

BACKGROUND

La diagnosi differenziale tra malattia di Cushing (CD) ed ipersecrezione ectopica di ACTH (EAS) nell'ipercortisolismo ACTH-dipendente rappresenta una sfida per la possibile discordanza tra imaging e risultati dei test dinamici ed i limiti di sensibilità e specificità intrinseci a questi ultimi che ne condizionano la performance. In questo contesto, una presentazione clinica severa o ad esordio rapido suggerisce una EAS, ma non esclude di per sé un'etiologia ipofisaria. È noto, infatti, che la CD può manifestarsi in maniera eterogenea, esordendo come una EAS soprattutto quando sostenuta da macroadenomi a pregresso decorso "silente".

CASO CLINICO

Giunge a ricovero urgente un uomo di 44 anni, rivoltosi in PS nella settimana precedente per episodio ipertensivo con ipokalemia severa (PA>180/110 mmHg, K⁺ 2,3 mEq/L) ed alcalosi metabolica. Il paziente mostra turbe comportamentali e riferisce calo ponderale (-7 kg in un mese) e rapido decadimento generale. Vengono avviati correzione parenterale dell'ipopotassiemia e trattamento antipertensivo comprendente antialdosteronico. Lo studio ormonale dimostra un ipercortisolismo ACTH-dipendente di entità severa (24h-UFC 72xULN, LNSC 33xULN, cortisolemia h8→23: 58.7→34.2 mcg/dl, ACTH 266 pg/ml) con apparente eccesso di mineralcorticoidi. I test dinamici confermano il forte sospetto di EAS (CRH: ΔACTH +1,1%, Δcortisolo -4%; HDDST Δcortisolo +10%) (Fig.1). In attesa della TC total body si intraprende trattamento con ketoconazolo 400 mg/die e metirapone 500 mg/die, ottenendo in soli 4 giorni ottimo controllo di malattia (PA 120/70 mmHg, K⁺ 4,0 mEq/L, cortisolemia h8 19,2 mcg/dl, LNSC 2xULN, ACTH 201 pg/ml). Inaspettatamente, la TC total body rivela solo un espanso disomogeneamente iperdenso nel cavo sellare, che induce a considerare l'ipotesi di CD ad esordio atipico, ma che la RM caratterizza come probabile cordoma del clivus occupante l'emiregione sellare sinistra ed esteso a cisterna sovrassellare, terzo ventricolo e regione interemisferica fronto-basale (Fig.2). Per la severità del quadro si soprassiede all'esecuzione di BIPSS e si programma debulking neurochirurgico. Nei giorni precedenti l'intervento, si verifica una crisi tonico-clonica generalizzata preceduta da vomito e svariati episodi di assenza: nel dubbio di una insufficienza surrenalica relativa (cortisolemia 10,2 mcg/dl) si sospendono gli inibitori della steroidogenesi surrenalica, si somministra idrocortisone endovena, si imposta profilassi con levetiracetam e si ripete TC encefalo: questa mostra riduzione dimensionale della lesione per contestuale emorragia, a fronte della quale risulterà clinicamente possibile mantenere sospesa ogni terapia cortisolo-relata fino all'intervento. L'esame istologico della lesione, asportata nella componente endosellare con successiva remissione clinico-biochimica all'ultimo follow-up (3 mesi post-intervento), depone per PitNET corticotropo (mitosi inapparenti, Mib-1 10%), facendo concludere per una CD.

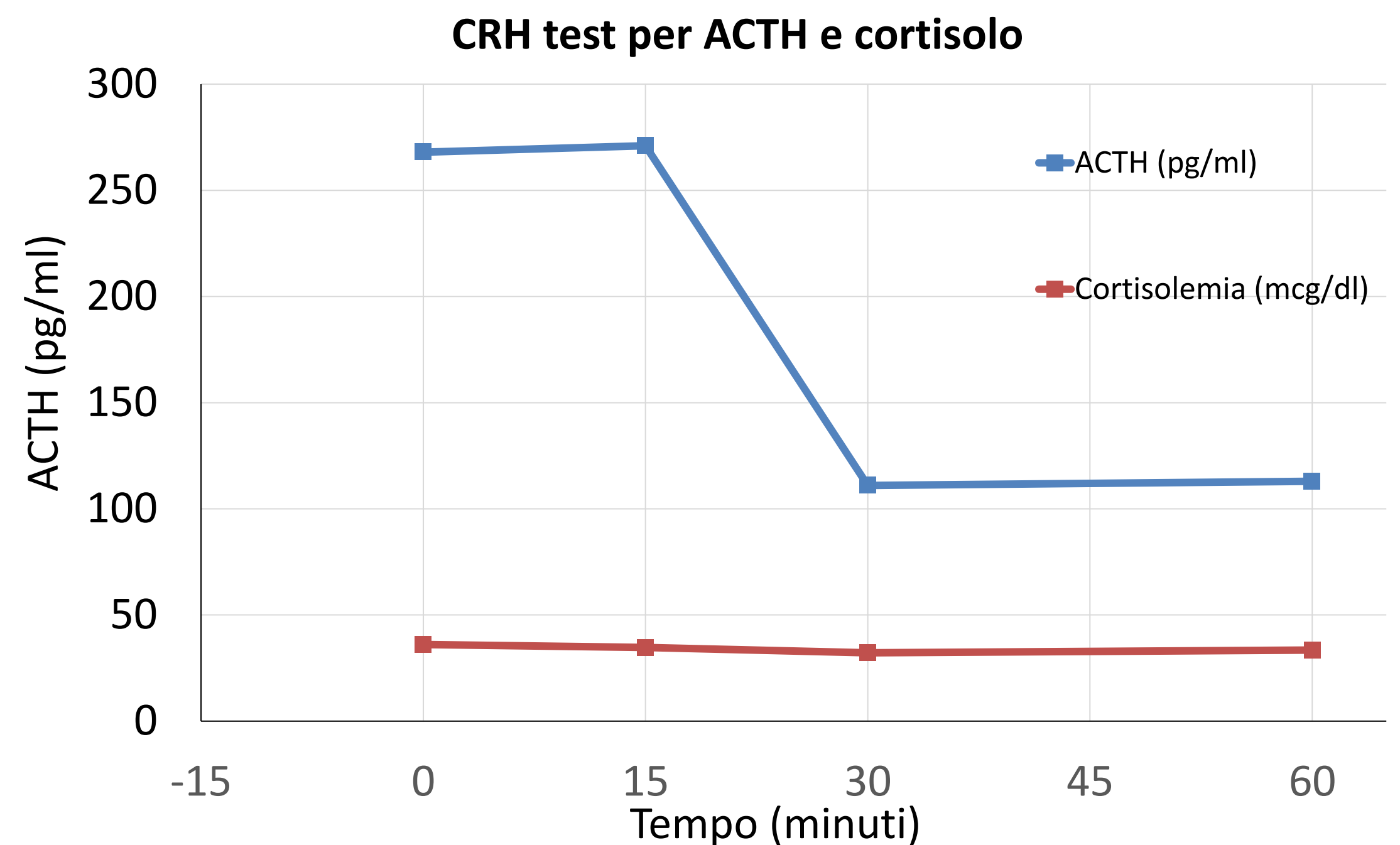


Fig.1: Risposta di ACTH e cortisolo dopo stimolo con CRH 100 µg. ΔACTH (picco 15') +1,1%. ΔCortisolo (picco 15') -4%.

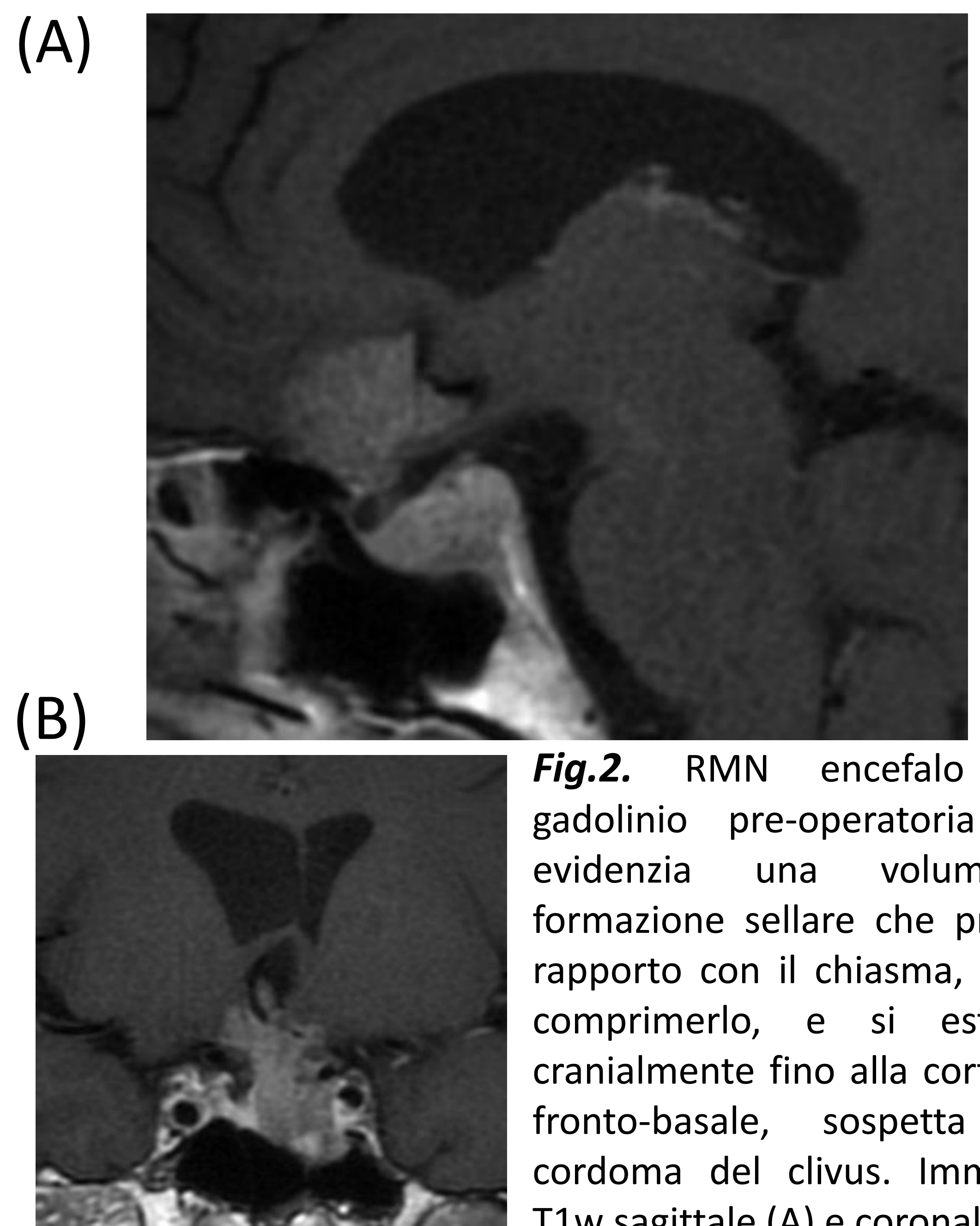


Fig.2. RMN encefalo con gadolinio pre-operatoria che evidenzia una voluminosa formazione sellare che prende rapporto con il chiasma, senza comprimerlo, e si estende cranialmente fino alla corteccia fronto-basale, sospetta per cordoma del clivus. Immagini T1w sagittale (A) e coronale (B)

DISCUSSIONE e TAKE-HOME MESSAGES

Il caso presentato è un chiaro esempio del «dualismo fenotipico» del Pit-NET corticotropo, che può presentarsi sotto forma di EAS. Esistono, infatti, forme di CD subdole, come quelle sostenute da macroadenomi a decorso «silente», che non danno manifestazioni di sé fino all'esordio clinico eclatante e sfuggono ai paradigmi diagnostici: la presentazione clinica atipica, i test dinamici di secondo livello coerenti con EAS ma discordanti con i reperti radiologici sellari impongono il ricorso all'ultima ratio, il BIPSS. Tale procedura, tuttavia, non è sempre praticabile, soprattutto se il quadro clinico severo, complicato da sintomi neurologici secondari all'interessamento corticale da parte dell'espanso diencefalico, rende la terapia ipocortisolemica e il *debulking* neurochirurgico priorità assolute. Nel nostro caso, l'ottima risposta al trattamento combinato è occorsa parallelamente ad una emorragia intralesionale che ha agito da focus epilettogeno. Il conseguente debulking neurochirurgico ha consentito la diagnosi di certezza, rivelando definitivamente «l'altra faccia» del Pit-NET corticotropo.