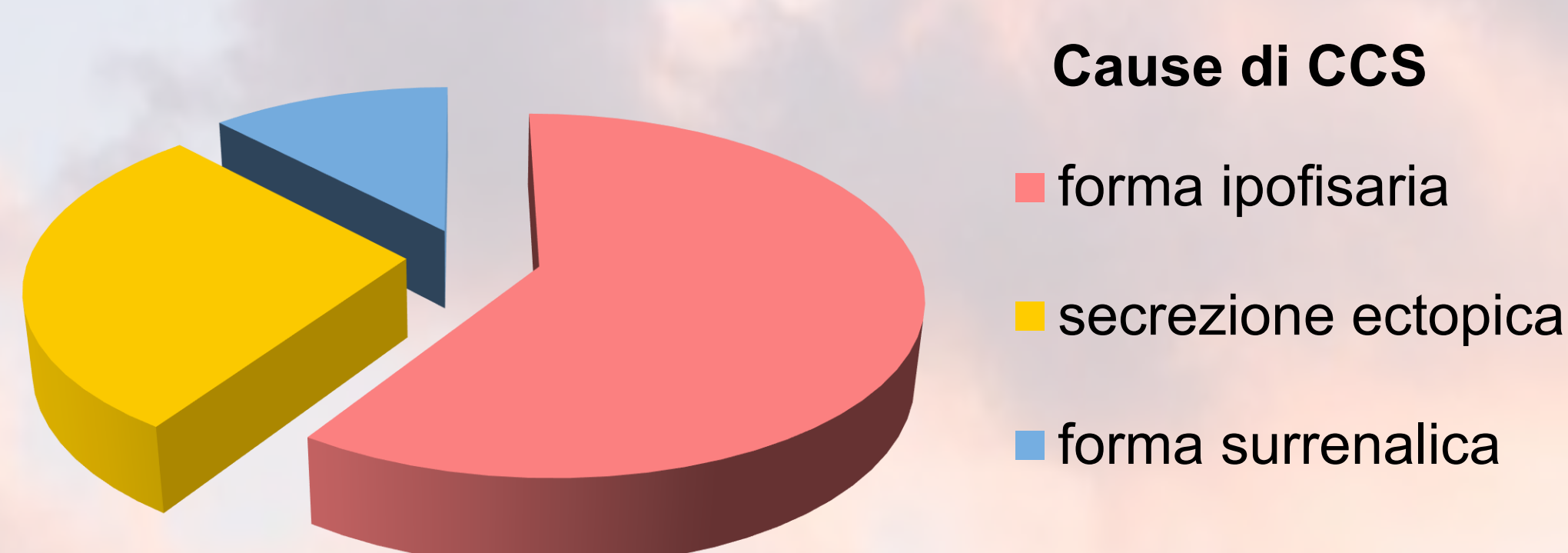


Un caso di Sindrome di Cushing ectopico ad andamento ciclico

Emma Capparelli, Chiara Bologna, Elisabetta Sciarroni, Maurizio Carbonari, Giulia Marconcini, Isabella Lupi, Filomena Cetani, Claudio Urbani, Ferruccio Santini, Luca Manetti

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UO Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Universitario Pisana, Pisa

Introduzione: La sindrome di Cushing è caratterizzata da un'eccessiva produzione di cortisolo. La forma ciclica (CCS), rara, è contraddistinta da episodi ricorrenti di ipercortisolismo alternati a periodi di normale secrezione ormonale. Nell'ambito delle CCS, il **54%** dei casi è dovuto a una forma ipofisaria (malattia di Cushing), il **26%** a secrezione ectopica di ACTH e l'**11%** a forme surrenaliche. La diagnosi è complessa e richiede l'esecuzione dei test in fase attiva di malattia.

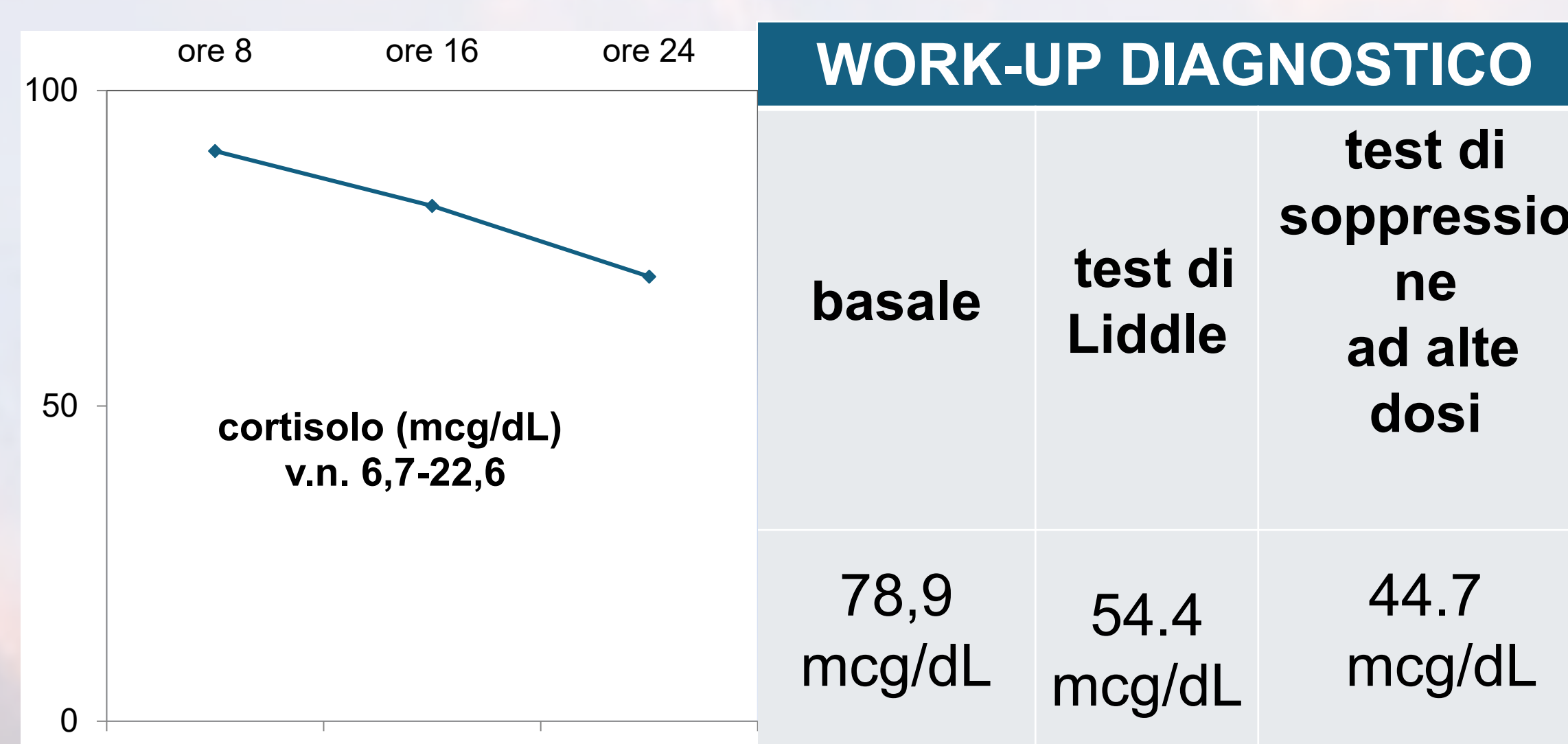
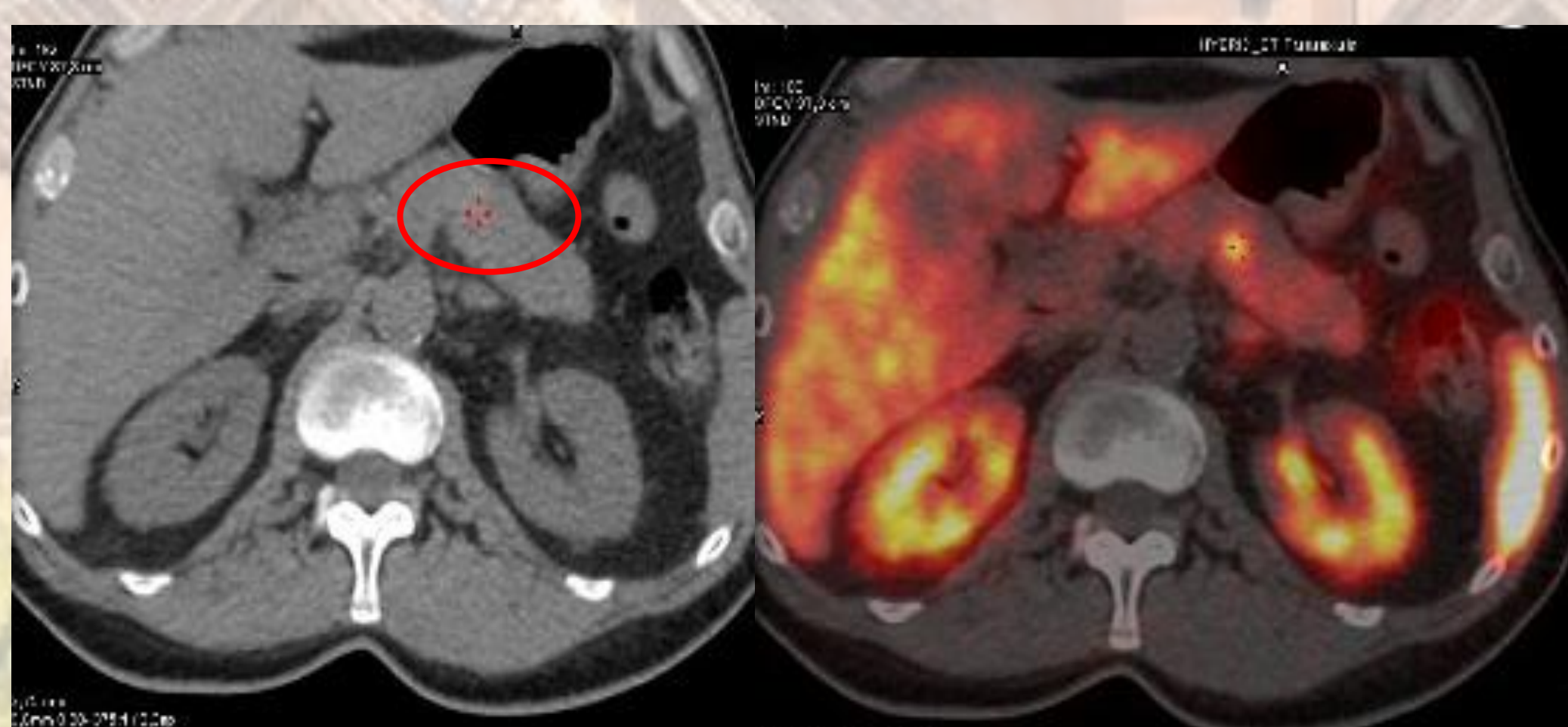


Presentazione del caso: Paziente di 58 anni con episodi ricorrenti di edema diffuso associato a ipertensione da circa 4 anni, responsivi a diuretici e antiipertensivi. Agli esami ematochimici leucocitosi neutrofila, lieve ipertransaminasemia, ipokaliemia e ipercolesterolemia. Ad ottobre 2022 riscontro di tumore neuroendocrino a livello del corpo-coda del pancreas con indicazione a follow-up strumentale.

A giugno del 2024 giungeva presso il nostro centro dove veniva eseguita una valutazione dei marker neuroendocrini, che risultavano nella norma.

Agli esami di imaging la lesione risultava stabile e captante alla PET con 68Ga-DOTATOC, confermandone la natura neuroendocrina. Nel sospetto di una ipertensione secondaria, veniva esclusa una iperincrezione catecolaminergica e confermata una normale funzione mineralcorticoide. Il test di soppressione con desametasone overnight risultava suggestivo di ipercortisolismo (**10.9 mcg/dL**).

A luglio 2024, il paziente manifestava un nuovo episodio di edema generalizzato, durante il quale veniva eseguito prelievo per ACTH e cortisolo (**ACTH 310 pg/mL; Cortisolo 80.3 mcg/dL**) che confermavano il sospetto di ipercortisolismo ad andamento ciclico. Pertanto, si programmava monitoraggio mensile della cortisolemia e ricovero ospedaliero per diagnosi differenziale delle forme di ipercortisolismo ACTH dipendenti e per valutare eventuale indicazione chirurgica.



Veniva inoltre eseguita una RM della sella turcica con mezzo di contrasto che non mostrava alterazioni a livello della ghiandola ipofisaria. Alla luce di tali reperti, il caso veniva discusso in ambito multidisciplinare dove veniva posta indicazione a intervento resettivo pancreatico.

In attesa dell'intervento chirurgico e considerato l'ipercortisolismo grave, veniva intrapresa terapia adrenolitica con metirapone, con successivo miglioramento delle condizioni generali del paziente. Venivano inoltre introdotte profilassi antitromboembolica con enoxaparina, integrazione orale con potassio cloruro e terapia con diuretico risparmiatore di potassio.

Ad aprile 2025 il paziente veniva sottoposto a intervento di pancreasectomia sinistra robotica con conservazione della milza e dei vasi splenici.

All'esame istologico: **Tumore neuroendocrino ben differenziato G2** (Ki-67: 3%), infiltrante il parenchima pancreatico e il margine posteriore (immunofenotipo della neoplasia: cromogranina+, sinaptofisina+, **ACTH+**. Recettore per somatostatina (SSTR2): score 3 (moderata-marcata positività di membrana completa). pT1 N0 G2 R1.

In dimissione veniva impostata terapia profilattica con cortisone acetato 37,5 mg/die.

A un mese dall'intervento chirurgico venivano evidenziati valori di ACTH nella norma (**23,8 ng/dL**) e il test al Synacthen mostrava un'insufficiente risposta del cortisolo allo stimolo (**14,5 mcg/dL**) per cui si consigliava di proseguire terapia con cortisone acetato e si programmava ristadiatura di malattia.

Discussione e take home messages: Il caso descrive un paziente con Sindrome di Cushing ACTH dipendente con andamento ciclico, evidenziando come la diagnosi, soprattutto in queste forme, possa essere ritardata anche in presenza di sintomi significativi e ingravescenti, con un impatto rilevante sulla qualità di vita e di comorbidità tipiche della malattia. L'iter diagnostico è stato agevolato dall'identificazione di una lesione pancreatica resecabile, che ha consentito un intervento chirurgico tempestivo. La chirurgia rappresenta infatti il trattamento di prima linea nelle forme di Sindrome di Cushing secondarie a secrezione ectopica di ACTH. Alla luce dell'esame istologico, sarà fondamentale un attento follow-up, considerato il più alto rischio di persistenza o recidiva di malattia di queste forme rispetto alla Sindrome di Cushing classica.