volta escluso feocromocitoma)

Storia di neoplasia senza altra evidenza di metastasi in presenza di massa eterogenea con alto valore di attenuazione TC (>20 HU)

# INCIDENTALOMA SURRENALICO

## • Funzionante?

- Tests più sensibili

**Cushing** → Test di soppressione notturna al desametasone

(1 mg la sera ore 22:00, poi il mattino successivo ore 8 dosaggio cortisolo plasmatico;

se < 5 mg/dl: escluso

se > 5 mg/dl: conferma con cortisoluria 24 h

**Feocromocitoma** → Dosaggio delle catecolamine plasmatiche e catecolamine urinarie (raccolta 24 h)

**Eccesso di mineralcorticoidi** → Solo se il pz è iperteso

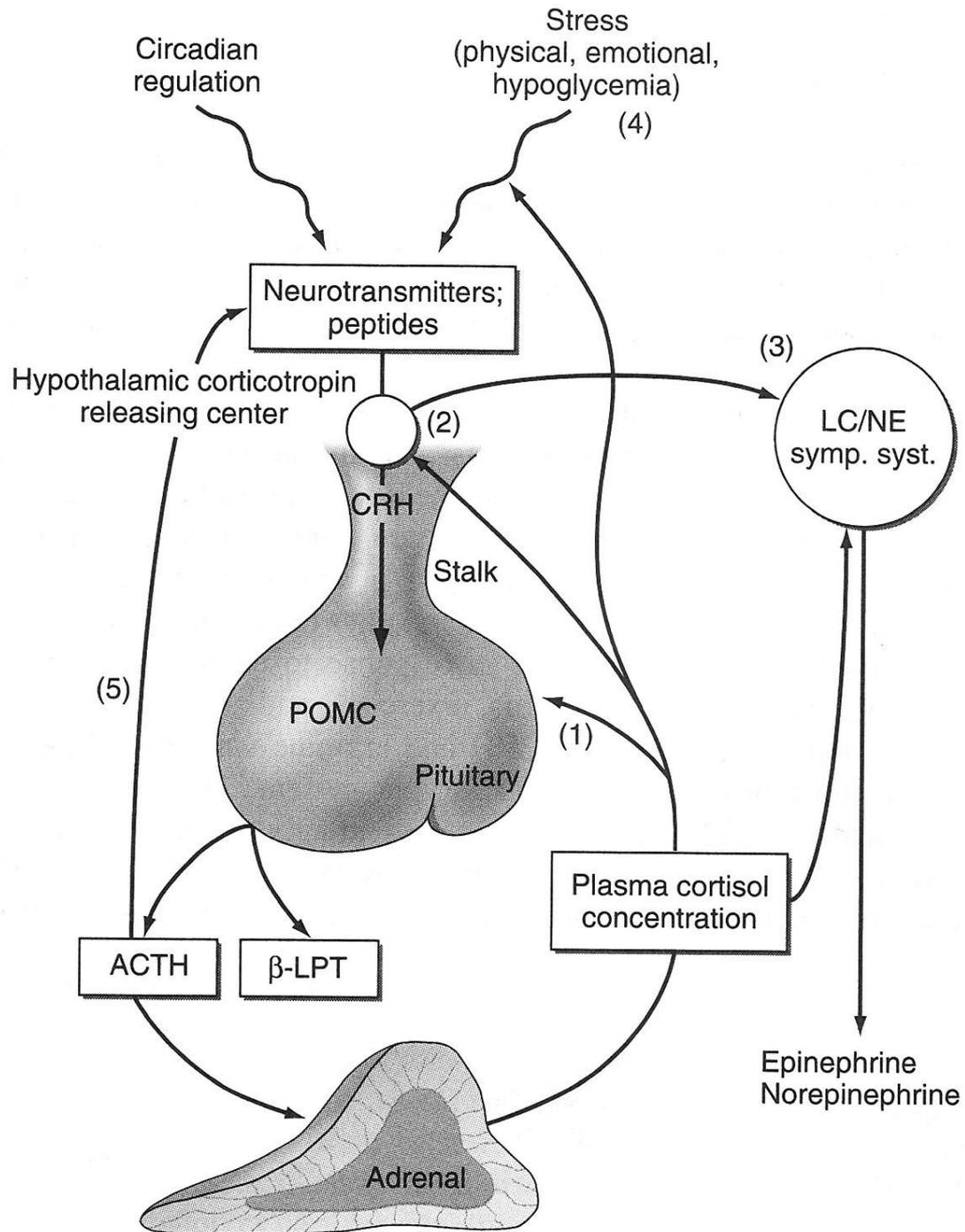
Ipokaliemia e alcalosi metabolica suggestive

Conferma con dosaggio Aldosterone e Renina

**Eccesso di androgeni surrenalici** → Dosaggio del DHEAS

# **SINDROME DI CUSHING**

**Condizione caratterizzata da eccesso di glucocorticoidi conseguente all'eccessiva produzione surrenalica per causa primitiva o per l'eccessiva produzione di ACTH da tumore ipofisario od altro tumore**

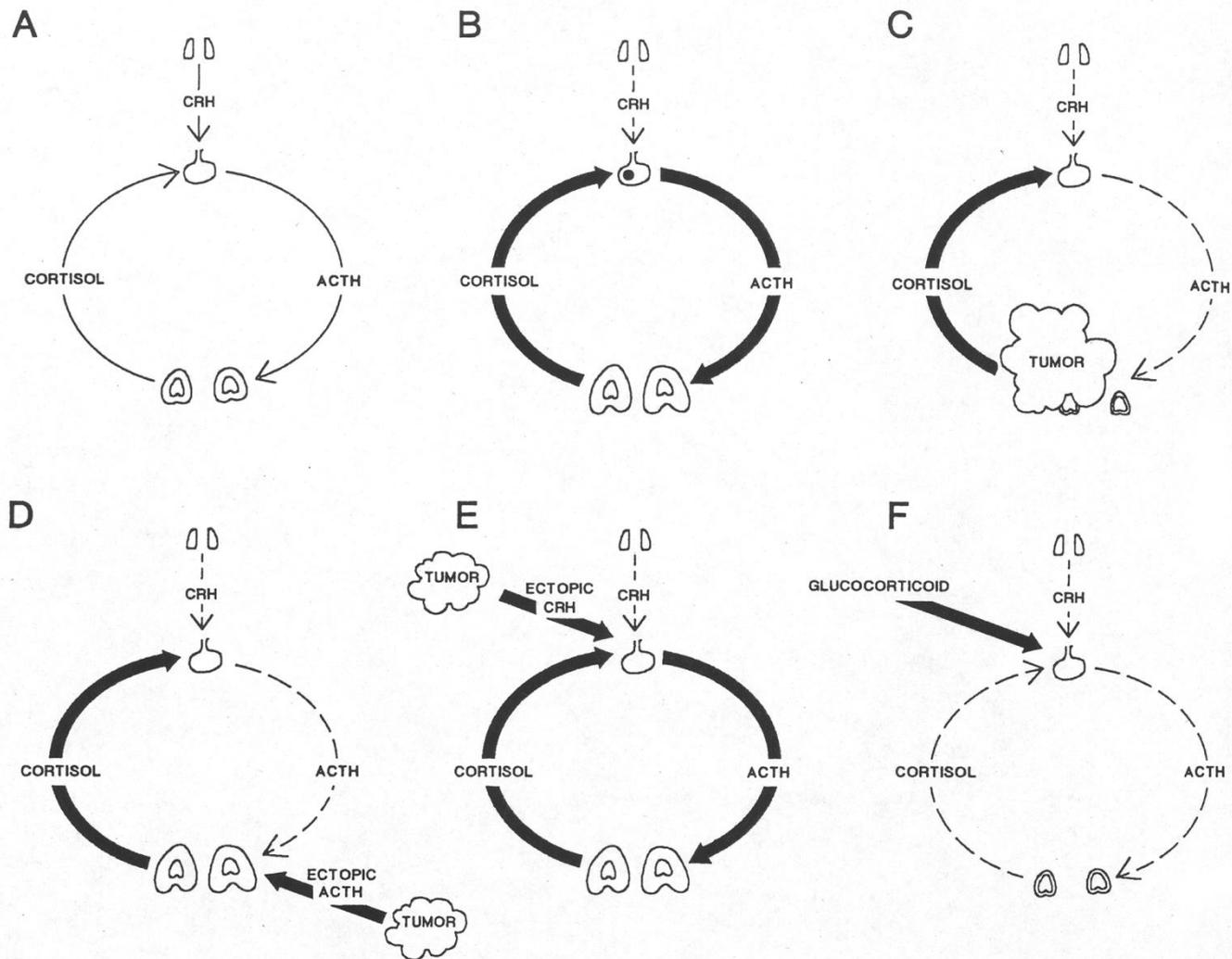


# Principali segni e sintomi della Sindrome di Cushing

- Incremento ponderale, obesità centrale
- Faccia a luna piena, pletora
- Debolezza muscolare, specialmente degli arti prossimali
- Malessere
- Depressione e psicosi
- Oligomenorrea o amenorrea nelle donne
- Irsutismo
- Strie rubre, acne, assottigliamento cutaneo, ecchimosi
- Poliuria, nicturia
- Ridotta libido e disfunzione erettile negli uomini
- Ipertensione
- Diabete o ridotta tolleranza ai carboidrati
- Osteoporosi e aumentato rischio di fratture vertebrali

# Frequenza dei segni e sintomi nella Sindrome di Cushing

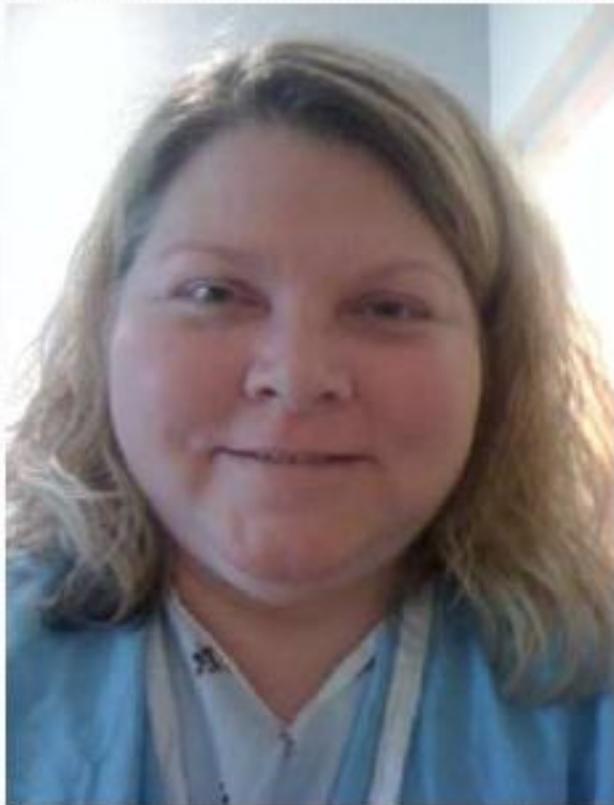
Segno o sintomo	Frequenza %	Segno o Sintomo	Frequenza %
Obesità centrale	94	Facile comparsa di ecchimosi	60
Ipertensione	82	Osteoporosi	60
Ridotta tolleranza ai carboidrati	80	Modificazioni della personalità	55
Irsutismo	75	Acne	50
Amenorrea o impotenza	75	Edema	50
Strie rubre	65	Cefalea	40
Facies pletorica	60	Difficoltosa cicatrizazione delle ferite	40



**Figure 12-38.** Hypothalamic-pituitary-adrenal function in normal individuals (A) and the pathophysiologic aberrations in pituitary ACTH-dependent Cushing's disease (B), primary adrenocortical disease (i.e., cortisol-secreting adrenal tumor, bilateral micronodular dysplasia, and bilateral ACTH-independent macronodular hyperplasia) (C), ectopic ACTH syndrome (D), ectopic CRH syndrome (E), and iatrogenic Cushing's syndrome caused by pharmacologic dosage of glucocorticoids (F).

# Cushing's at it's worst

**Moon face**



**Larger torso and face**





**Figure 10** This young woman (same patient as in **Figure 9**) has the typical facies of Cushing's syndrome – a rounded plethoric face and mild hirsutism. Glucose tolerance is impaired in most patients with Cushing's syndrome and around 25% of patients are diabetic. However, many older patients with NIDDM have features of Cushing's syndrome, specifically, obesity, hirsutism, hypertension, striae and diabetes, but do not have the condition



**Fig. 7.4** Photograph of the abdomen of a male patient with **Cushing's syndrome**. The skin is stretched by underlying adipose tissue to such an extent that streaks of capillaries, or striae, can be seen.



**Fig. 7.3** Typical 'moon face' appearance of a patient with Cushing's syndrome. A plethoric face with acne and hirsuties is characteristic, and there is evidence of temporal hair recession.

a



Pre treatment

b



Post treatment

**Sindrome di  
Cushing da  
adenoma  
surrenalico**



**“gobba di bufalo”**

# Cause di Sindrome di Cushing

## S. Cushing ACTH - dipendente

- **Malattia di Cushing da adenoma ipofisario** 68%
- **Sindrome da ACTH ectopico** 12%
- **Sindrome da CRH ectopico** <<1%

## S. Cushing ACTH - indipendente

<b>Adenoma Adrenocorticale</b>	<b>10%</b>
<b>Carcinoma Adrenocorticale</b>	<b>8%</b>
<b>Iperplasia micronodulare bilaterale</b>	<b>1%</b>
<b>Iperplasia macronodulare</b>	<b>&lt;&lt;1%</b>

# **Principali tumori produttori ACTH ectopico**

**Carcinoma a piccole cellule del polmone**

**Timoma**

**Tumori pancreatici**

**Carcinoidi**

**Carcinoma midollare della tiroide**

**Feocromocitoma e tumori correlati**

# Cause di Sindrome di Cushing

## S. Pseudo - Cushing

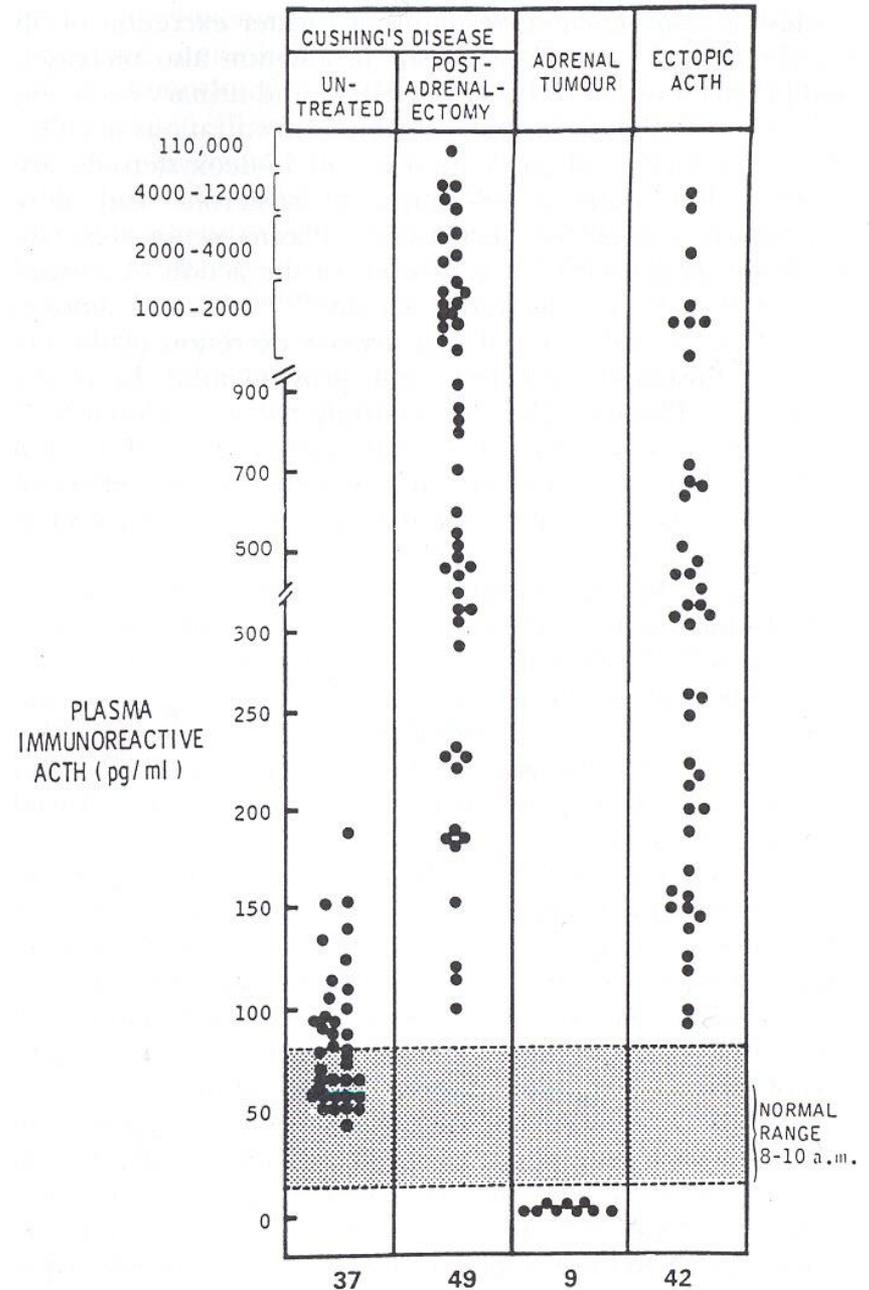
**Psicosi depressiva**                      **1%**

**Alcolismo cronico**                      **<<1%**

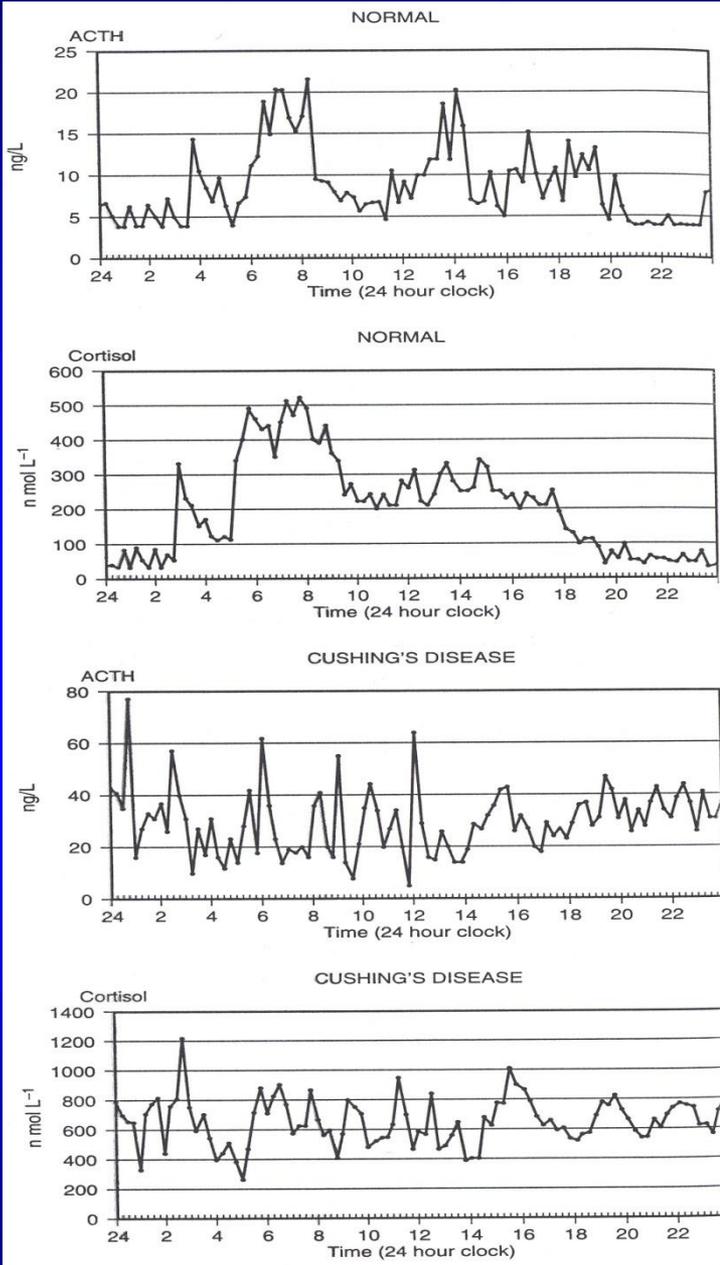
# **Principali anomalie di laboratorio in corso di Sindrome di Cushing**

- Aumentato tasso di secrezione del cortisolo**
- Aumentata escrezione urinaria giornaliera di cortisolo libero e suoi metaboliti**
- Perdita del normale ritmo circadiano delle concentrazioni plasmatiche di cortisolo**

**Concentrazioni plasmatiche di ACTH in pazienti con malattia di Cushing o sindrome di Cushing associata a tumore surrenalico o a sindrome da ACTH ectopico**



# Ritmo circadiano e secrezione pulsatile di cortisolo e ACTH in condizioni normali ed in un paziente con malattia di Cushing



# **Test di soppressione nella S. di Cushing**

## **Test di soppressione rapida con desametasone (Test di Nugent)**

- ✓ **Valutazione del cortisolo plasmatico basale**
- ✓ **Somministrazione ore 22.00 di 1 mg di desametasone per os**
- ✓ **Rivalutazione del cortisolo plasmatico del mattino successivo**

# **Test di soppressione nella S. di Cushing**

**Test di soppressione rapida con desametasone (Test di Nugent)**

**Risposta normale: valori inferiori a 1,8  $\mu\text{g/dl}$  dopo soppressione.**

**Nel Cushing: valori generalmente superiori a 5  $\mu\text{g/dl}$ .**

# **Test di soppressione nella S. di Cushing**

## **Test di soppressione con desametasone a basse dosi (Test di Liddle basse dosi)**

- ✓ **Valutazione del cortisolo plasmatico basale**
- ✓ **Somministrazione di 0.5 mg di desametasone ogni 6 ore per 2 gg**
- ✓ **Rivalutazione del cortisolo plasmatico basale dopo il test.**

**Da utilizzare nel caso di risultati dubbi del test rapido**

# **Test di soppressione nella S. di Cushing**

## **Test di soppressione con desametasone ad alte dosi (Test di Liddle ad alte dosi)**

- ✓ **Valutazione della cortisolemia delle 24 ore**
- ✓ **Somministrazione di 2 mg di desametasone ogni 6 ore per 2 gg**

# **Test di soppressione nella S. di Cushing**

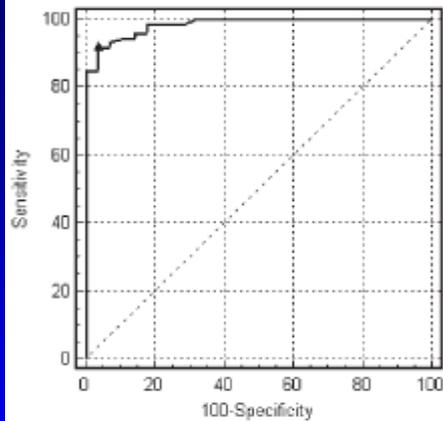
## **Test di soppressione con desametasone ad alte dosi (Test di Liddle ad alte dosi)**

- ✓ **Rivalutazione della cortisoluria delle 24 ore dopo il test.**

**Soppressione del 50% nel normale e nella malattia di Cushing.**

**Soppressione non significativa nella S. ACTH ectopico e nel Cushing surrenalico**

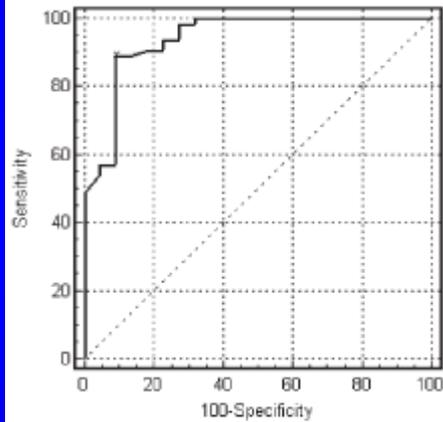
F24



**Cortisolo ore 24  
> 8.3  $\mu\text{g}/\text{dl}$   
Sensitivity 91.8%  
Specificity 96.4%**

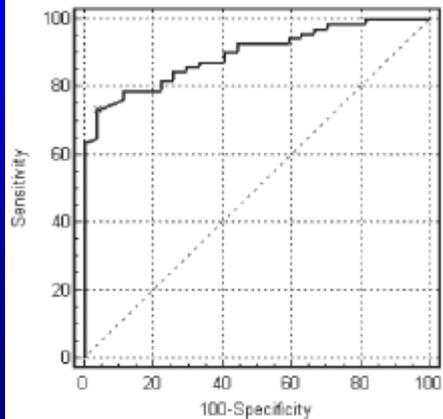
**ROC curves di F24, DST  
UFC per sindrome di  
Cushing**

DST



**Cortisolo post-test  
al desametasone  
< 4.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$   
Sensitivity 89.2%  
Specificity 90.9%**

UFC



**Cortisoluria delle 24 ore  
> 238  $\mu\text{g}/\text{dl}$   
Sensitivity 73.2%  
Specificity 96.3%**

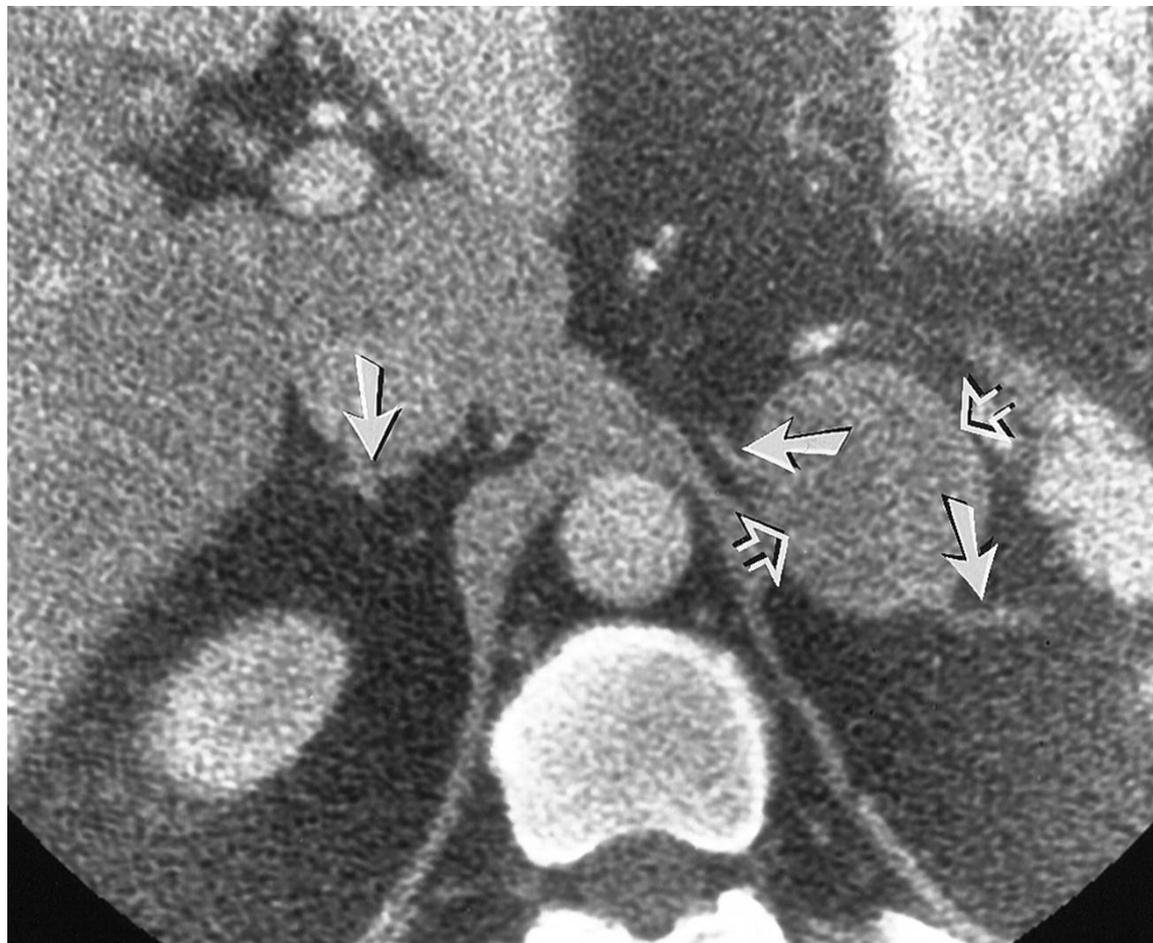
*Reimondo G et al Eur J Endocrinol 2005*

# Test di stimolazione nella S. di Cushing

## Test con CRH (o test con DDAVP 10 µg)

- ✓ **Somministrazione e.v. di CRH (1 µg/kg)**  
**Valutazione del picco di ACTH e cortisolo su prelievi ematici raccolti ai tempi -30', 0, +30', +60', +90 e + 120'.**  
**Risposta in caso di malattia di Cushing.**  
**Assenza di risposta nella sindrome da ACTH ectopico e nel Cushing surrenalico.**

**Figure 4. Transverse contrast-enhanced CT scan of the adrenal glands in a patient with Cushing syndrome that is not ACTH dependent demonstrates a low-attenuation dominant mass (open arrows) and atrophic limbs (solid arrows) of the remaining adrenal glands**



Choyke, P. L. et al. *Radiology* 2000;214:195-198

**Radiology**

**Figure 1a. Transverse contrast material-enhanced CT scans of the abdomen demonstrate (a) a poorly enhancing mass (curved arrow) arising from the right adrenal gland**



**Choyke, P. L. et al. Radiology 2000;214:195-198**

**Radiology**

# Treatment

- Cushing's Disease: Transphenoidal resection of pituitary adenoma
- Adrenal neoplasms: resection
- Ectopic ACTH: resection if possible
- Bilateral adrenal hyperplasia: may need adrenalectomies (lifelong glucocorticoid and mineralcorticoid replacement)

# 'Medical' Adrenalectomy

Medications that inhibit steroidogenesis

- Ketoconazole (600 to 1200 mg/day)
- metyrapone (exacerbates female virilization) (2-3 g/day)
- Mitotane(2-3 G/day)- slow onset
- Aminoglutethinide (1g/day)
- Ocreotide can work in 1/3 of patients.
- Pasireotide: only accepted drug for the treatment of Cushing's disease

Major side affect is adrenal insufficiency, therefore start at lowest dose and titrate

# Prognosis

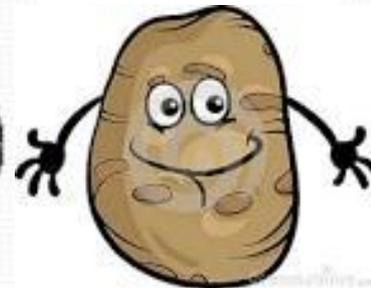
- Benign adrenal adenoma- 95% 5 year survival, 90% 10 year
- Cushing's disease (pituitary adenoma) same survival, but 10-20% transphenoidal resection failure rate over 10 years.
- Ectopic ACTH survival depends on malignancy
- Unknown cause of elevated ACTH- 65% 5 year survival, 55% 10 year survival
- Adrenal carcinoma- median survival 7 months

# Symptoms of Cushing's

- A person can have more of less of these symptoms:

- Upper body obesity with thin arms and legs
- Buffalo Hump
- Red, Round Face
- High Blood Sugar
- High Blood Pressure
- Vertigo
- Blurry Vision
- Acne
- Female Balding
- Water Retention
- Menstrual Irregularities
- Thin Skin and Bruising
- Purple Striae
- Poor Wound Healing
- Hirsutism
- Severe Depression
- Cognitive Difficulties
- Emotional Instability
- Sleep Disorders
- Fatigue

"Minnie G", Dr. Cushing's first patient



“Una paziente  
con la testa  
come un pomodoro,  
il tronco come una  
patata e stuzzicadenti  
al posto degli arti”  
*H.Cushing*