

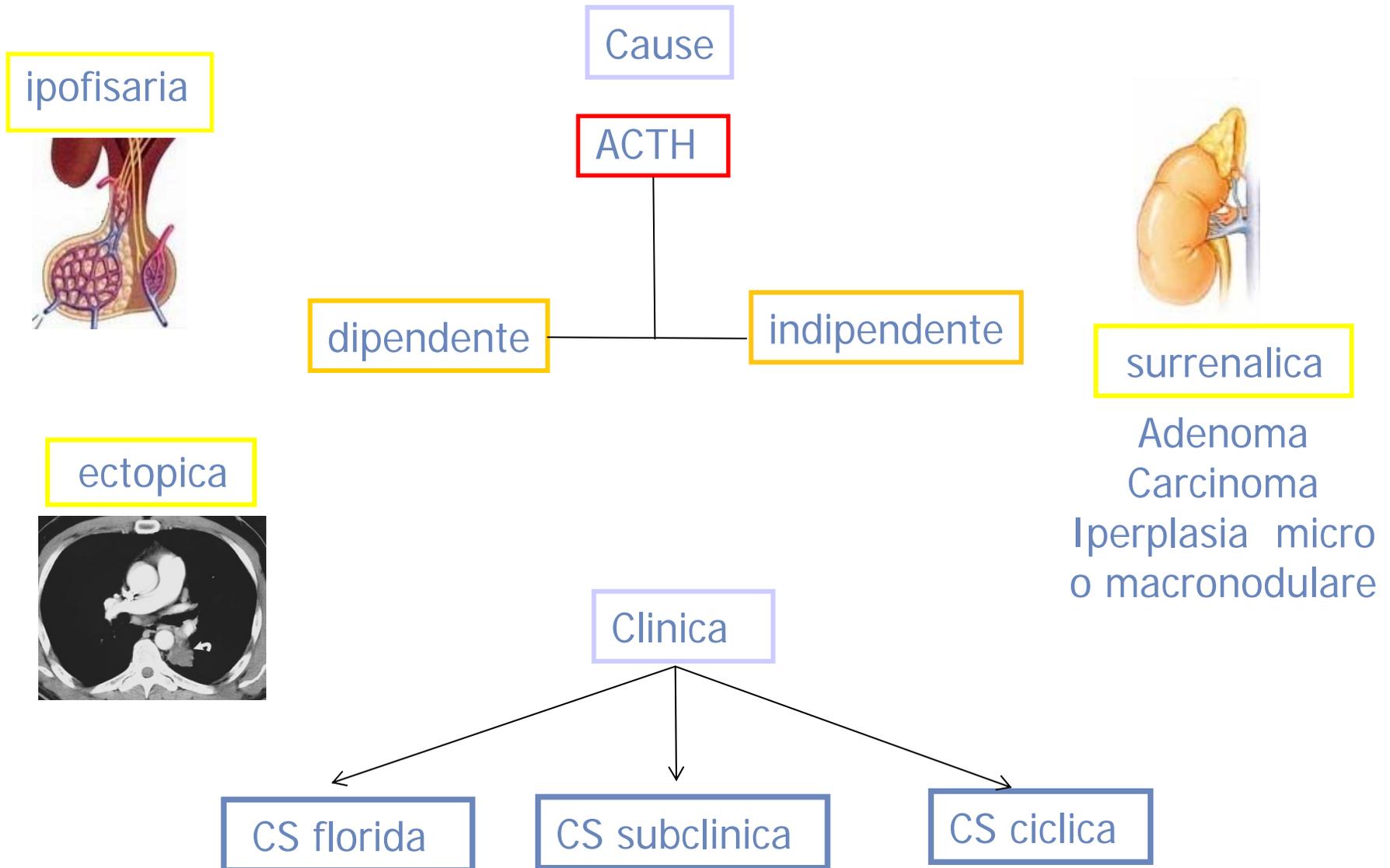
Focus on Endocrine Neoplasia

Cushing's Syndrome



www.fisiokinesiterapia.biz

Sindrome di Cushing

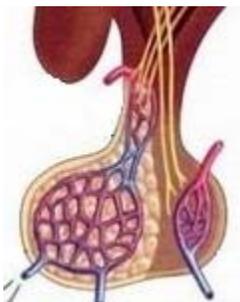


Sindrome di Cushing



ACTH indipendente (15-20%)

- 60% adenoma surrenalico
- 30% carcinoma surrenalico
- 10% iperplasia surrenalica



ACTH dipendente (80-85%)

- 80% adenoma ipofisario
- 20% produzione ectopica di ACTH

Aspetti clinici che meglio suggeriscono Sindrome di Cushing (CS)

- ✓ facili ecchimosi
 - ✓ rubeosi al volto
 - ✓ miopatia prossimale
 - ✓ strie rubrae >1 cm
-
- ✓ nel bambino > peso + ridotta velocità di crescita



Aspetti della CS presenti nella popolazione generale



SINTOMI

- depressione
- fatica
- > peso
- dolore lombare
- cambio appetito
- ↓ concentrazione
- ↓ libido
- alterata memoria
- insonnia
- irritabilità
- anomalie ciclo



SEGNI

- buffalo hump
- facies a luna piena
- obesità centrale
- deposito sopraclavicolare
- cute sottile
- acne
- irsutismo o alopecia
- edema periferico
- difficile guarigione ferite

QUADRO CLINICO

- ipertensione
- incidentaloma
- osteoporosi
- PCO
- DM II tipo
- ↓ K
- nefrolitiasi
- infezioni inusuali

L K Nieman, 2008

Persistence of Increased Cardiovascular Risk in Patients with Cushing's Disease after Five Years of Successful Cure

ANNAMARIA COLAO, ROSARIO PIVONELLO, STEFANO SPIEZIA,
ANTONGIULIO FAGGIANO, DIEGO FERONE, MARIAGIOVANNA FILIPPELLA,
PAOLO MARZULLO, GAETANA CERBONE, MARCELLO SICILIANI, AND
GAETANO LOMBARDI

(J Clin Endocrinol Metab **84**: 2664–2672, 1999)

Patients with Cushing's Syndrome Have Increase Intimal-Media Thickness at Different Vascular Levels: Comparison with a Population Matched for Similar Cardiovascular Risk Factor

N. Albiger, R.M. Testa, B. Almoto, M. Ferrari, F. Bilora, F. Petrobelli, A. Pagnan,
F. Mantero, C. Scaroni

Horm Metab Res 2006, 38: 405-410

High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines

Tatiana Mancini*, Blerina Kola*, Franco Mantero†,

Marco Boscaro* and Giorgio Arnaldi*

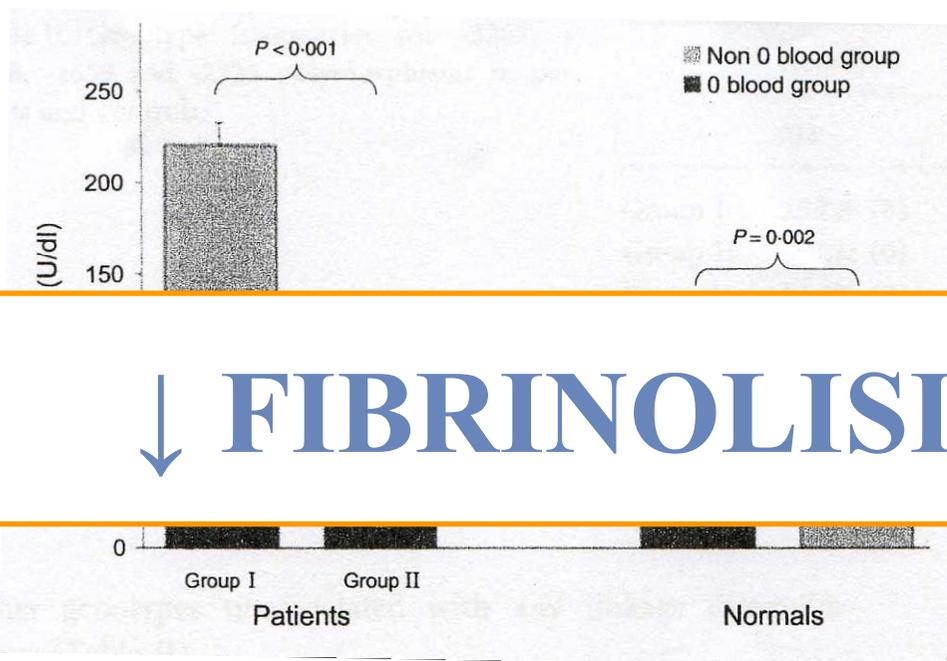
Clinical Endocrinology (2004) **61**, 768–777

CS e rischio trombotico

Polymorphisms in von Willebrand factor gene promoter influence the glucocorticoid-induced increase in von Willebrand factor: the lesson learned from Cushing syndrome

Alessandra Casonato, Viviana Daidone, Francesca Sartorello, Nora Albiger, Chiara Romualdi, Franco Mantero, Antonio Pagnan, Carla Scaroni

British Journal of Haematology, 2008 140 230-235



Challenges diagnostici

- Sindrome di Cushing vs Pseudo-Cushing
- Malattia di Cushing con tests/imaging equivoci
- Recidiva di Malattia di Cushing
- Malattia di Cushing vs Tumore ectopico secernente ACTH
- Sindrome di Cushing Ciclica
- Iperplasia bilaterale macro- / micro-nodulare
- Sindrome di Cushing subclinica e "mild"

Pseudo-Cushing

Fisiologia

- Stress
- Gravidanza
- Esercizio cronico
- Malnutrizione

Patofisiologia

- Patologie psichiatriche
 - Depressione
 - Disturbi ossessivo-compulsivi
 - Anoressia nervosa
 - Alcoolismo cronico
- Obesità addominale severa
- Sindrome ovaio policistico



The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, Martin O. Savage, Paul M. Stewart, and Victor M. Montori

(J Clin Endocrinol Metab 93: 1526–1540, 2008)

SOSPETTO SINDROME di CUSHING



Escludere forma iatrogena

↓
Tests iniziali

24-h UFC (≥ 2 tests)

Overnight
1-mg DST

Cortisolo salivare notturno
(≥ 2 tests)

2 mg DST/48 h in alcuni pazienti

↓
UN RISULTATO PATOLOGICO

→ Normale

↓
Escludere cause fisiologiche di ipercortisolismo

(CS improbabile)

↓
Consultare un Endocrinologo

Fare un altro test iniziale

DEX +CRH o cortisolo sierico notturno

Discordante

(suggeribile ulteriore valutazione)

Patologico

SINDROME CUSHING

Normale

(CS improbabile)

SOSPETTO SINDROME di CUSHING



Escludere forma iatrogena

Tests iniziali

24-h UFC (≥ 2 tests)

Overnight
1-mg DST

Cortisolo salivare notturno
(≥ 2 tests)

2 mg DST/48 h in alcuni pazienti

UN RISULTATO PATOLOGICO

Escludere cause fisiologiche di ipercortisolismo

FP

- metodo di assay
- Farmaci
- Pseudo-CS

FN

- CS subclinico/mild
- Insufficienza renale

(suggeribile ulteriore valutazione)

- CUT-OFF 1,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ per migliore sensibilità
- attenzione ad alcool-farmaci
- Insufficienza renale
- Insufficienza epatica

SINDROME CUSHING

FP

- Metodo assay
- Cut Off
- Pseudo CS

Normale

(CS improbabile)



CUSHING
IPOFISARI
O

DIAGNOSI DI CS: test di 2° livello

Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement

G. ARNALDI, A. ANGELI, A. B. ATKINSON, X. BERTAGNA, F. CAVAGNINI, G. P. CHROUSOS, G. A. FAVA, J. W. FINDLING, R. C. GAILLARD, A. B. GROSSMAN, B. KOLA, A. LACROIX, T. MANCINI, F. MANTERO, J. NEWELL-PRICE, L. K. NIEMAN, N. SONINO, M. L. VANCE, A. GIUSTINA, AND M. BOSCARO

(J Clin Endocrinol Metab 88: 5593–5602, 2003)

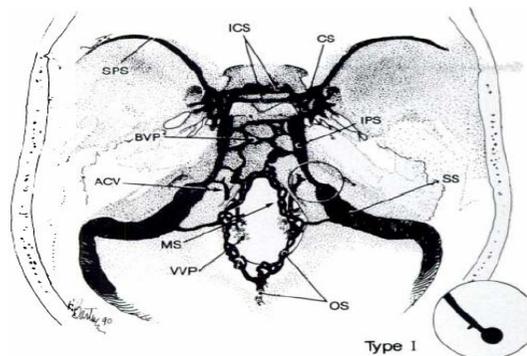
test	Surrenalico	Ipofisario	Ectopico
ACTH	basso	Normale/alto	Normale/ molto alto
CRH	No risposta	risposta	Rara risposta
DEX 8 mg	No soppressione	soppressione	Rara soppressione
Imaging surrenalico	Massa	Normale Iperplasia/nodi	Normale Iperplasia/nodi
RMI ipofisi	normale	Tumore 60%	Normale
DDAVP	Non risposta	Risposta positiva	Possibile risposta
BIPSS	Non applicabile	gradiente	No gradiente

M Cushing con RMN ipofisi negativa

The usefulness of combined biochemical tests in the diagnosis of Cushing's disease with negative pituitary magnetic resonance imaging

R M Testa, N Albiger, G Occhi, F Sanguin, M Scanarini¹, S Berlucchi¹, M P Gardiman², C Carollo³, F Mantero and C Scaroni

Quando BIPSS ?

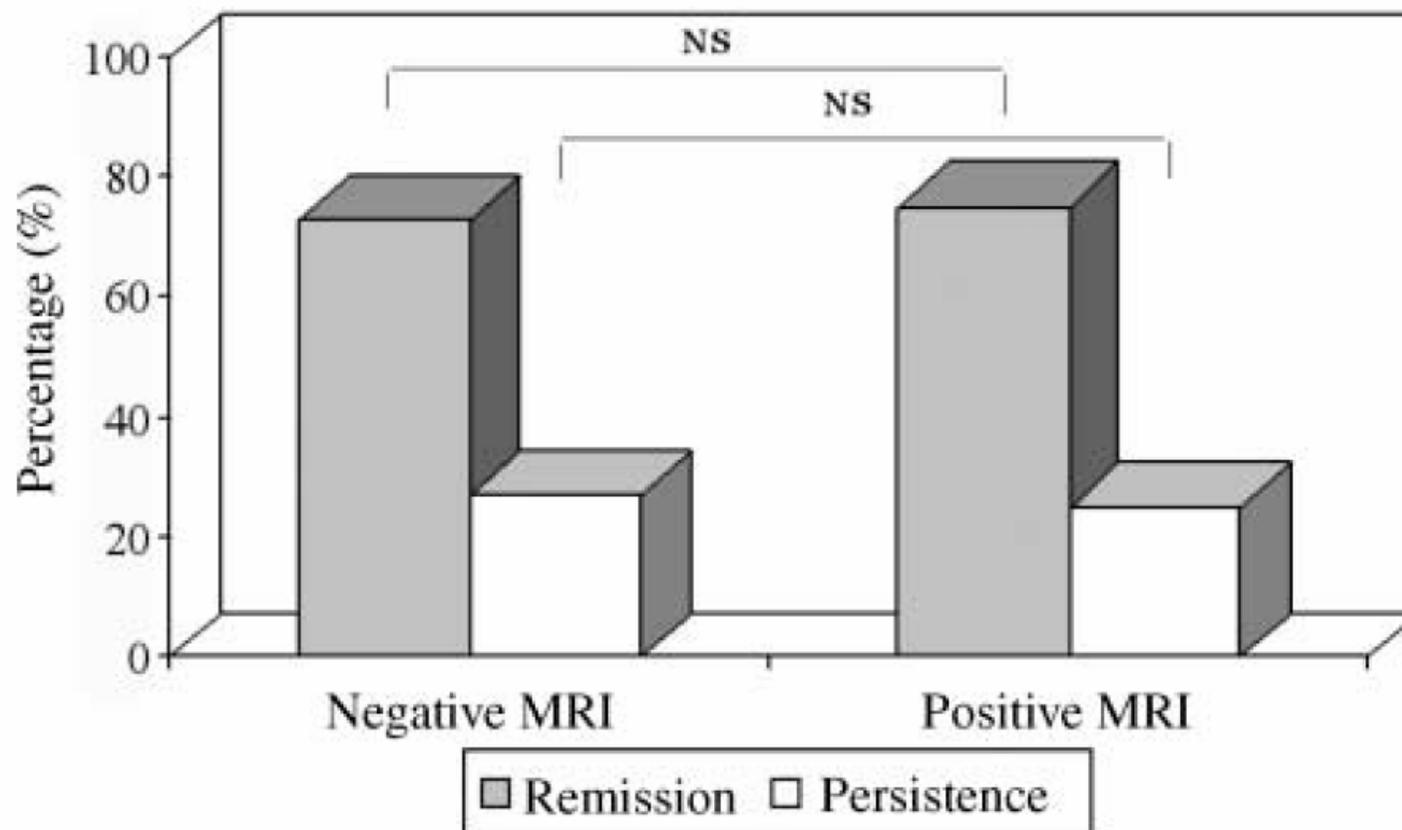


• In tutti i pazienti con RMN negativa?

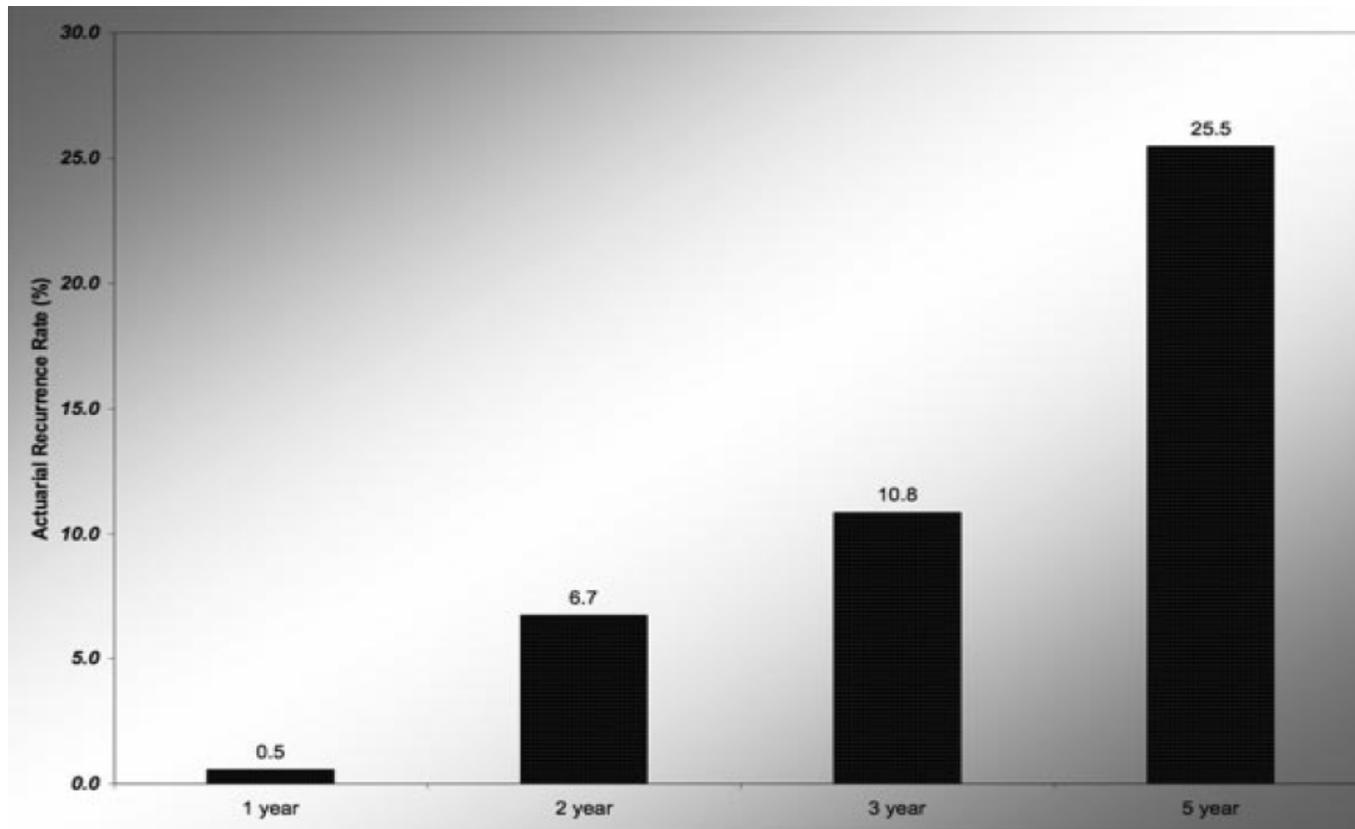
• In tutti i casi con RMN negativa o positiva e tests ormonali discordanti?

The usefulness of combined biochemical tests in the diagnosis of Cushing's disease with negative pituitary magnetic resonance imaging

R M Testa, N Albiger, G Occhi, F Sanguin, M Scanarini¹, S Berlucchi¹, M P Gardiman², C Carollo³, F Mantero and C Scaroni



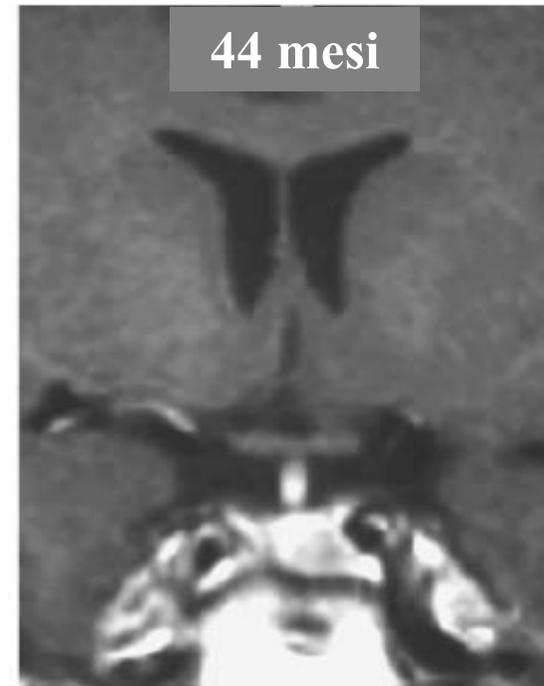
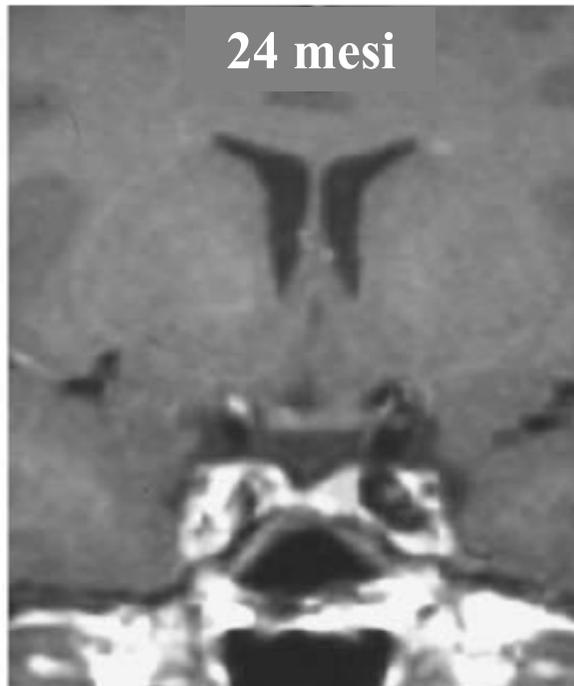
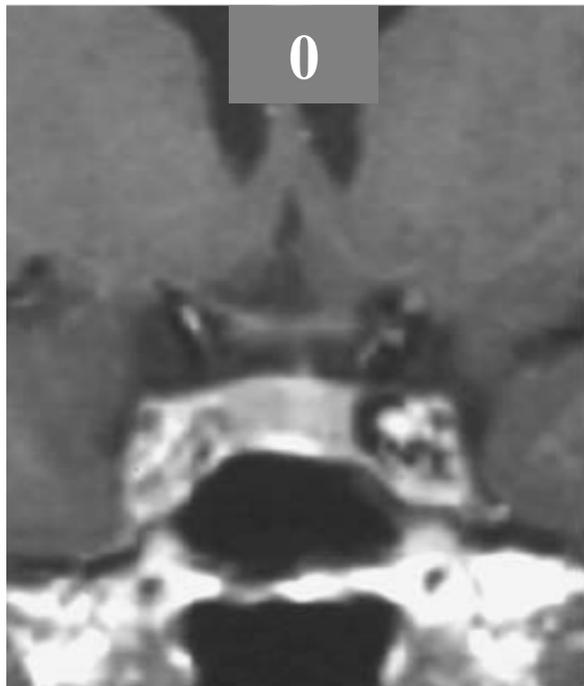
Recidiva di Malattia di Cushing



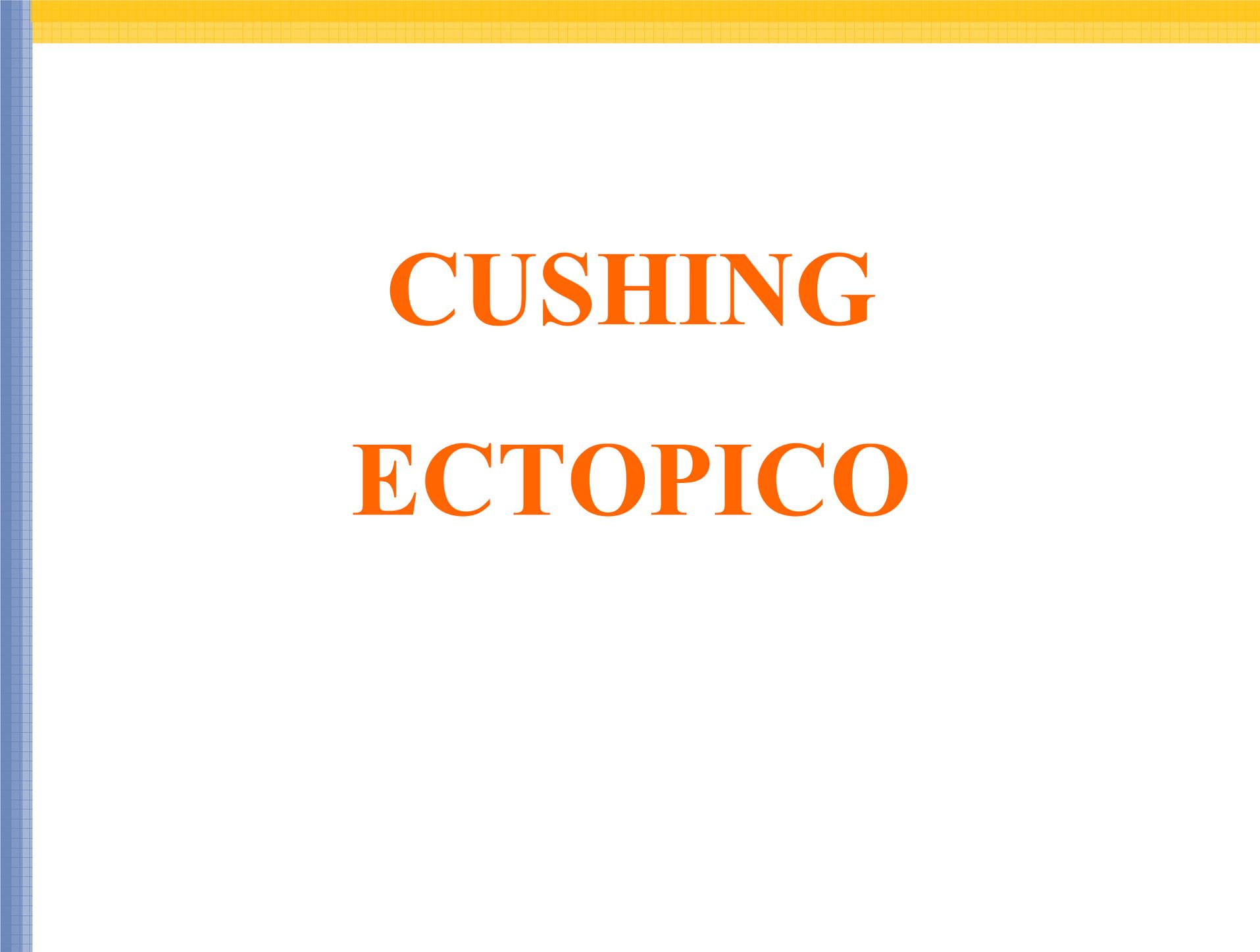
Frequenze di recidiva di Malattia di Cushing dopo chirurgia TNS efficace

Recidiva di Malattia di Cushing

- Più frequente nei pazienti con cortisolo post-chirurgia $> 2 \mu\text{g/dL}$ (Patil, 2008)
- Persistenza o ricomparsa di risposta di ACTH/Cortisolo al minirin (R Valero, 2004), meglio se dopo 1 mg desametazone
- senza riscontro patologico di tumore ACTH secernente (N Pouratian, 2007)
- Macro adenoma ACTH-secernente (BM Hoffman, 2008)

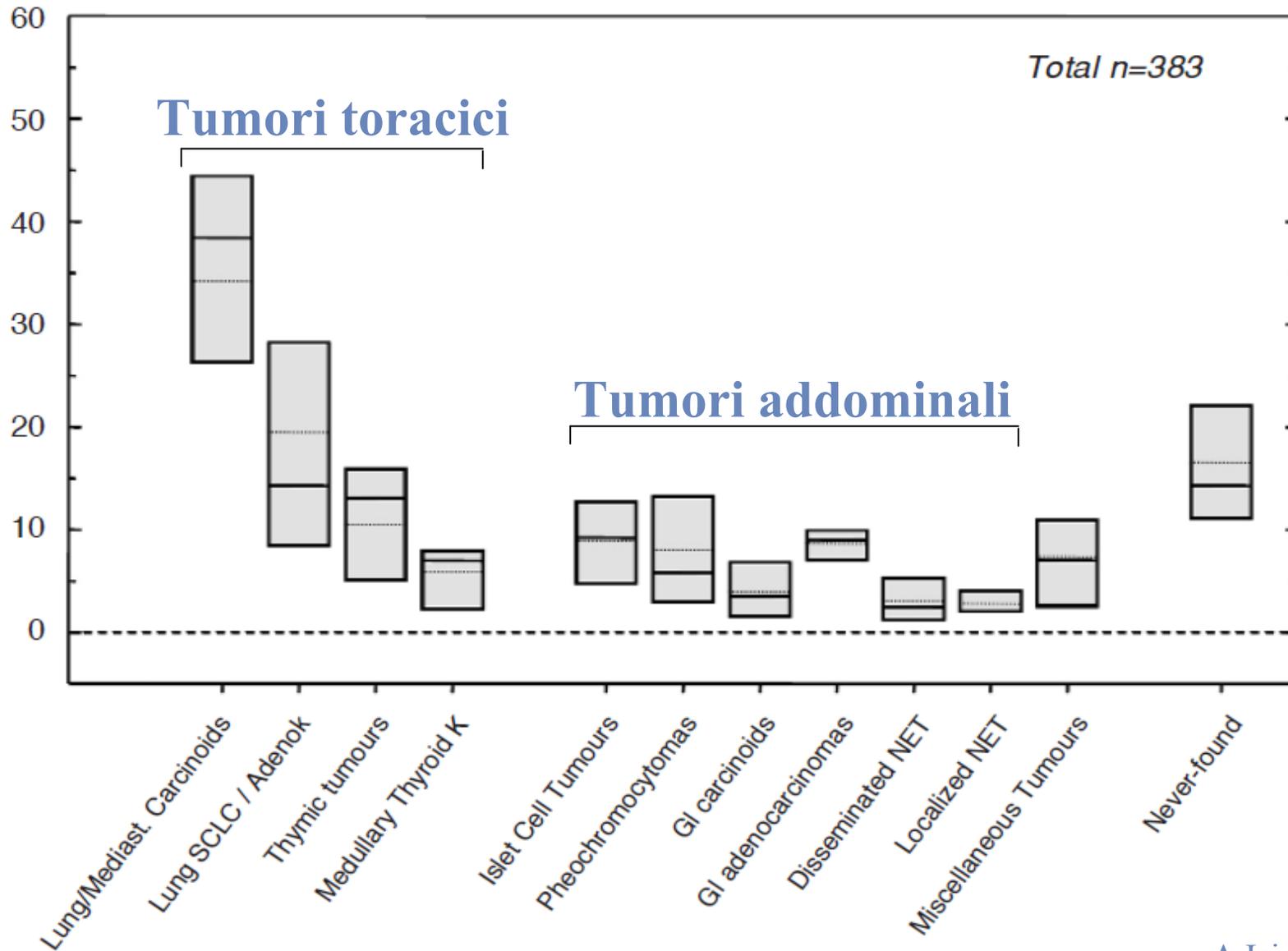






CUSHING ECTOPICO

Sindrome da ACTH Ectopico



Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health

Ioannis Ilias, David J. Torpy, Karel Pacak, Nancy Mullen, Robert A. Wesley, and Lynnette K. Nieman

CLU media: 3379 ug/24 h (range 59–35000)

ACTH media: 162 pg/ml (range 12–3300 pg/ml)

- 32% ACTH normale

- 68% ACTH elevato

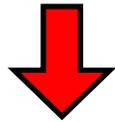
K media: 3,8 mEq/L (range 2 – 5,4)

74% ipokaliemici alla diagnosi o con storia di ipokaliemia

2 pazienti con Cushing ciclico

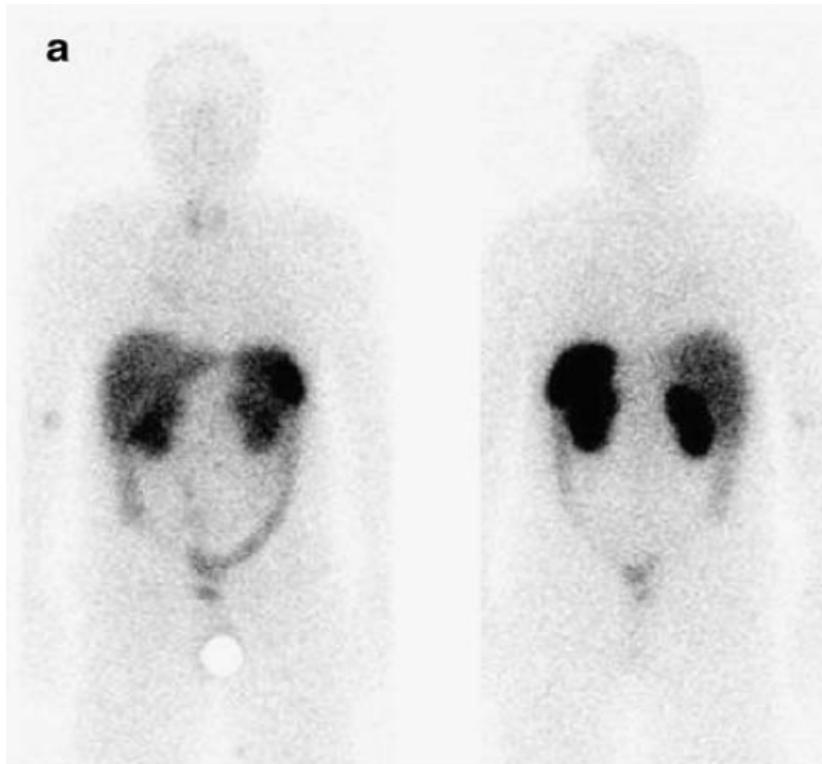
Sindrome da ACTH Ectopico

- 22 – 40% dei casi: cortisolo sopprime dopo 8 mg DEX
- 10 – 15% dei casi: risposta di cortisolo/ACTH al CRH test
- Test al DDAVP non migliora la sensibilità e la specificità
- BIPSS: falsi positivi 1%; falsi negativi 2 - 4%
- Tecniche di imaging: CT ad alta risoluzione, eventuale RMN

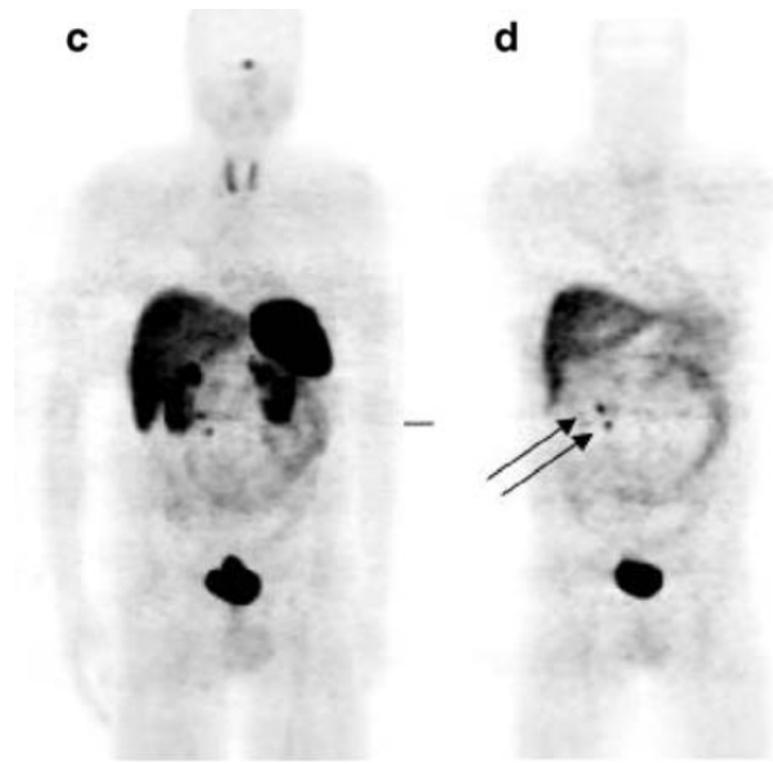


- 12 - 32% dei tumori ACTH-secermenti restano occulti

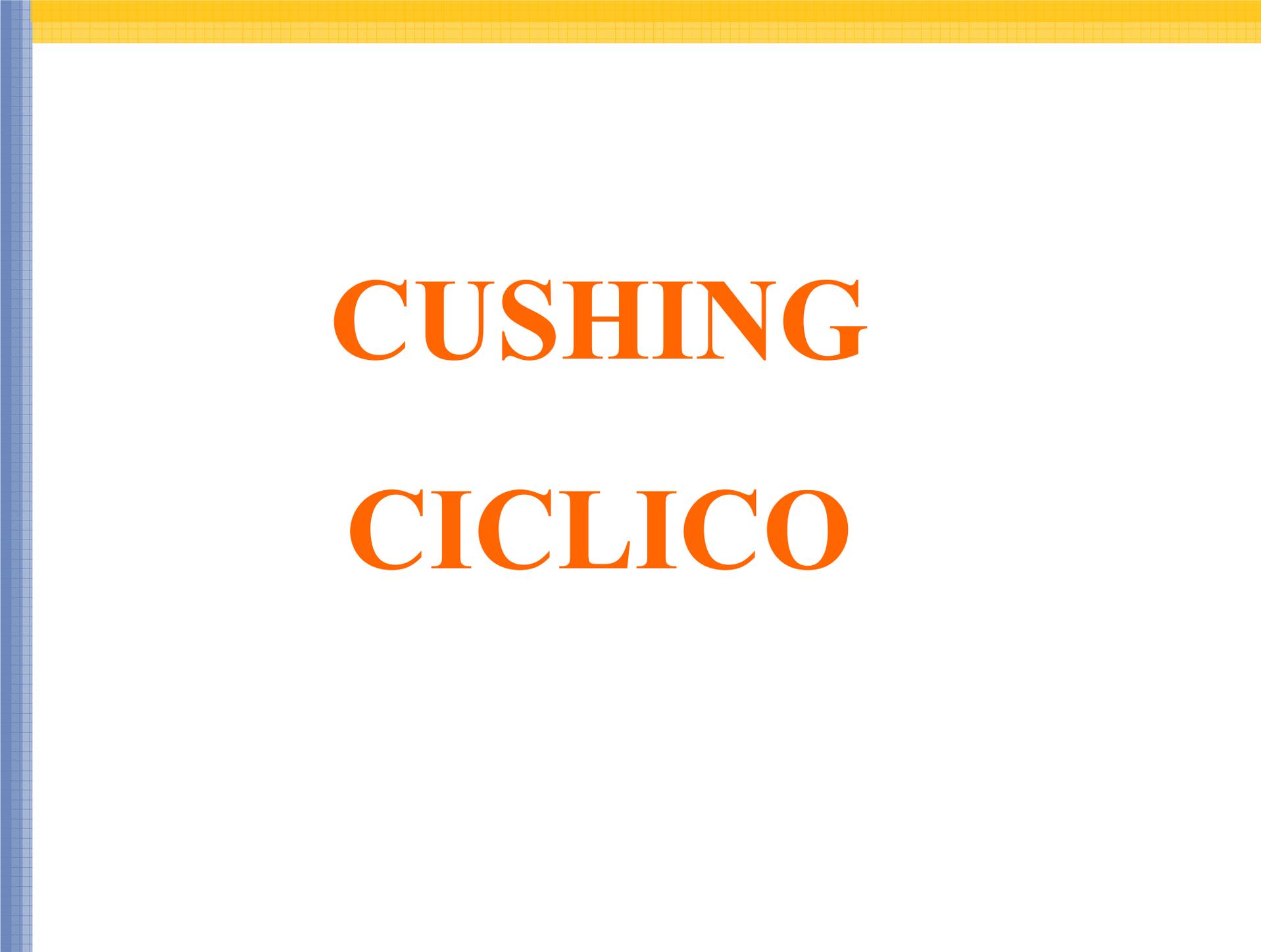
Comparison of ^{68}Ga -DOTATOC PET and ^{111}In -DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours



^{111}In -DTPAOC SPECT



^{68}Ga -DOTATOC PET



CUSHING

CICLICO

Quando avere il sospetto di Cushing ciclico?

➤ Pazienti che presentano segni e sintomi di CS ma per risultati biochimici normali o discordanti

➤ Evidenza biochimica di ipercortisolismo con basso sospetto clinico di CS

➤ Pazienti con risposte anomale ai test di soppressione con desametasone.

➤ Pazienti con risposte anomale alla terapia medica

Cause di Cushing Ciclico

Cyclic Cushing's Syndrome: An Overview

Franco Mantero, Carla M. Scaroni, and Nora M.E. Albiger

Pituitary 7: 203–207, 2004

Pituitary

ACTH-secreting adenoma (*Shapiro MS , Q J Med. 1991; Brown RD , JCEM 1973; Liberman B , JCEM 1976*)

Ectopic ACTH secretion:

1. Typical bronchial carcinoid 36 % (*Arnaldi G ,JCEM 2003*)
2. Malignant carcinoid tumor of the lung 10 % (*Chajek T ,Arch Intern Med. 1976*)
3. Pheochromocytoma 9 % (*Terzolo M.JEI 1994*)
4. Medullary thyroid carcinoma 9 %
5. Occult neoplasm 18%

Adrenal

1. Adenoma (*Blau N , JCEM 1975*)
2. Primary pigmented nodular adrenocortical disease or PPNAD (*Sarlis NJ,JCEM 1997*)

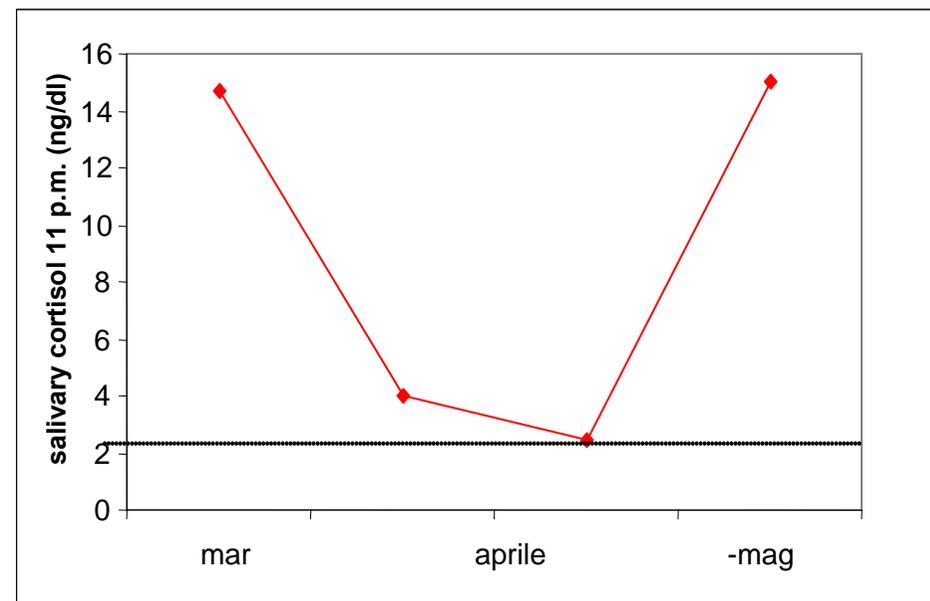
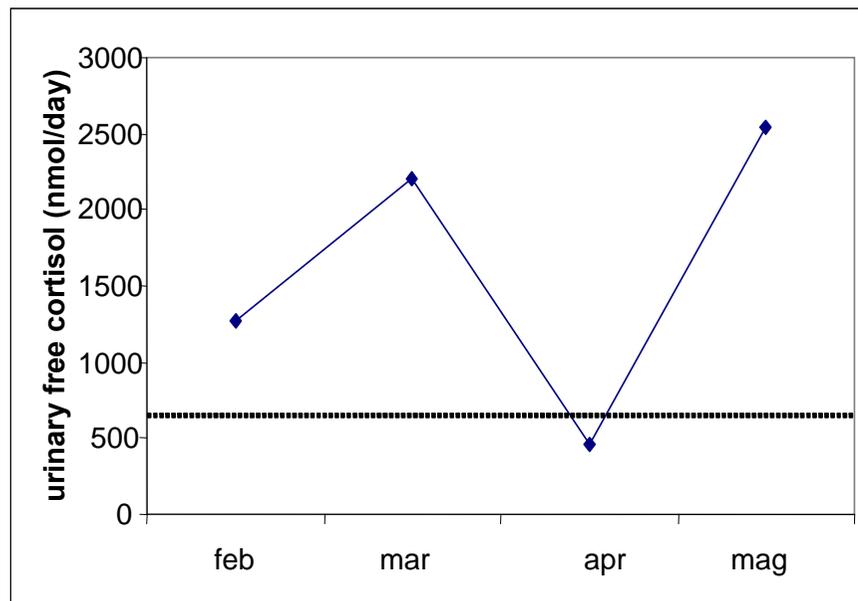
Variable cycles duration in cyclic CS

Every **11 – 18 - 85 days** in a patient with carcinoid malignant bronchial tumor (*Bailey RE, JCEM 1971, Brown RD et al JCEM 1973, Liberman et al JCEM 1976*)

Four symptomatic irregular cycles of hypercortisolism varied in length from **2 to 3 months** (*Calvo-Romero et al. Eur J Int Med 2000*)

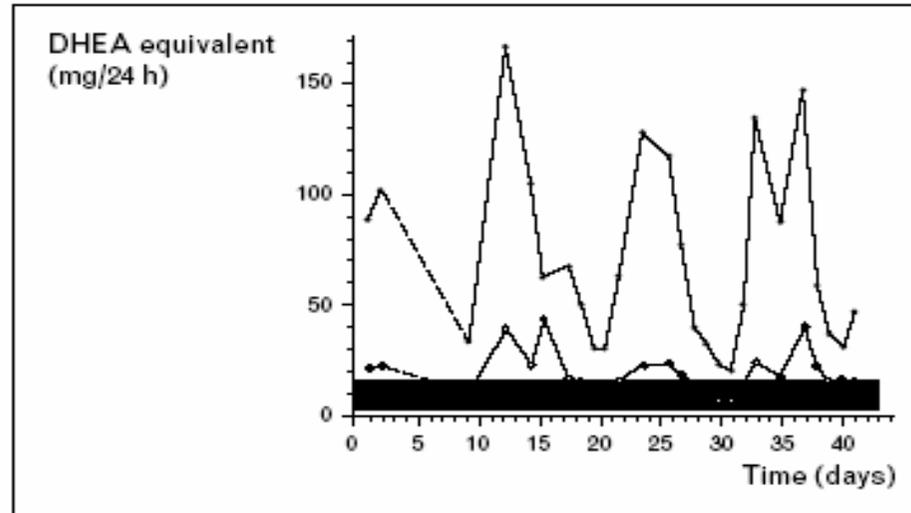
Free-of disease period of **3 years** in a patient with Ectopic CS (*Peri A et al Eur J Endocrinol 2001*)

Median intercytic period: **4 years** (*Alexandraki KI et al 2009*)



**Vera
ciclicità**

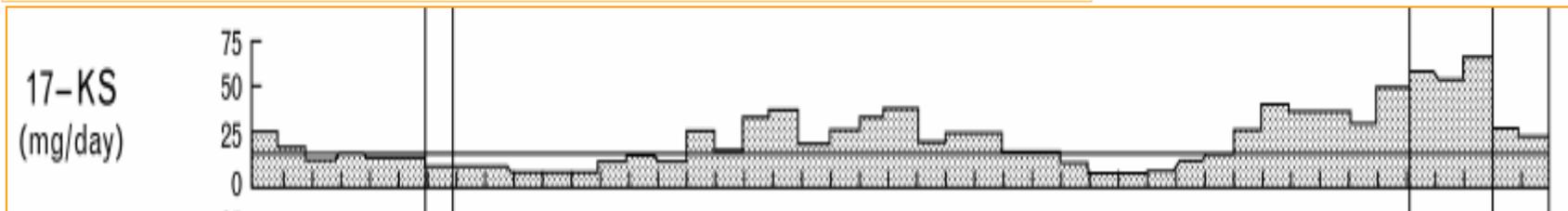
Figure 1 Day-to-day variation in the excretion of 17-ketosteroids (open circles) and 17-ketogenic steroids (filled circles) in a 40-year-old woman with Cushing's syndrome



The shaded area indicates the normal range for 17-ketosteroid excretion of apparently healthy women in the same age group. DHEA, dehydroepiandrosterone. Published with permission [1].

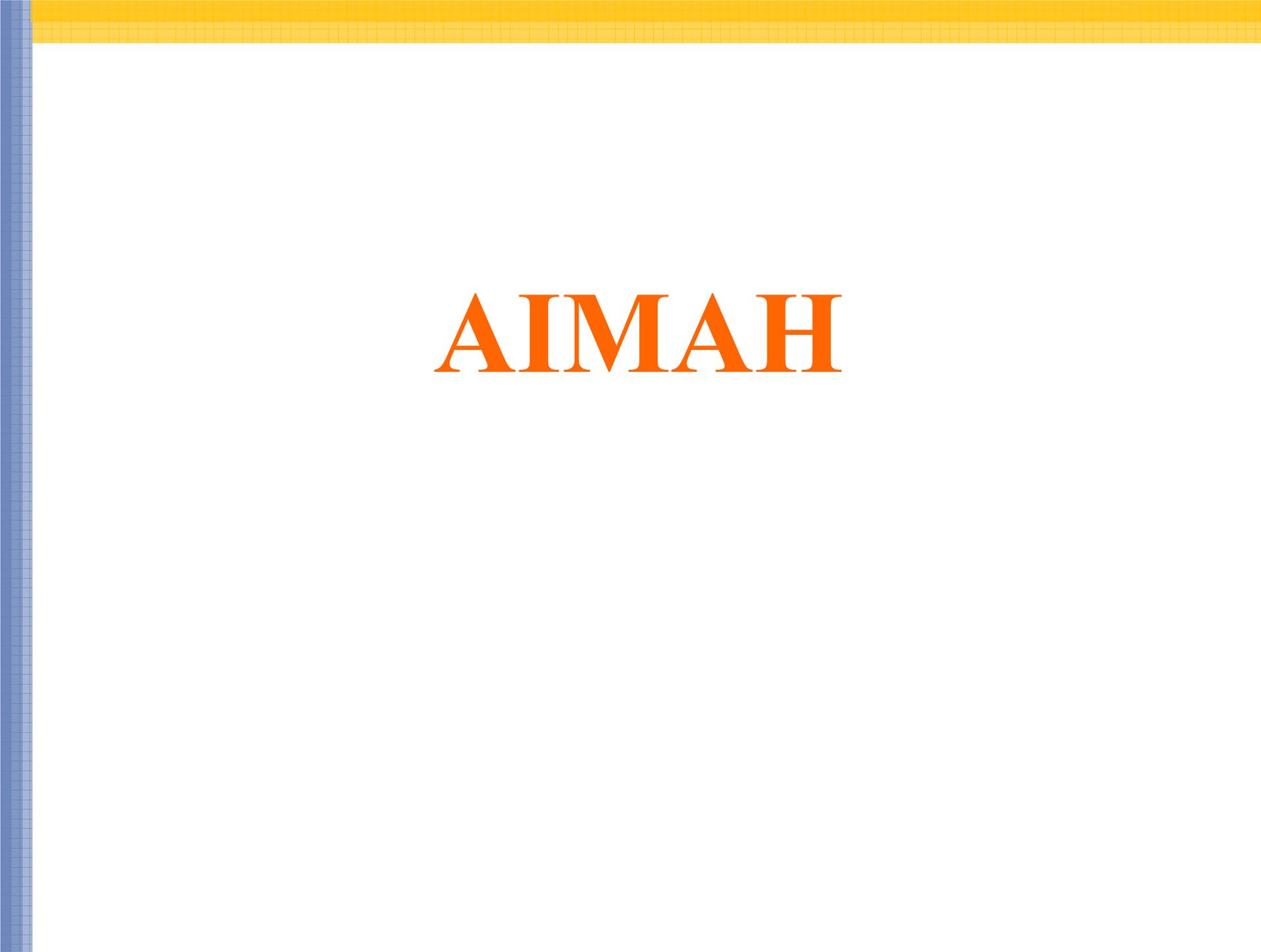
Birke et al

Ipercortisolismo intermittente o fluttuante



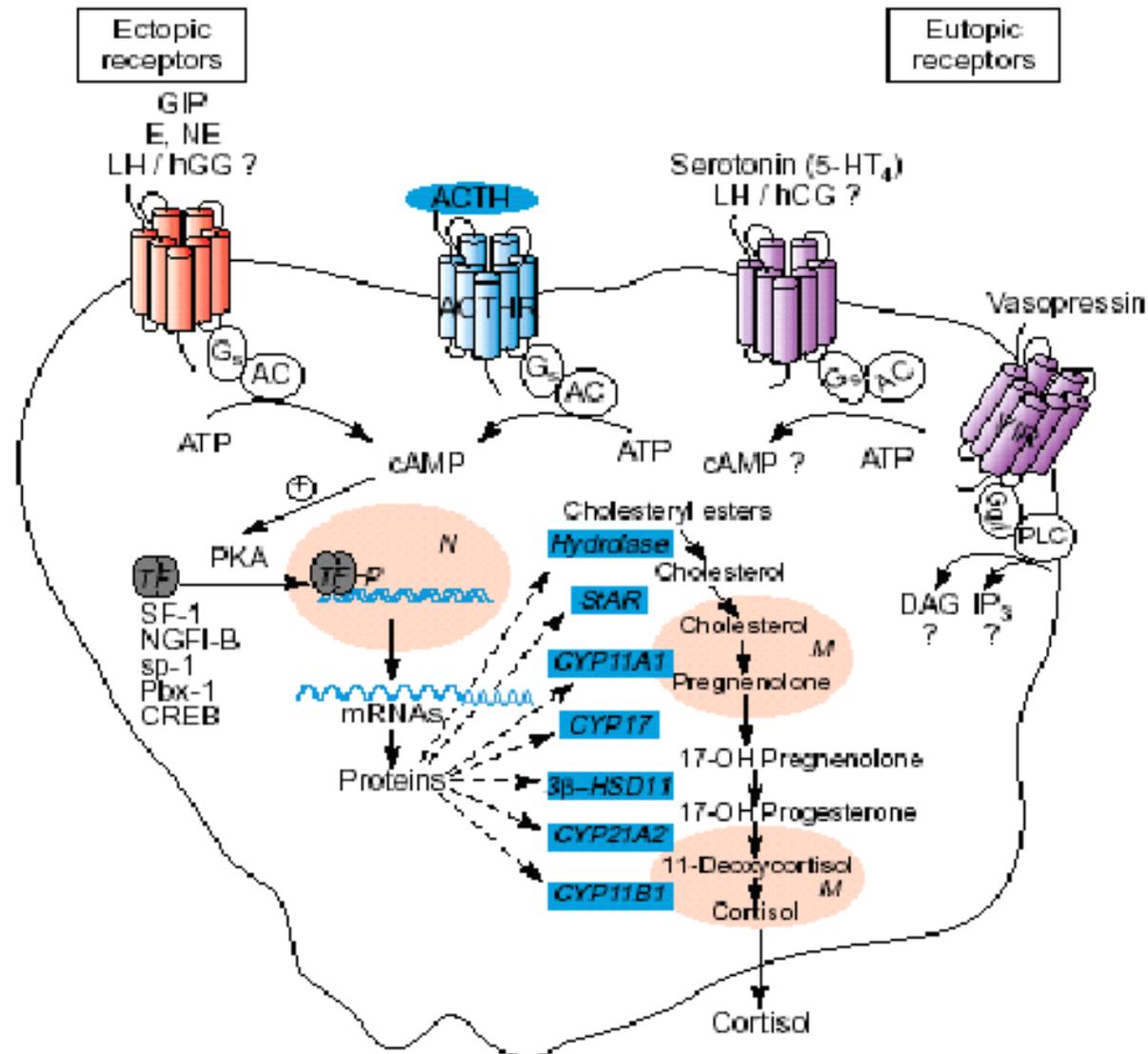
Bailey et al slow-growing carcinoid-type malignant
Bronchial carcinoid

Mullan et al Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007



AIMAH

G-coupled protein receptors



AIMAH: Quadro clinico

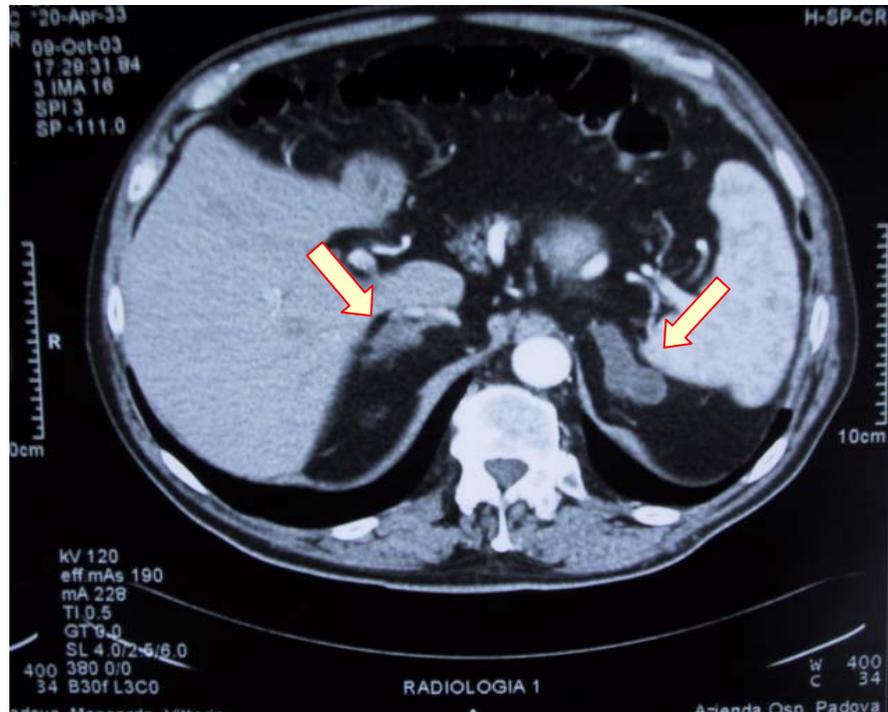
- 5°-6° decade, M=F
- CS severa/ lieve progressiva / subclinica
 - Sporadica o Familiare
 - Eccesso di produzione di
Cortisolo
+ androgeni
+ mineralcorticoidi



protocollo di screening

Recettori aberranti	Test
GIP	Pasto Misto e OGTT
Vasopressina (V1, V2, V3)	Test della postura Vasopressina e DDAVP
β -adrenergici	Test della postura
LH/hCG	Gn-RH e LH-R agonisti
Serotonina	5-HT ₄ -R agonisti (metoclopramide)
TSH e PRL	TRH test
Angiotensina	Test della postura

♀, 35 anni: amenorrea,
ipertensione arteriosa, > peso



F ore 8.00: 5,8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ore 18
6,7 $\mu\text{g}/\text{dL}$

F dopo 1 mg dex: 13 $\mu\text{g}/\text{dL}$

CLU: 1100 $\mu\text{g}/24\text{h}$

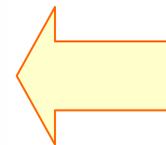
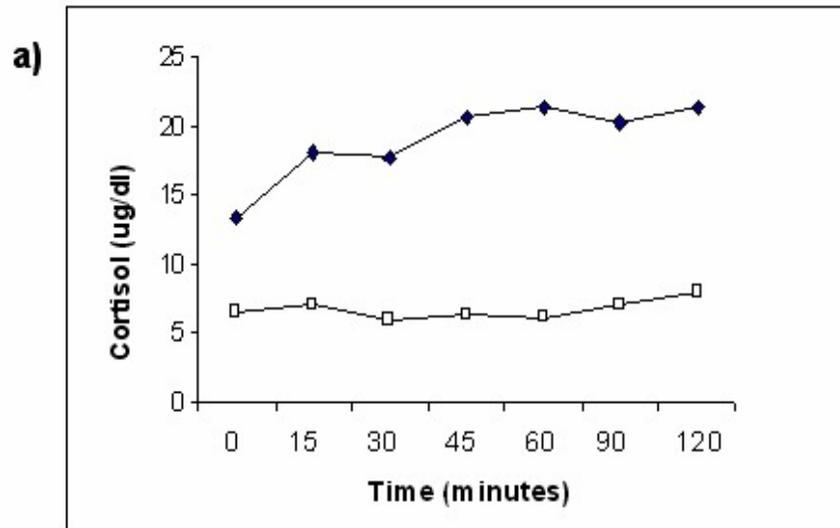
ACTH: 7,9 pg/mL

Testosterone: 144 ng/dL

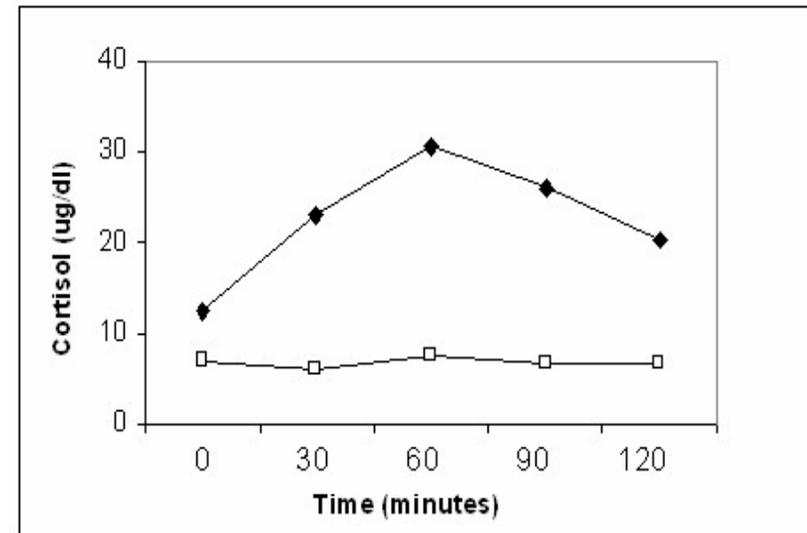
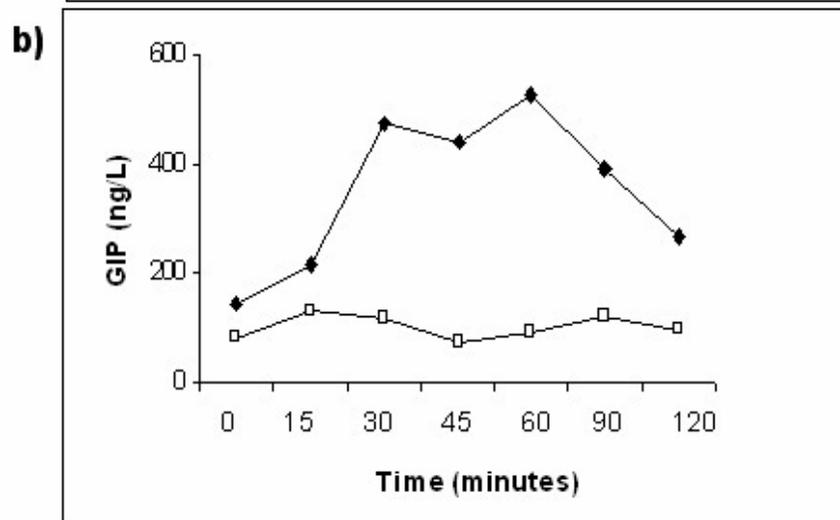
CT addominale

Iperplasia bilaterale macronodulare con maggiore nodulo a sinistra di 45 mm, a destra di 12 mm.

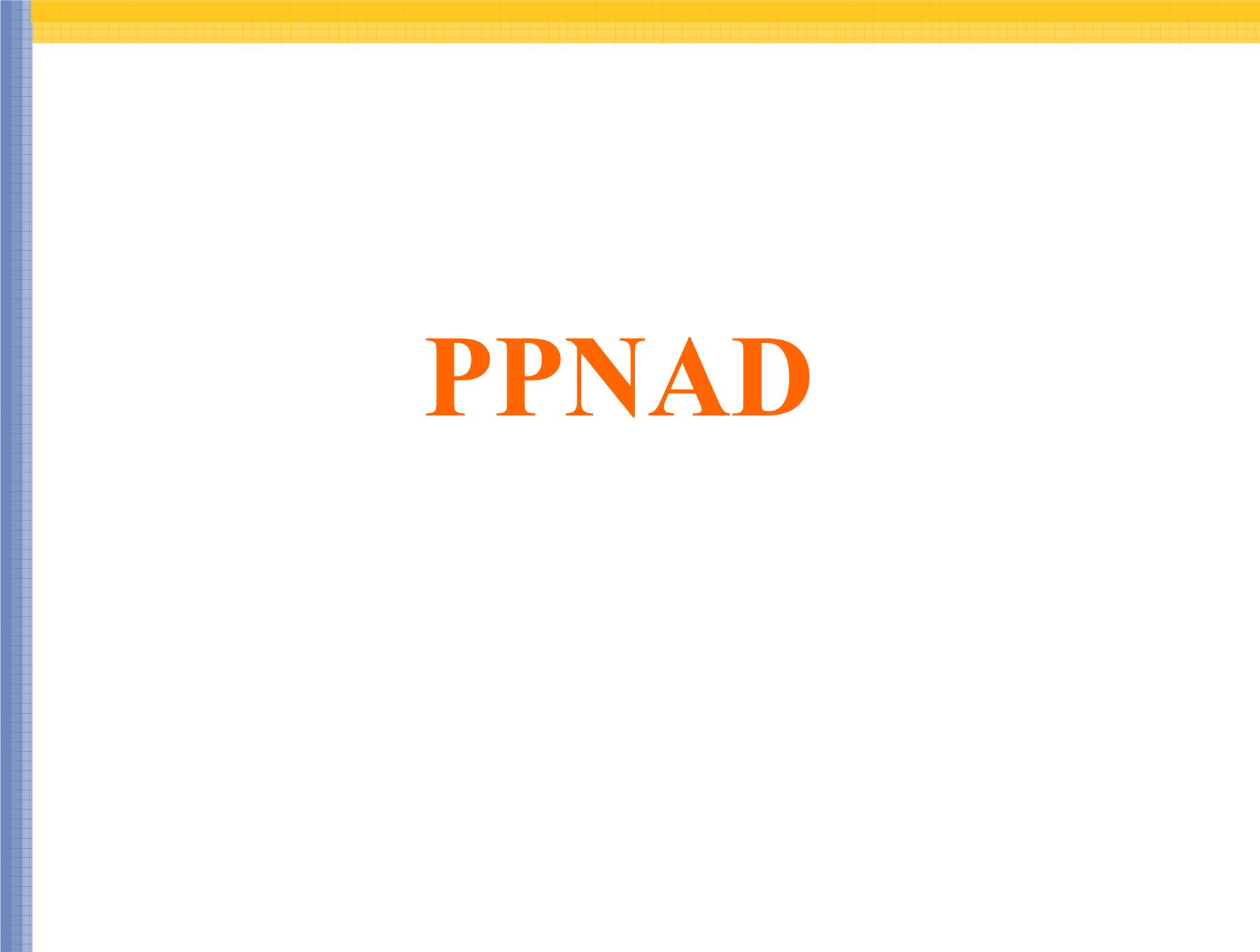
Effetto di pasto e OGTT sulla secrezione di cortisolo nella paziente con CS GIP-dipendente



Cortisolo (a) (60 %) and GIP (b) dopo pasto misto prima (◆) e dopo (□) octreotide (100 ug s.c.) 1 ora prima del cibo

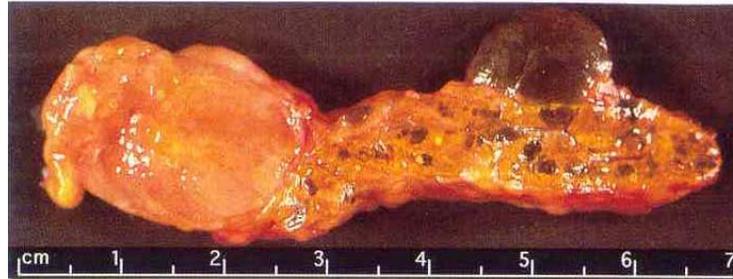


Cortisolo (147%) dopo OGTT prima (◆) e dopo (□) con octreotide LAR (20 mg i.m. /28 giorni)



PPNAD

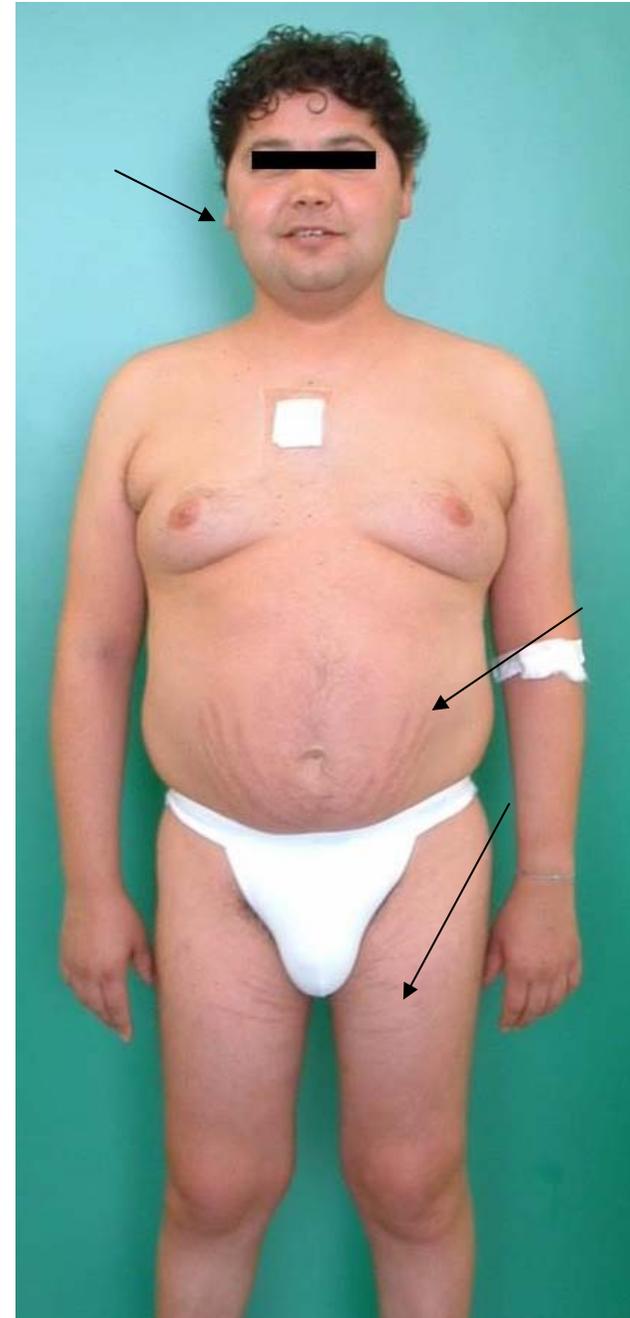
Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD)+ Carney Complex



S. neoplastica endocrina multipla

- Normale volume dei surreni con noduli piccoli e pigmentati
- Trasmissione autosomica dominante
- Linkage con loci sui cromosomi 17q22-24 e 2p16 e con alterazioni genetiche diverse (PRKAR1A, CNC2)

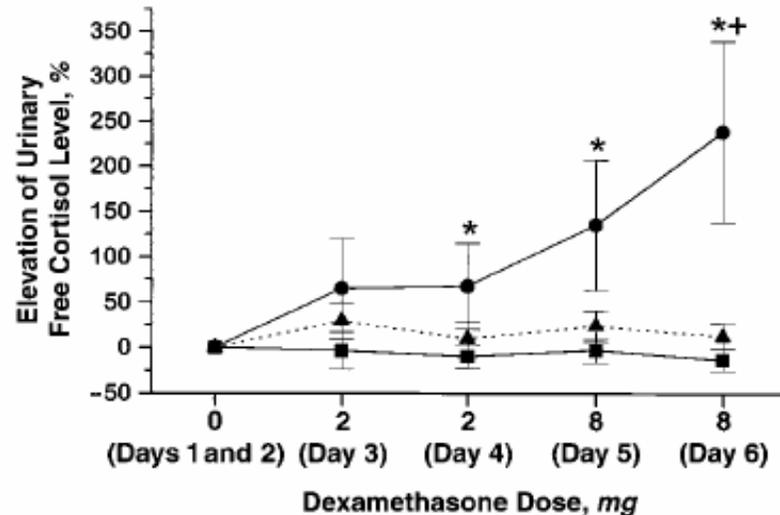
F.A. 27 a. sindrome di Cushing
con iperplasia micronodulare e
ACTH soppresso



Clinica

➤	Numerose macchie cutanee pigmentate	60-70 %
➤	Sindrome di Cushing - PPNAD	25-60 %
➤	Mixomi cardiaci	30-60 %
➤	Mixomi cutanei e delle mucose	20-63 %
➤	Tumore a cellule di Sertoli	33-56 %
➤	Tireopatie	10-25 %
➤	Tumori ipofisari	10 %
➤	Schwannomi melanocitici psammomatosi	8-18 %
➤	Adenoma duttale della mammella	25 %

PPNAD: Diagnosi



Cortisolo libero urinario elevato

Assenza di ritmo del cortisolo

ACTH soppresso

Assente risposta al CRH

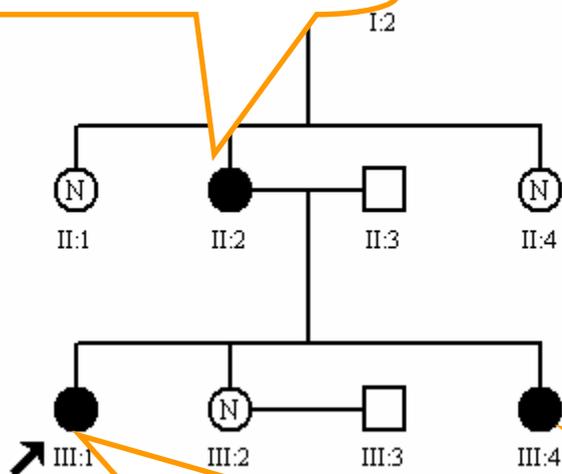
Incremento paradossale della secrezione di cortisolo indotto da desametasome

Progressivo sviluppo dell'ipercorticismo (ma non sempre)

Possibilità di ipercorticismo ciclico

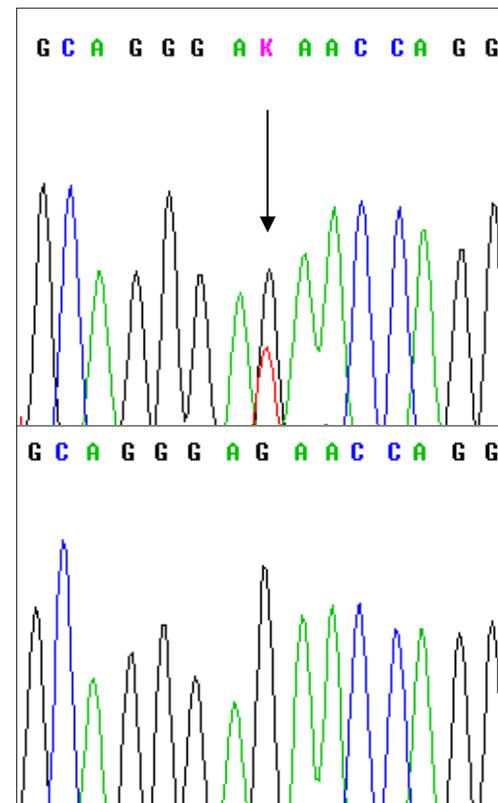
Famiglia con diagnosi di CNC

1991 s. di Cushing (37a.).
Surrenectomia bilat.: PPNAD.

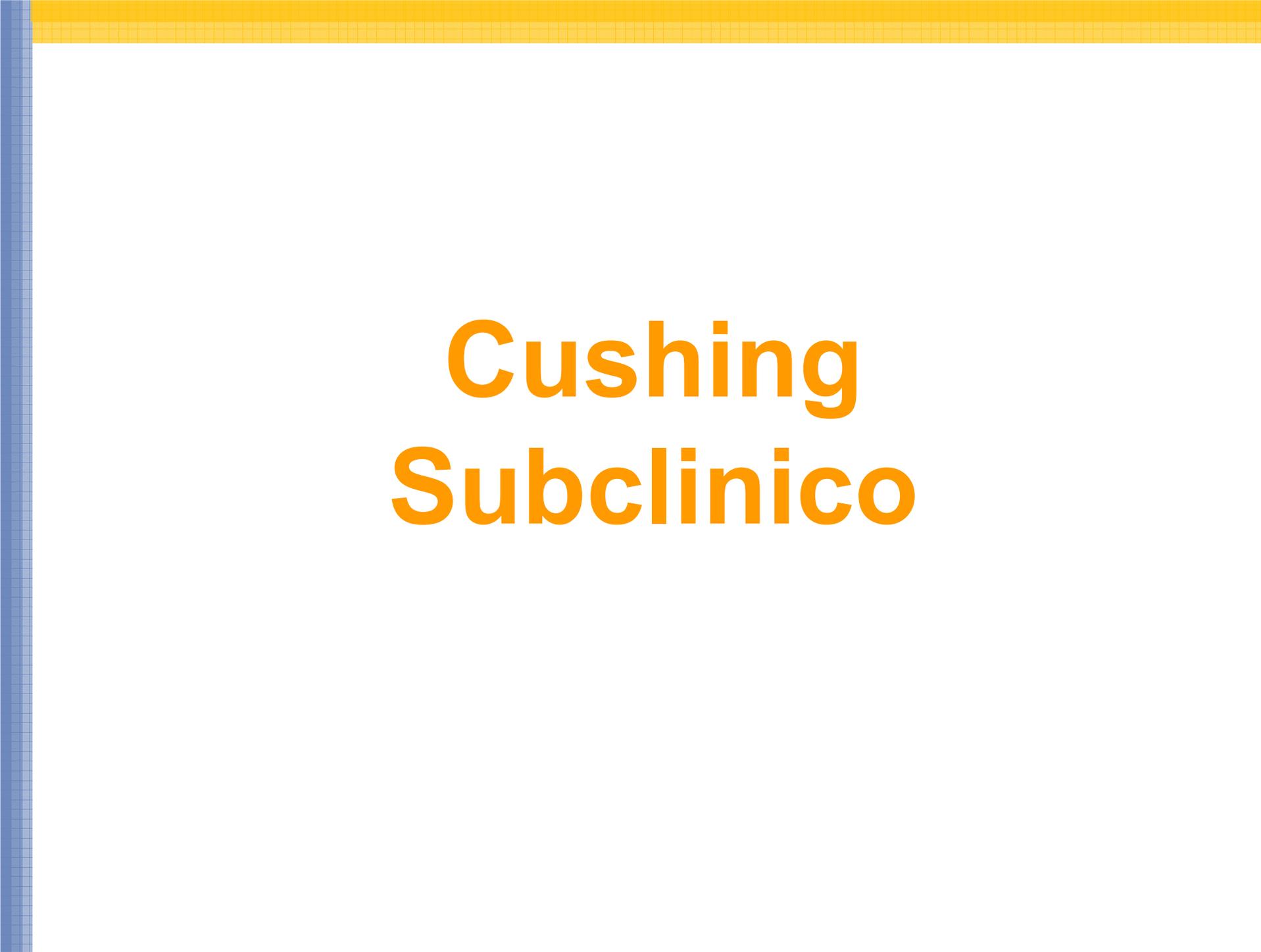


1999 s. di Cushing (23a.).
Surrenectomia sinistra: PPNAD.
Pervietà forame ovale. Mixomi cutanei Fibroadenomi bilat.
Mammella. 2007 ipercorticismo
2007 intervento per PTC

2001 s. di Cushing (17a.).
Surrenectomia sinistra: PPNAD.
2007 surrenectomia dx: PPNAD



PPNAD C.859G>T p.E287X (esone 8)



Cushing Subclinico

Cushing Subclinico

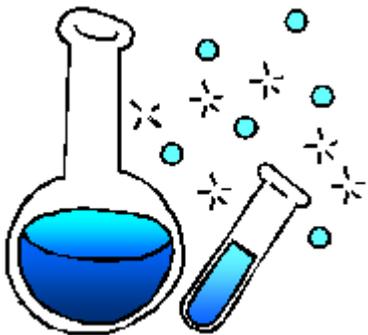
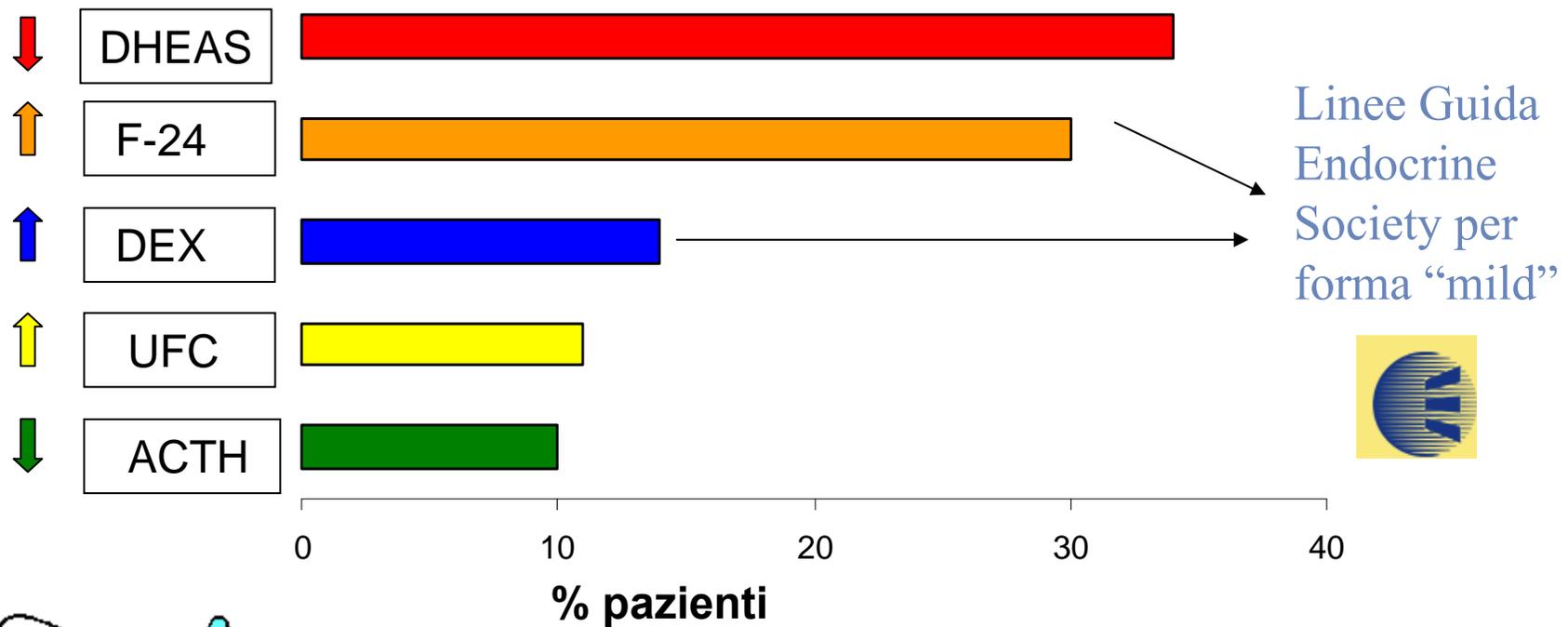
- Non evidente fenotipo della Sindrome di Cushing
- Incidentaloma surrenalico/ipofisario?

CARATTERISTICHE DELLA SINDROME METABOLICA DESCRITTA NEI PAZIENTI CON INCIDENTALOMA

- ipertensione
- Insulino-resistenza
- ↓HDL-colesterolo
- trigliceridi
- Fibrinogeno
- Iper-coagulabilità
- Aterosclerosi precoce

Evoluzione verso overt Sindrome di Cushing: 0 – 11 % (più frequente se massa > 3 cm)

Subclinical Cushing's Syndrome



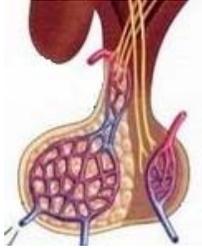
Terapia della sindrome di Cushing

Obiettivi:

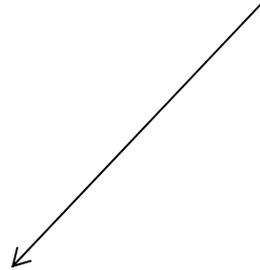
1. Correggere l'ipercortisolismo attraverso l'ablazione o distruzione della lesione tumorale primaria
2. Ripristinare la funzionalità normale dell'asse ipofisi-surrene
3. Mantenere una adeguata funzionalità ipofisaria nelle forme ipofisarie
4. Ottenere una regressione delle manifestazioni generali dovute all'eccesso di glucocorticoidi.

Terapia della sindrome di Cushing

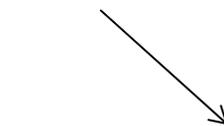
Ipofisaria:



Chirurgia transnasofenoidale (TNS)



Remissione:
60% e 80%



Persistenza o recidiva

Secondo intervento TNS

Terapia medica:

Verso l' ipofisi

PPAR- γ agonisti

SOM230

Cabergolina

Verso il surrene

Ketoconazolo

Aminoglutetimide

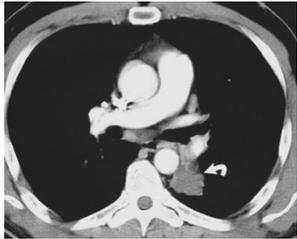
Metirapone

Op'DDD

Radioterapia: risposta lenta e alto rischio di ipopituitarismo

Bisurrenectomia: rischio di sindrome di Nelson

Terapia della sindrome di Cushing ectopica



Chirurgica nel caso di aver identificato l'origine

Pazienti con forme occulte o maligne:

- Analoghi della somatostatina
- Chemioterapia, interferone- α
- Terapia radiante
- Terapia medica verso il surrene: (ketoconazolo, Aminoglutetimide, metirapone, Op'DDD)
- Bisurrenectomia
- RU486 ?

Terapia del Cushing surrenalico:



Adenoma: monosurrenectomia

AIMAH:

- bisurrenectomia o monosurrenectomia (surrene più voluminoso)
- terapia medica se evidenziata una risposta anomala del cortisolo ai test di stimolo per ricerca dei recettori aberranti ?

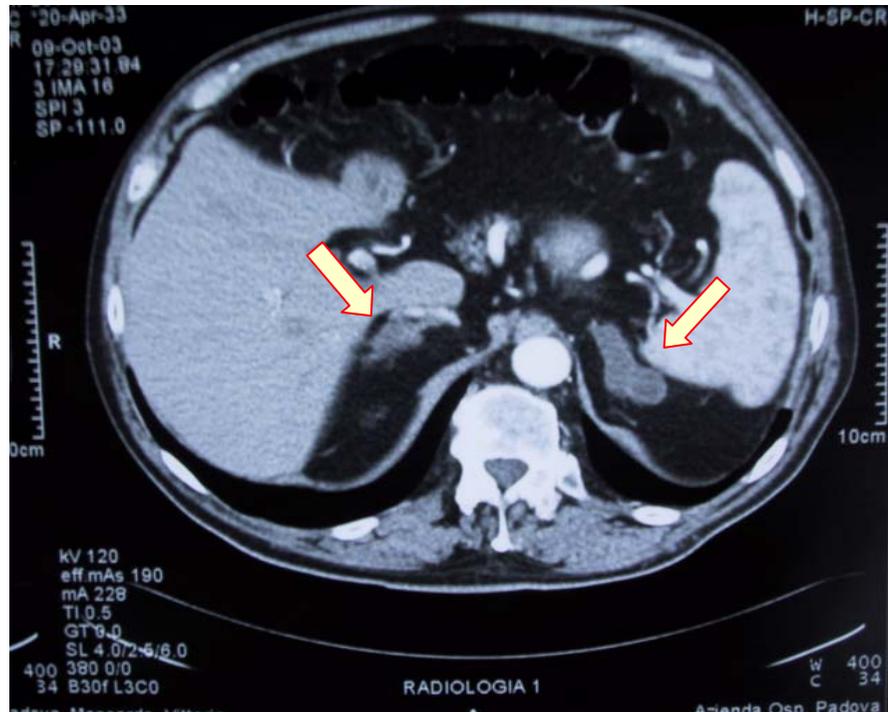
PPNAD: bisurrenectomia

Conclusioni

Il work-up della Sindrome di Cushing richiede notevole expertise per arrivare alla diagnosi eziologica in tempi brevi e per aprire la strada alla terapia più adeguata.



♀, 35 anni: amenorrea,
ipertensione arteriosa, > peso



F ore 8.00: 5,8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ore 18
6,7 $\mu\text{g}/\text{dL}$

F dopo 1 mg dex: 13 $\mu\text{g}/\text{dL}$

CLU: 1100 $\mu\text{g}/24\text{h}$

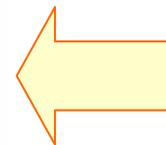
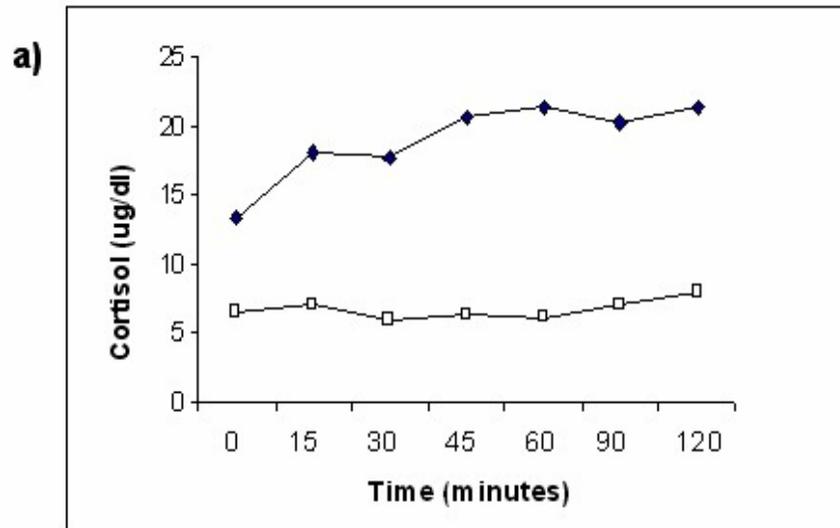
ACTH: 7,9 pg/mL

Testosterone: 144 ng/dL

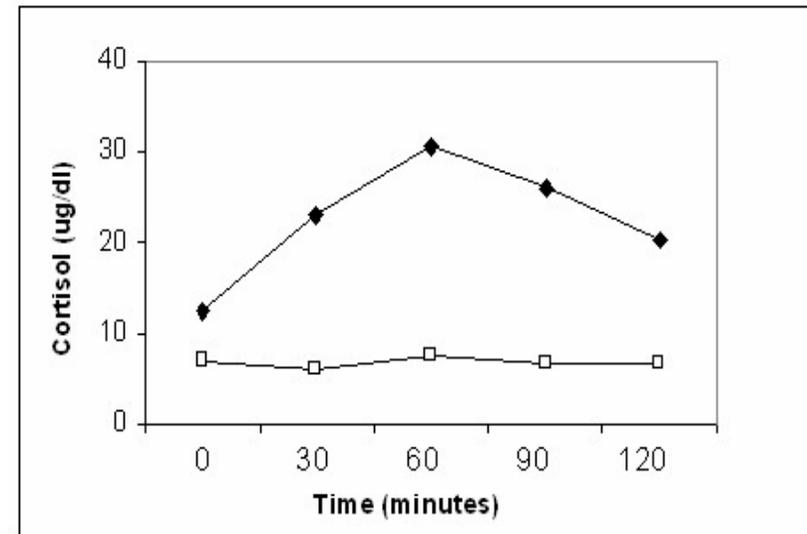
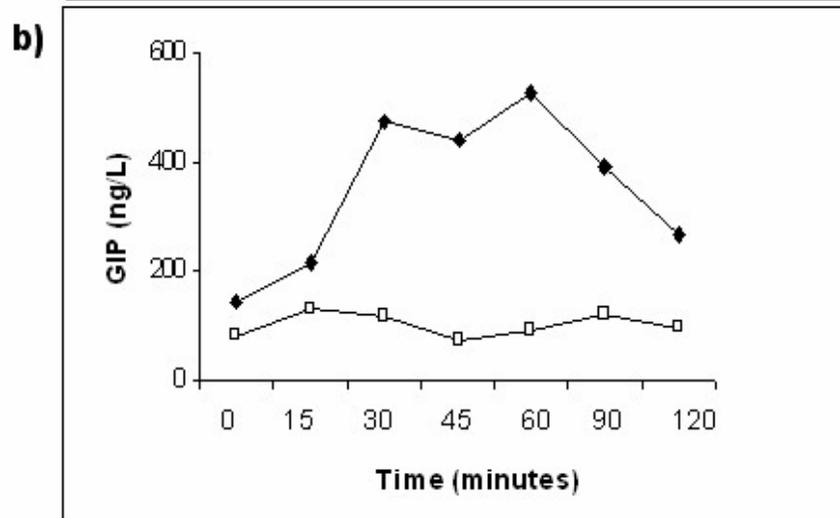
CT addominale

Iperplasia bilaterale macronodulare con maggiore nodulo a sinistra di 45 mm, a destra di 12 mm.

Effetto di pasto e OGTT sulla secrezione di cortisolo nella paziente con CS GIP-dipendente

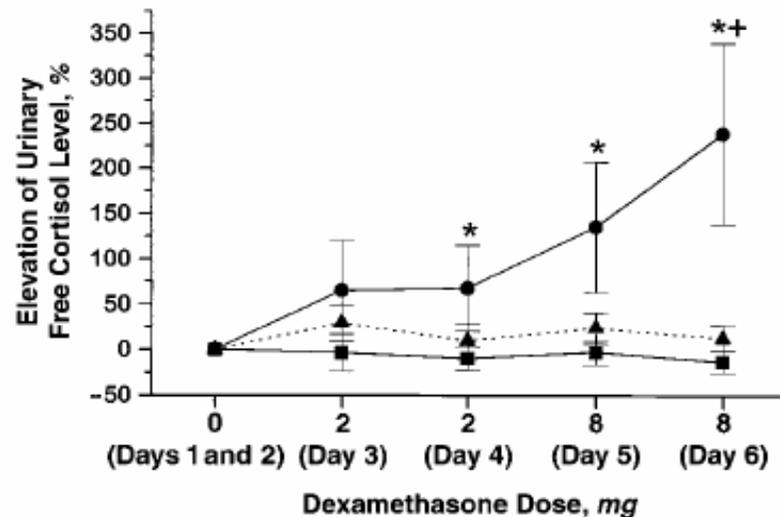


Cortisolo (a) (60 %) and GIP (b) dopo pasto misto prima (◆) e dopo (□) octreotide (100 ug s.c.) 1 ora prima del cibo



Cortisolo (147%) dopo OGTT prima (◆) e dopo (□) con octreotide LAR (20 mg i.m. /28 giorni)

PPNAD: Diagnosi



Cortisolo libero urinario elevato

Assenza di ritmo del cortisolo

ACTH soppresso

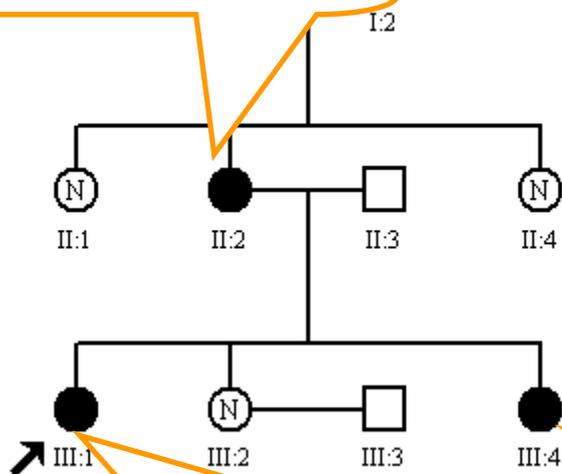
Assente risposta al CRH

Progressivo sviluppo dell'ipercorticismo
(ma non sempre)

Possibilità di ipercorticismo ciclico

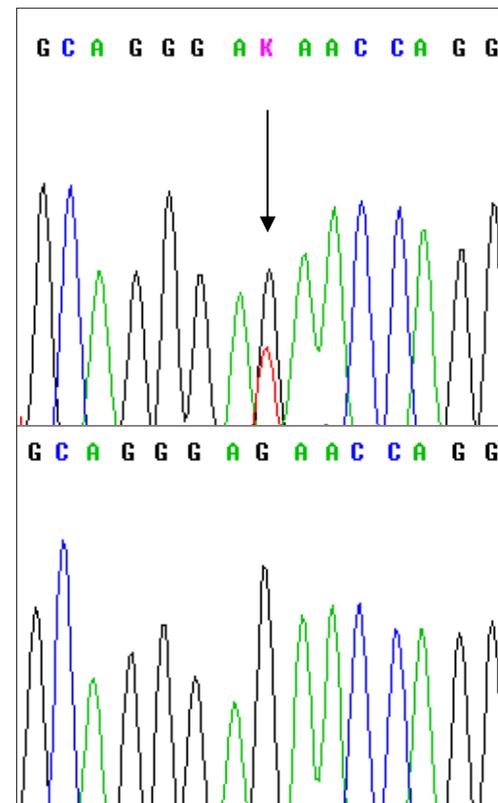
Famiglia con diagnosi di CNC

1991 s. di Cushing (37a.).
Surrenectomia bilat.: PPNAD.



1999 s. di Cushing (23a.).
Surrenectomia sinistra: PPNAD.
Pervietà forame ovale. Mixomi
cutanei Fibroadenomi bilat.
Mammella. 2007 ipercorticismo
2007 intervento per PTC

2001 s. di Cushing (17a.).
Surrenectomia sinistra: PPNAD.
2007 surrenectomia dx: PPNAD



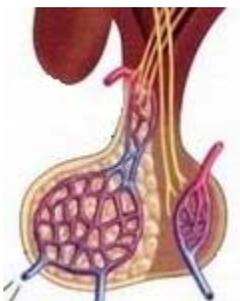
PPNAD C.859G>T p.E287X (esone 8)

Sindrome di Cushing



ACTH indipendente (15-20%)

- 60% adenoma surrenalico
- 30% carcinoma surrenalico
- 10% iperplasia surrenalica



ACTH dipendente (80-85%)

- 80% adenoma ipofisario
- 20% produzione ectopica di ACTH

Si pone diagnosi di CNC :

- in presenza di 2 manifestazioni principali della sindrome

Oppure

- in presenza di una manifestazione principale in un paziente portatore di mutazione inattivante il gene *PRKAR1A*

Quale test scegliere in pazienti “particolari” con sospetto CS?

➤ GRAVIDANZA



UFC



DST test (1/ ⊕ ⊕ ⊕ ⊙)

➤ TERAPIA ANTI-EPILETTICA



**Cortisolo salivare/sierico
notturno, UFC**



DST test (1/ ⊕ ⊕ ⊕ ⊙)

➤ INSUFFICIENZA RENALE



DST 1 mg test



UFC (2/ ⊕ ⊙ ⊙ ⊙)

➤ S. CUSHING CICLICA



**Cortisolo salivare/sierico
notturno, UFC**



DST test (2/ ⊕ ⊙ ⊙ ⊙)

➤ INCIDENTALOMA



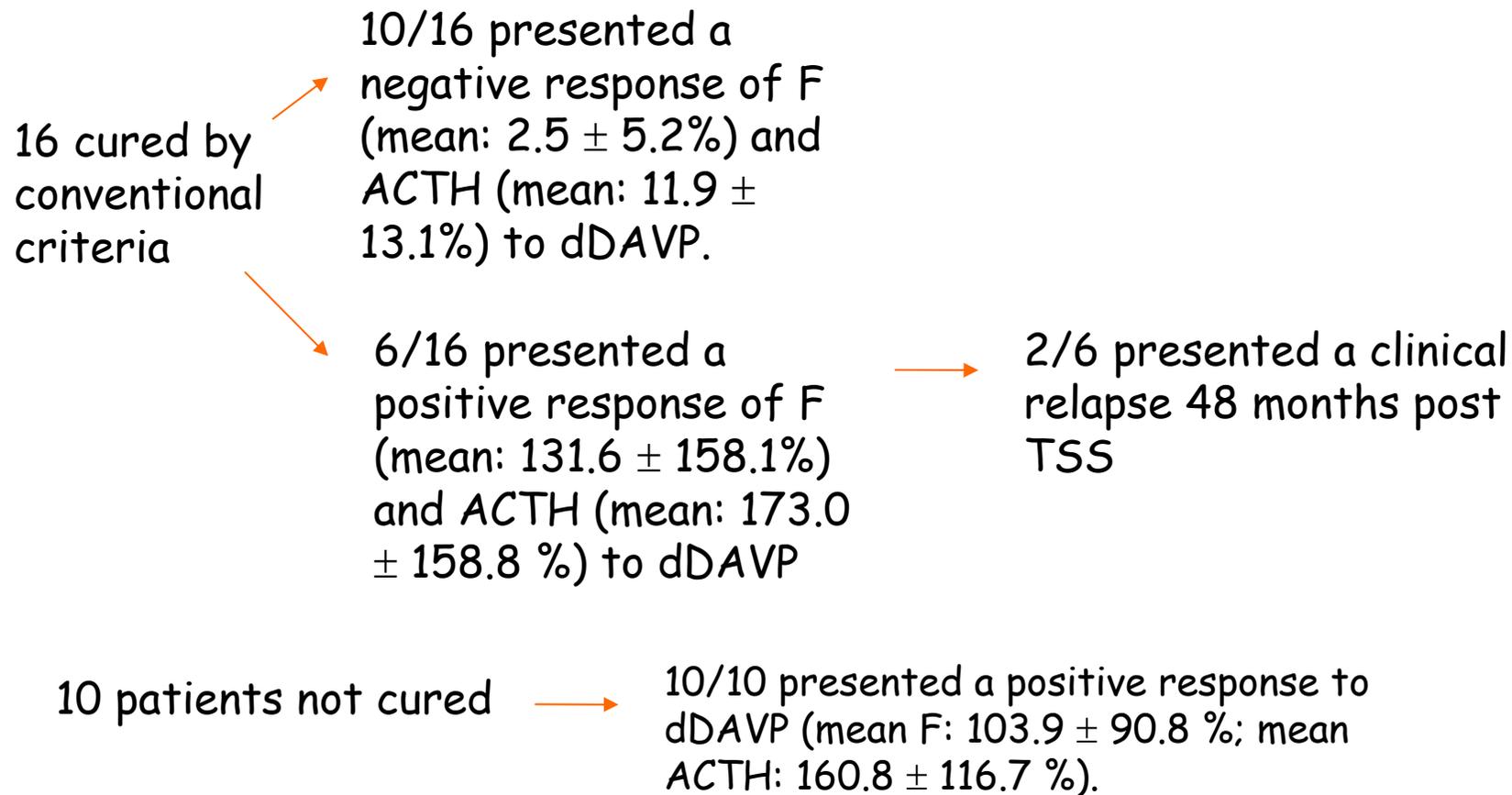
**Cortisolo salivare/sierico
notturno, DST**



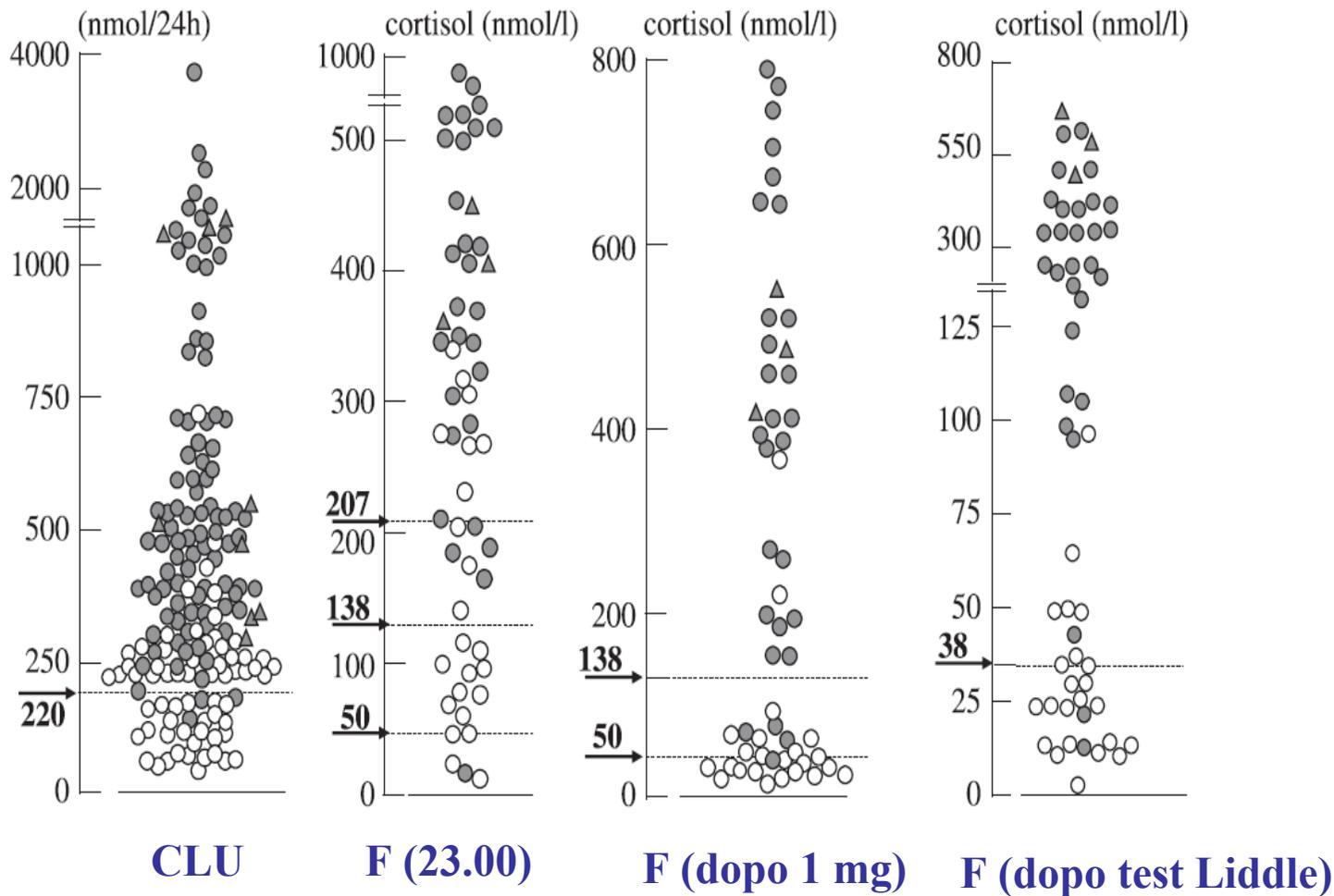
UFC test (2/ ⊕ ⊕ ⊙ ⊙)

Risposta di F e ACTH al DDAVP nel follow-up post-chirurgico della CD

26 patients with CD with a follow up of 1-3-6-12-36-48 months



The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states



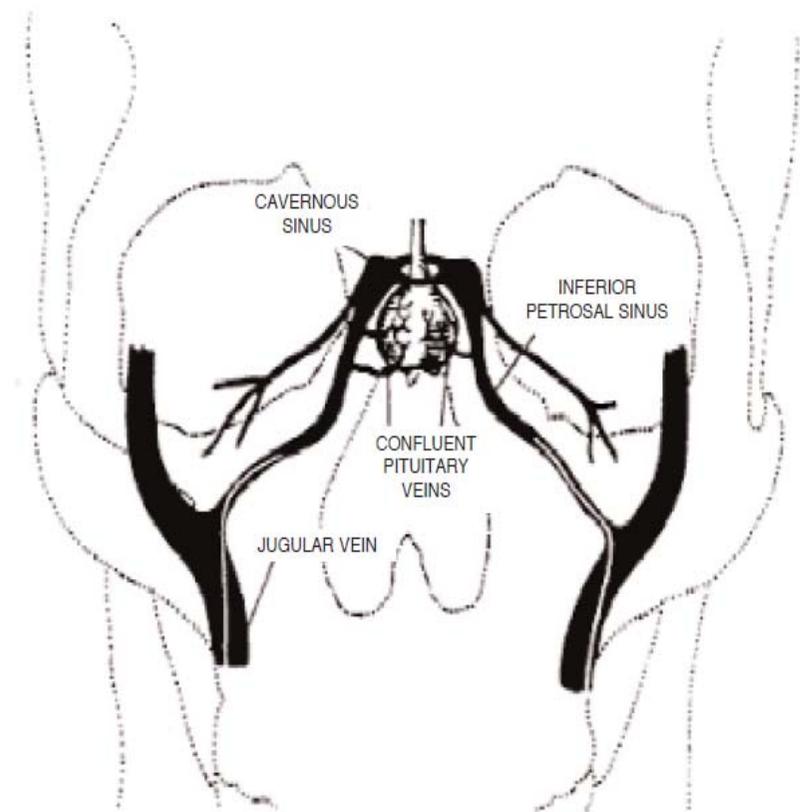
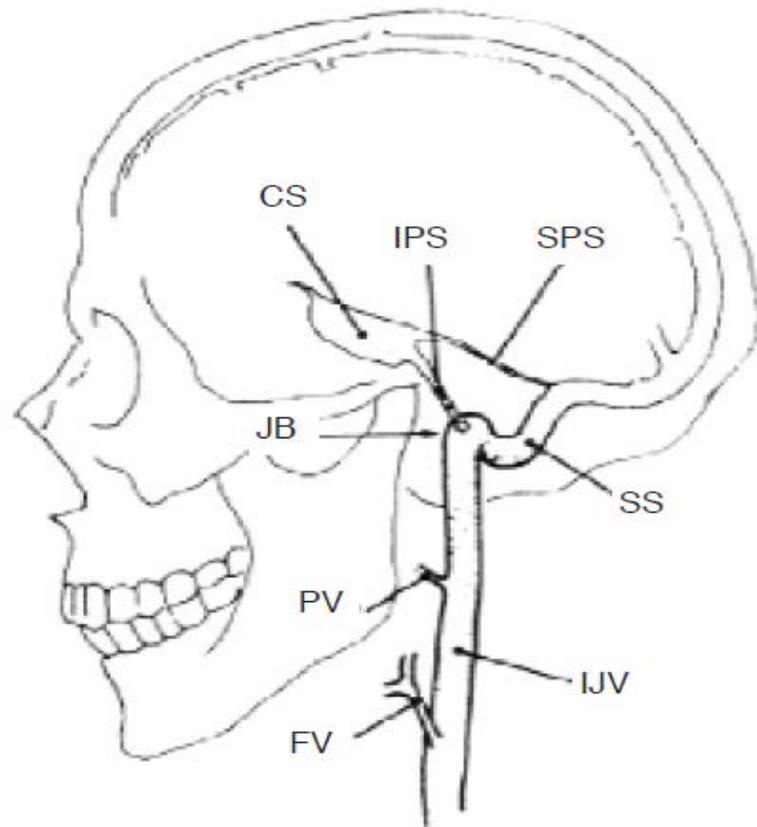
*I pazienti con CS
hanno una
mortalità 4 volte superiore
alla popolazione normale
per l'aumentato rischio
cardiovascolare*

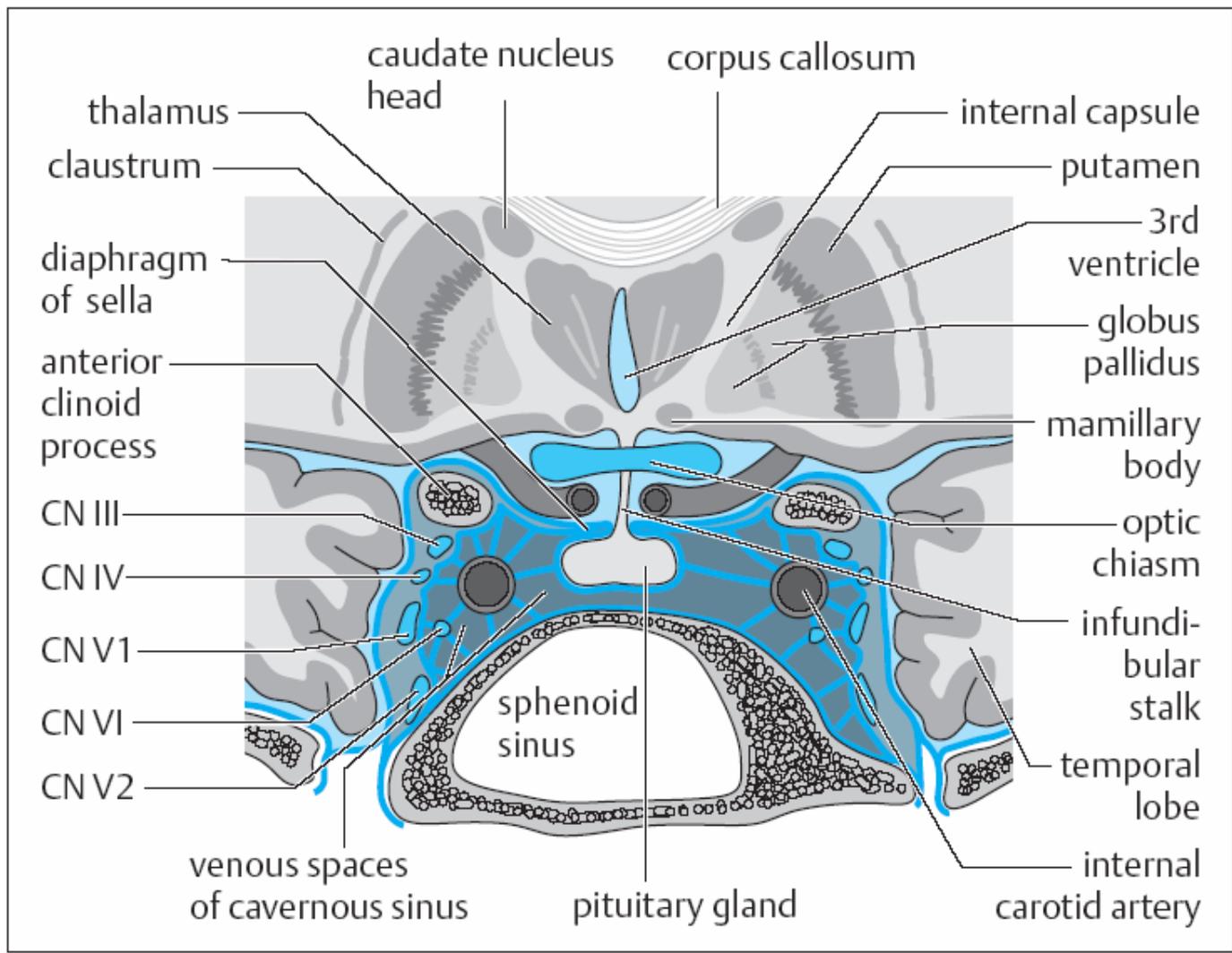
Lancet 2001

Diagnosi : 2° fase

1. Individuazione eziologica della Sindrome:

1. ACTH plasmatico
2. Cortisolo dopo inibizione con 8 mg di dex
3. CRH test
4. DDAVP test

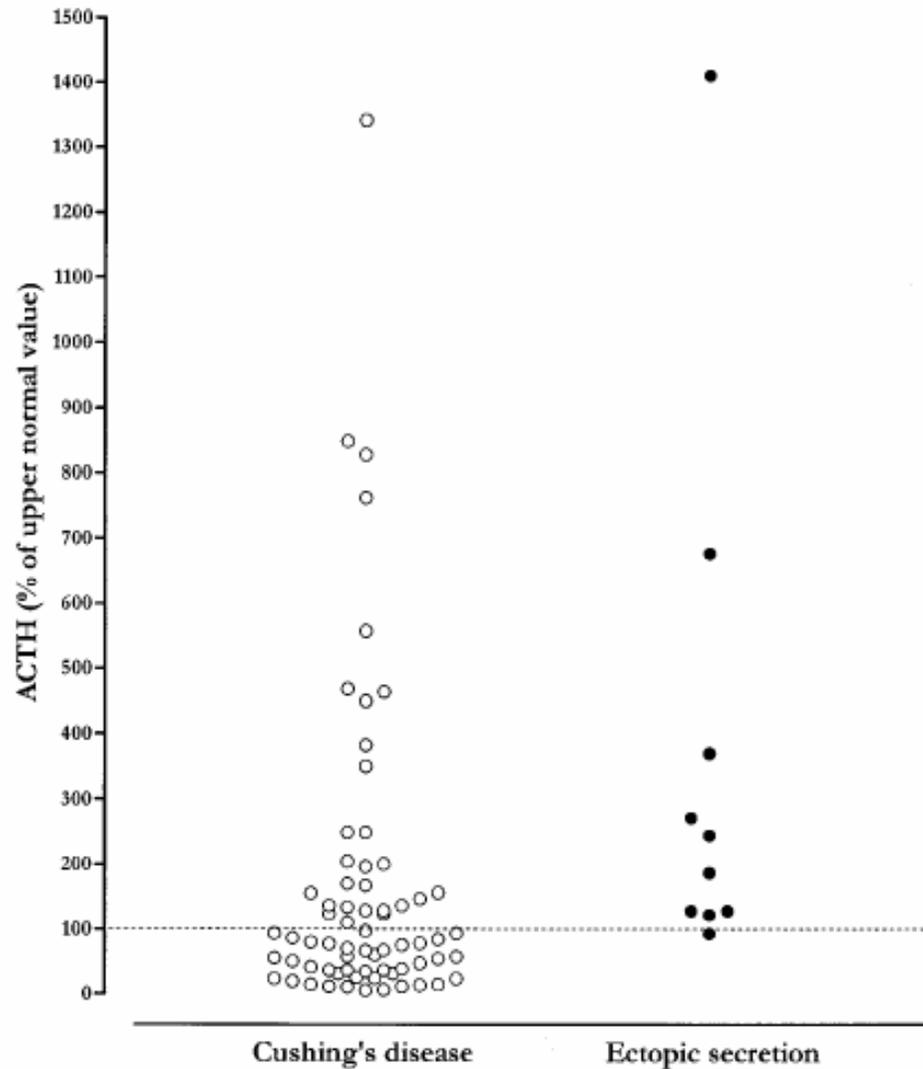




Problemi diagnostici attuali nella Sindrome di Cushing

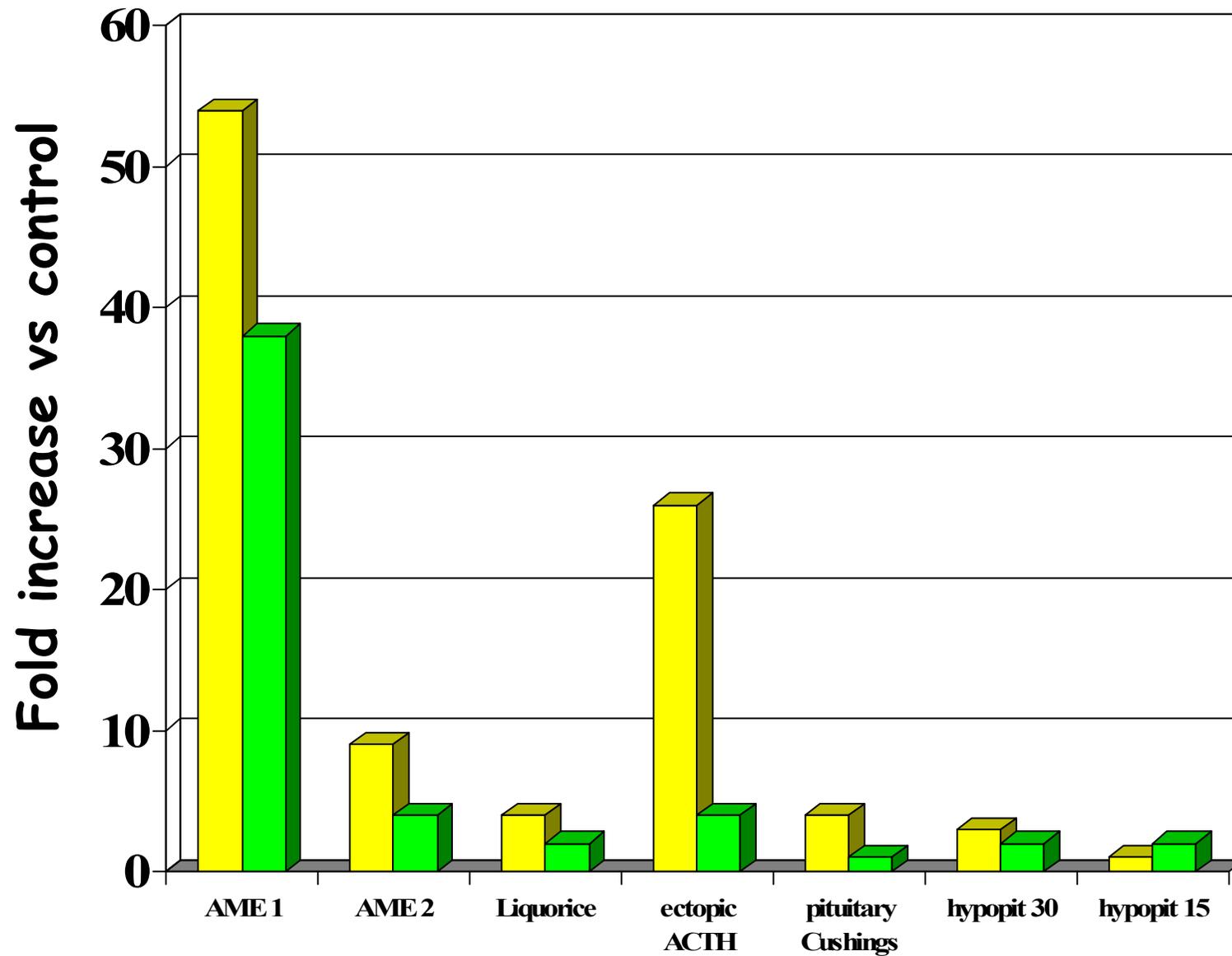
- ❑ malattia di Cushing vs pseudo-Cushing
- ❑ malattia di Cushing vs S. ACTH ectopico

ACTH plasmatico nella sindrome di Cushing.



ACTH è espresso come percentuale del valore massimo della norma

UFF/UFE vs THF+allo-THF/THE ratios

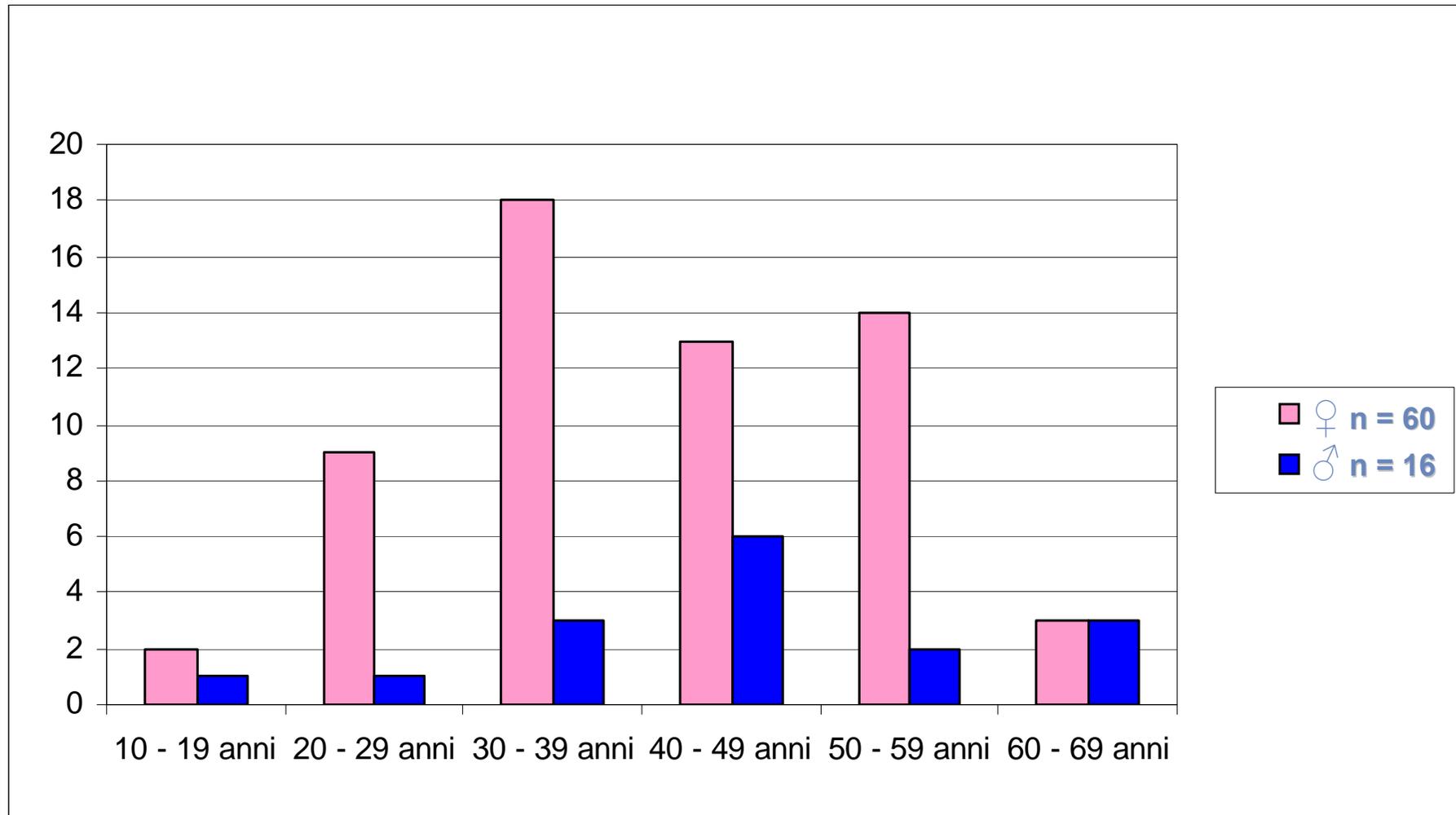


Carney Complex (CNC)-PPNAD

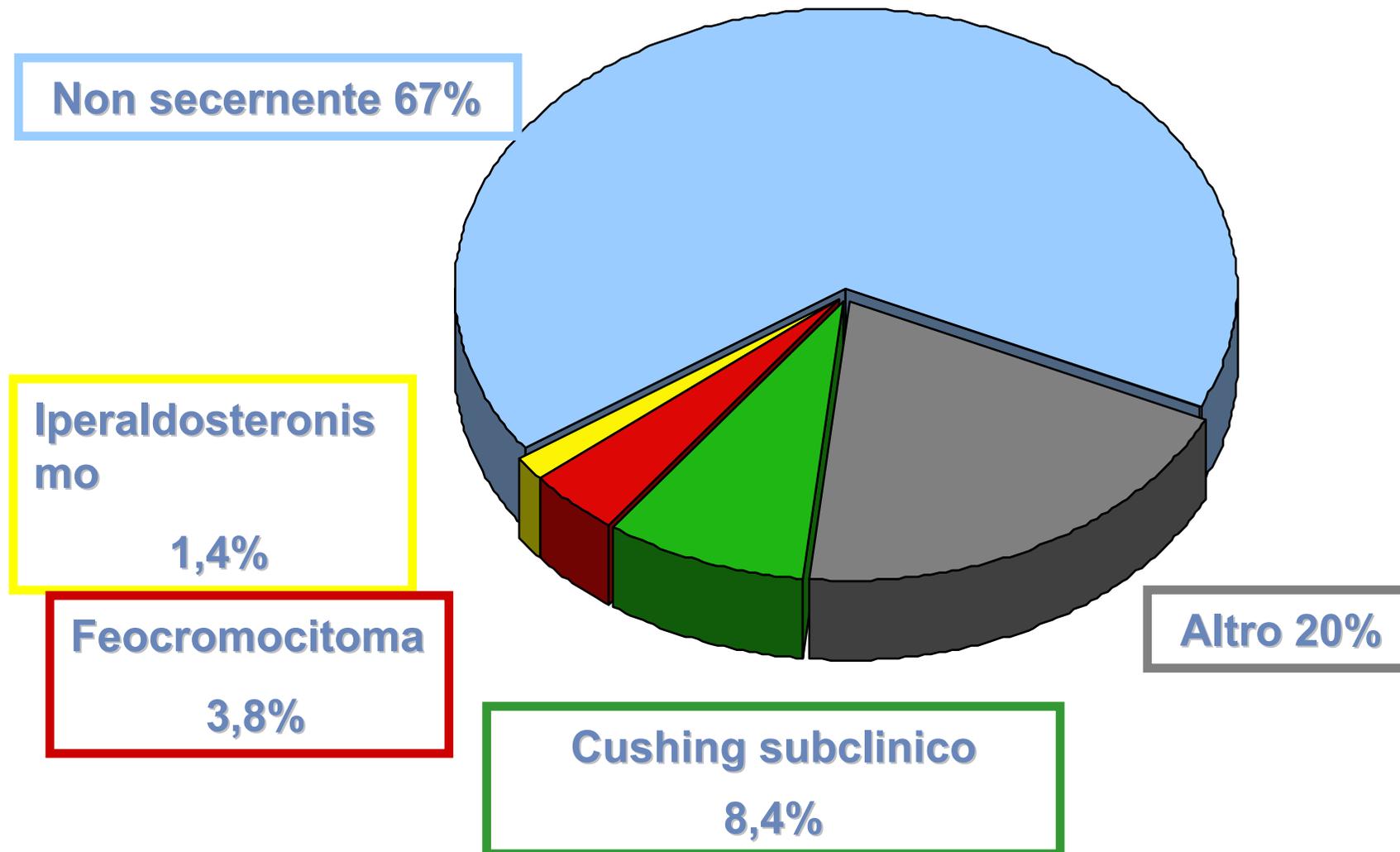
descritti fino ad ora 500 soggetti affetti:

- 43 % maschi
 - 57 % femmine
 - 160 casi indice
-
- ✓ 70 % appartiene a famiglie affette
 - ✓ 30 % comprende:
 - casi sporadici
 - carriers asintomatici
 - casi attribuibili ad altro gene.

SINDROME DI CUSHING: ETA' ALLA DIAGNOSI



Incidentaloma del surrene: diagnosi clinica in 1091 pazienti



I tests nella diagnosi differenziale di CS

Dex 8 mg Sens: 80% Spec: 67-79%

- Dickstein et al JCEM 1990*
- Aron et al JCEM 1997*

CRH test Sens: 70-93% Spec: 88-100%

- Livshitz et al Endocrinol Metab. 1999*
- Terzolo et al Clinical Endocrinology 2001*

DDAVP Test Sens: 84% Spec: 40%

- Isidori et al JCEM 2003*

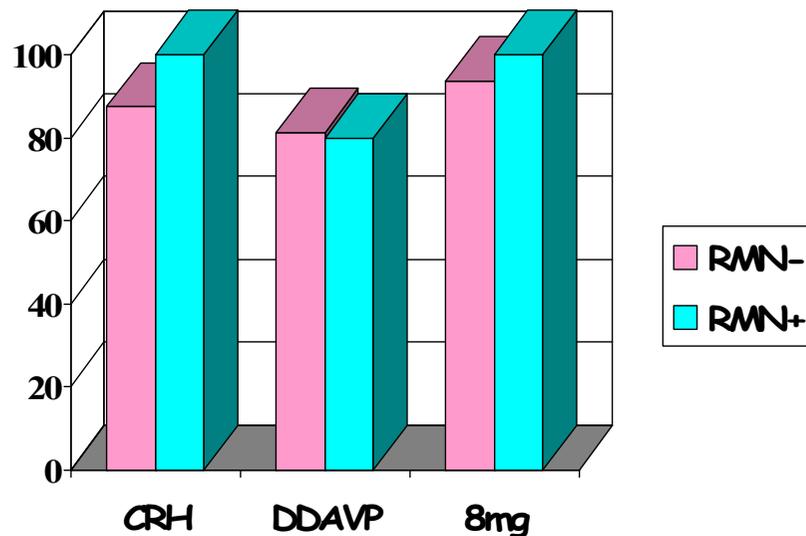
BIPSS Sens. & Spec: 94%

- Newell-Price et al Lancet 2000*

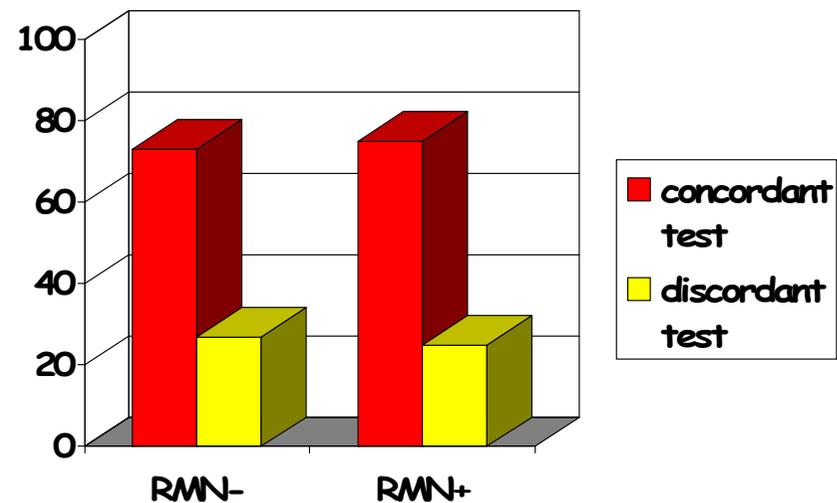
The usefulness of combined biochemical tests in the diagnosis of Cushing's disease with negative pituitary magnetic resonance imaging

R M Testa, N Albiger, G Occhi, F Sanguin, M Scanarini¹, S Berlucchi¹, M P Gardiman², C Carollo³, F Mantero and C Scaroni

% of positive tests in the group with pos vs neg MRI



% of pts with 3 positive concordant tests



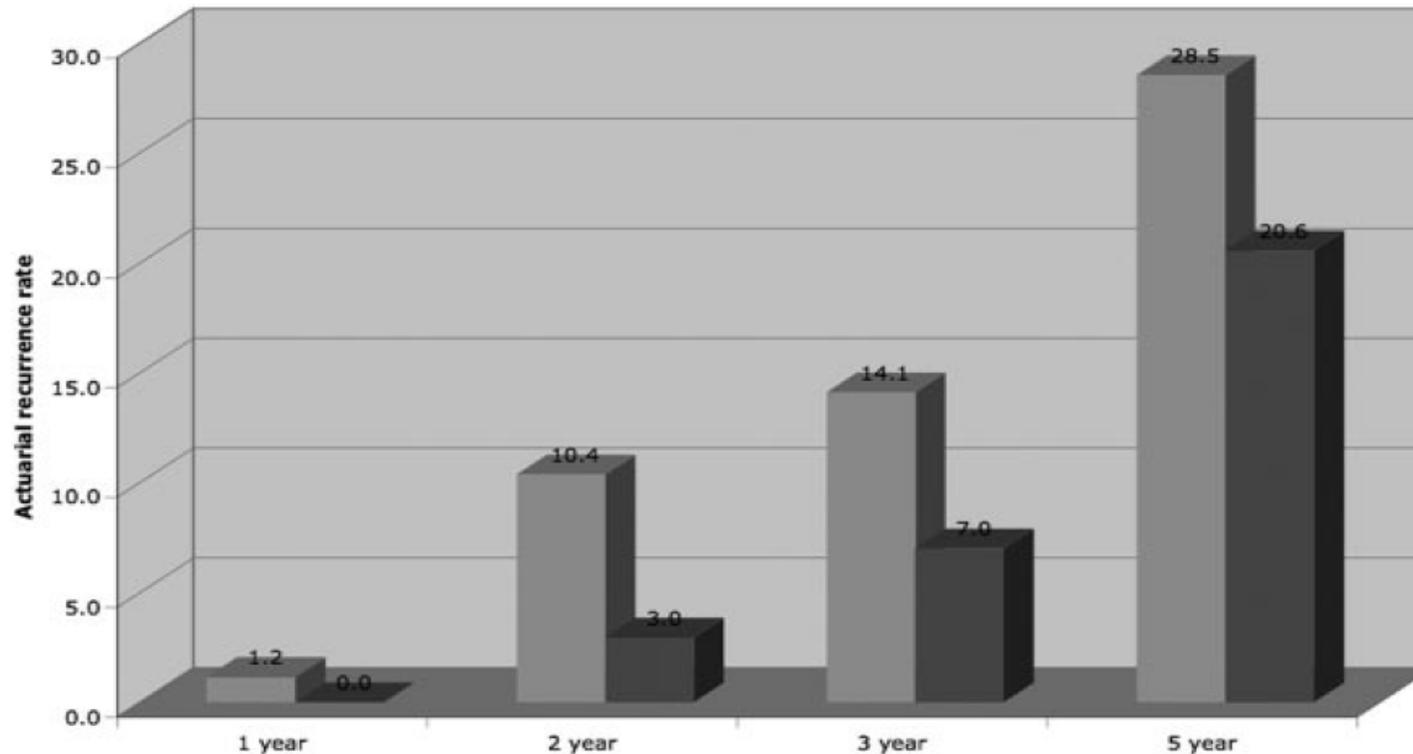
Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health

Ioannis Ilias, David J. Torpy, Karel Pacak, Nancy Mullen, Robert A. Wesley, and Lynnette K. Nieman

63 pazienti

- **Test 8 mg DEX:** 86% non sopprime CLU
90% non sopprime cortisolo pl
- **CRH test:** 91% non risposta di ACTH
92% non risposta di cortisolo pl
- **8 mg DEX+ CRH combinati :** 79% non risposta

Recidiva di Malattia di Cushing



Recidiva di Malattia di Cushing in pazienti con cortisolo post-chirurgia maggiore o minore di 2 µg/dL

The Role of Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling in the Diagnosis of Cushing's Syndrome

ANDREA UTZ

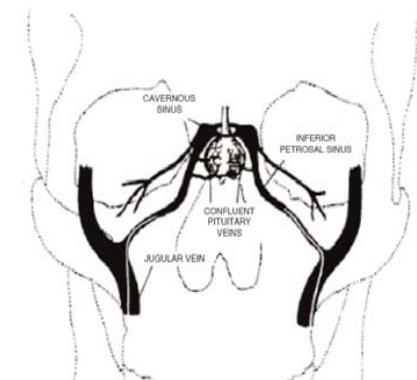
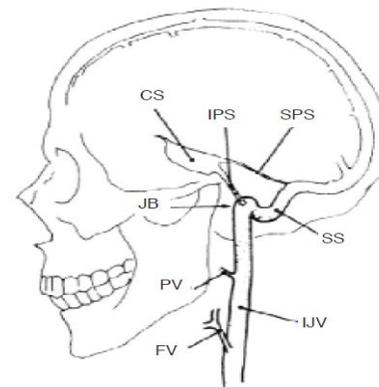
BEVERLY M.K. BILLER (Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/8:1329-1338)

Falsi Positivi

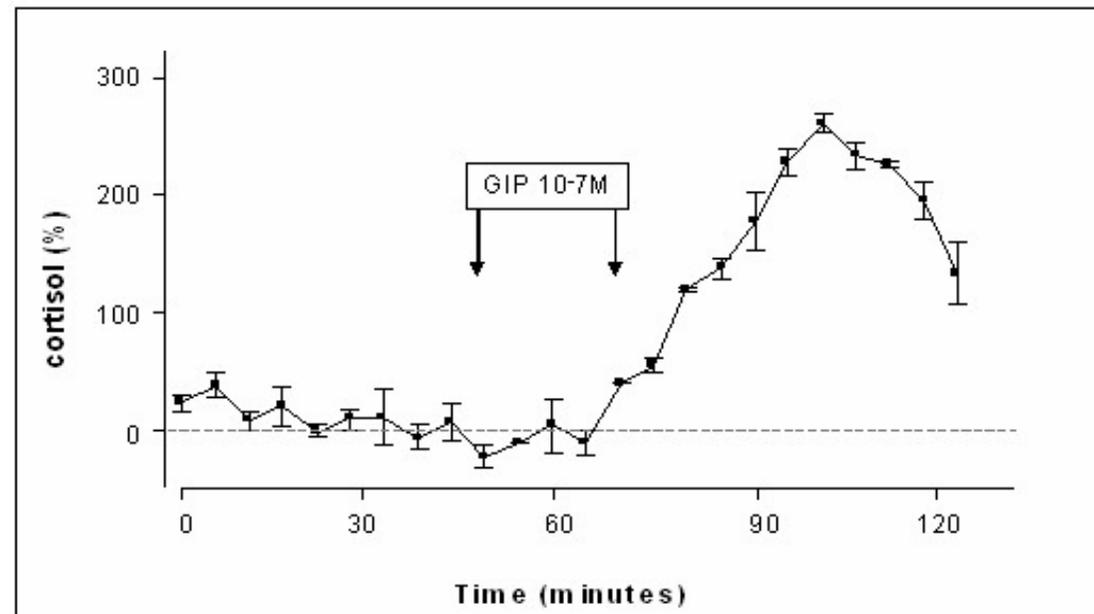
- Assenza di soppressione delle normali cellule corticotrope
- S Cushing ciclica
- Farmaci inibenti sintesi cortisolo
- Surrenectomia bilaterale
- iper-cortisolismo fittizio
- Pseudo-Cushing
- Cushing surrenalico con iper-cortisolismo "mild"
- Tumore secernente CRH ectopico

Falsi Negativi

- Drenaggio venoso ipofisario aberrante
- Errori di tecnica BIPPS (inabilità nell'incannulare seni petrosi o dislocazioni durante la procedura)

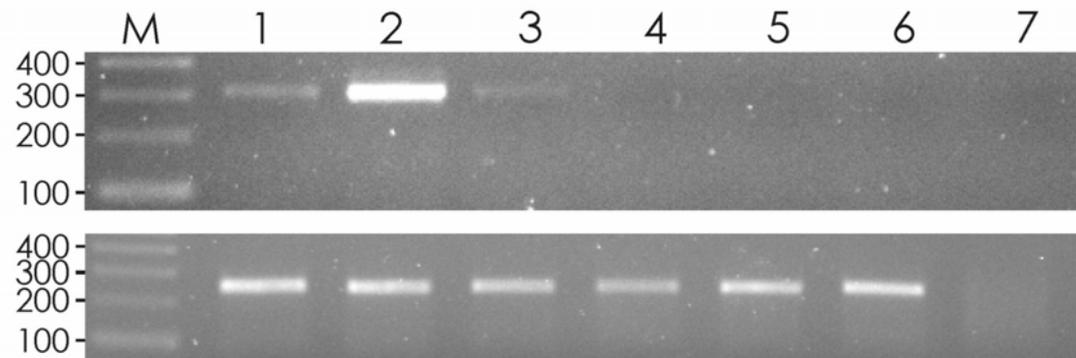


Effetto di un singolo pulse di GIP (10^{-7} M; 20 min) sulla produzione di cortisolo da tessuto tumorale perfuso



RT-PCR per GIP -R

- 1- pancreas
- 2- food -dependent AIMAH
- 3- tessuto peritumorale
- 4 e 5- AIMAH non food-dependent
- 6- normale surrene
- 7- controllo negativo



Effetti dei glucocorticoidi

*sistema
cardio-vascolare*

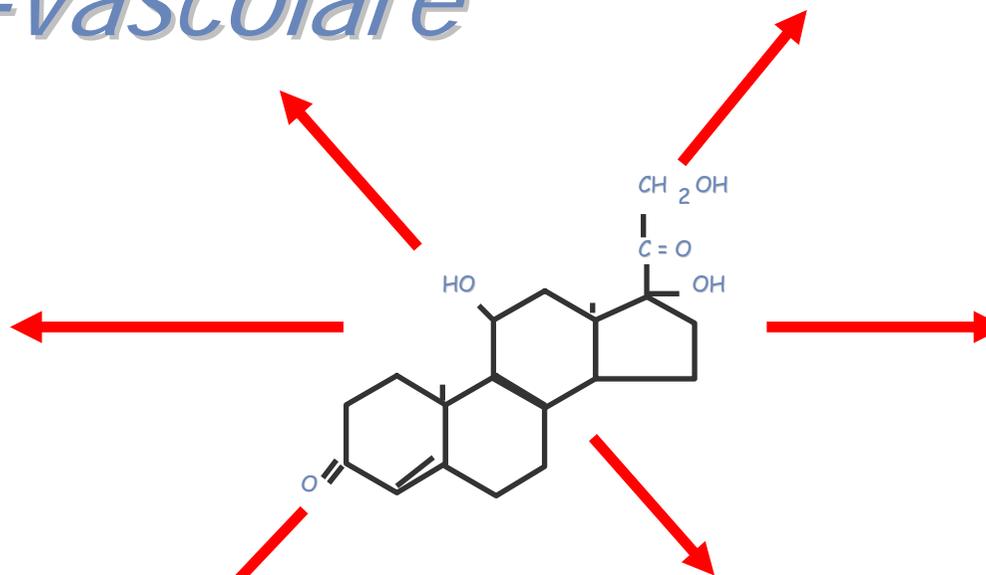
metabolismo

SNC

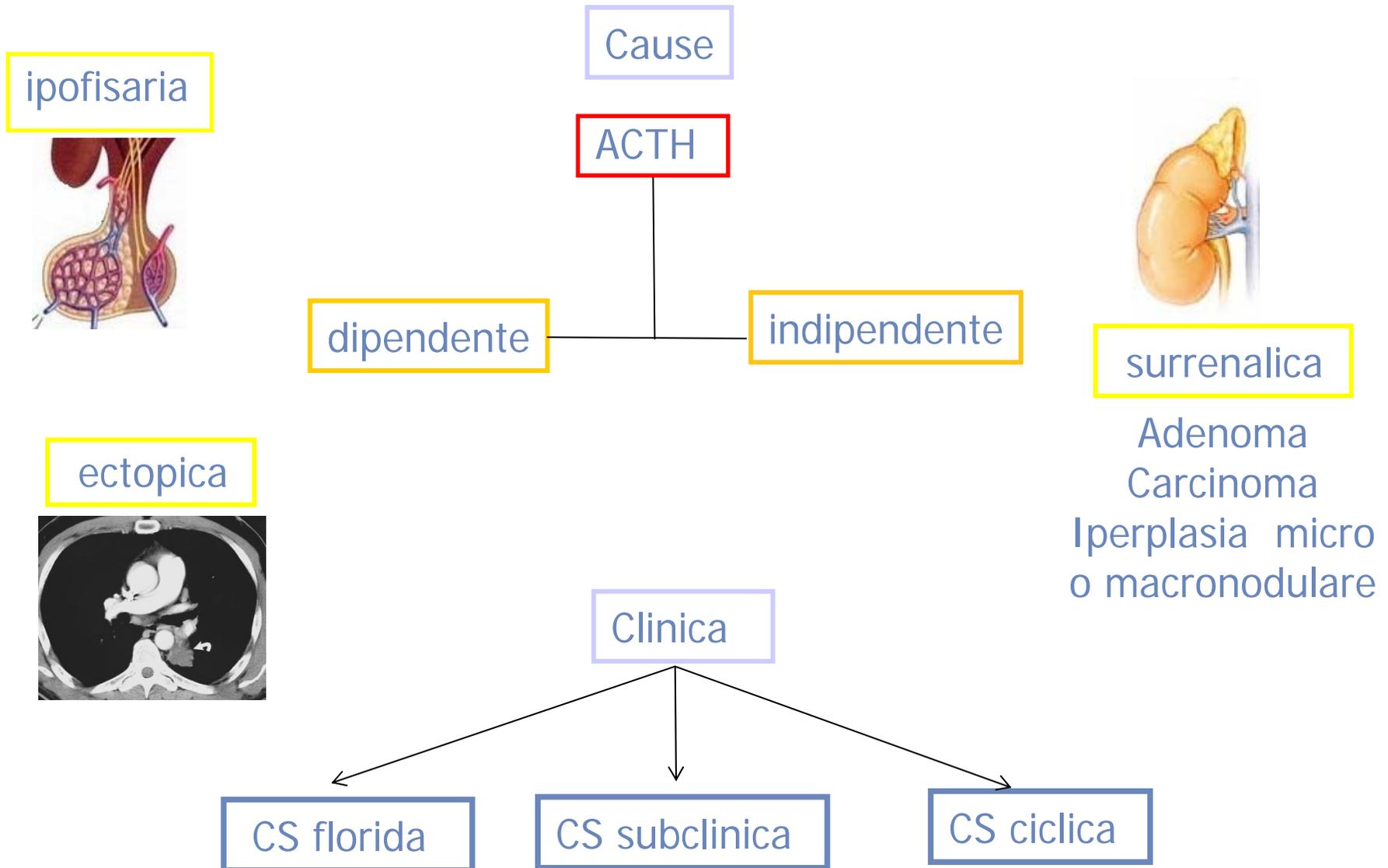
OSSO

*sistema
immunitario*

*connettivo e
tessuto adiposo*



Sindrome di Cushing

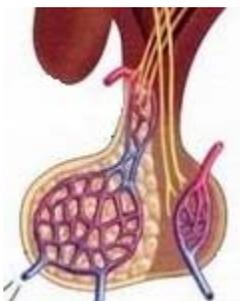


Sindrome di Cushing



ACTH indipendente (15-20%)

- 60% adenoma surrenalico
- 30% carcinoma surrenalico
- 10% iperplasia surrenalica



ACTH dipendente (80-85%)

- 80% adenoma ipofisario
- 20% produzione ectopica di ACTH