

INFORMAZIONI
PER IL PAZIENTE

LA SINDROME DI CUSHING E LA MALATTIA DI CUSHING

RISPOSTE ALLE TUE DOMANDE



Indice

Cosa sono la sindrome di Cushing e la malattia di Cushing?	1
Cosa causa la sindrome di Cushing e la malattia di Cushing?	2
Quali sono i sintomi della sindrome di Cushing?	3
Come viene diagnosticata la sindrome di Cushing?	4
Quali sono gli esami specifici per la diagnosi di sindrome di Cushing?	5
Cosa posso fare per imparare ad affrontare la sindrome di Cushing?	6
Quali sono le opzioni terapeutiche per la malattia di Cushing?	6
Come mi sentirò dopo il trattamento della sindrome di Cushing?	7
Domande frequenti sulla sindrome di Cushing	9
Glossario	11
Per ulteriori informazioni	

Cosa sono la sindrome di Cushing e la malattia di Cushing?

La sindrome di Cushing è una condizione rara che deriva da un eccesso di cortisolo nell'organismo. Il cortisolo è un ormone prodotto normalmente dalle ghiandole surrenali ed è fondamentale per la vita. Esso ci permette di rispondere alle situazioni di stress, ad esempio le malattie, ed ha effetti su quasi tutti i tessuti dell'organismo. Viene prodotto in picchi, più frequenti al mattino e molto ridotti di notte.

Quando troppo cortisolo è prodotto dall'organismo, siamo in presenza di una sindrome di Cushing, qualunque ne sia la causa. Alcuni pazienti sviluppano la sindrome di Cushing a causa di tumore delle ghiandole surrenali che produce un eccesso di cortisolo. Altri pazienti sviluppano la sindrome di Cushing perché producono un eccesso di ACTH, ormone che stimola le ghiandole surrenali a produrre cortisolo. Solo quando l'ACTH proviene dall'ipofisi la condizione viene definita malattia di Cushing.

La sindrome di Cushing è piuttosto rara. E' più frequente nelle donne e si manifesta tra i 20 e i 40 anni.

La sindrome di Cushing è causata da una eccessiva produzione di cortisolo.



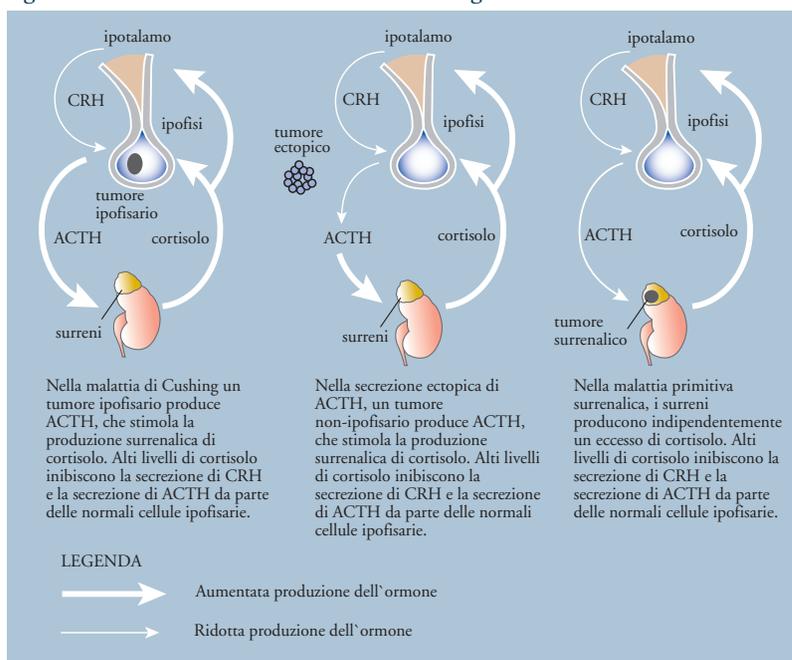
Cosa causa la sindrome di Cushing e la malattia di Cushing?

La sindrome di Cushing può essere causata da farmaci o da un tumore. A volte il tumore che produce cortisolo in eccesso si trova nella ghiandola surrenale. Altre volte la sindrome può anche essere causata da un tumore della ghiandola ipofisi (una piccola ghiandola alla base del cervello che produce ormoni che a turno regolano le altre ghiandole ormonali dell'organismo).

Alcuni tumori ipofisari producono un ormone chiamato adrenocorticotropina (ACTH) che stimola le ghiandole surrenali a produrre cortisolo in eccesso. Tumori secernenti ACTH possono originare anche in altre zone nell'organismo e vengono detti ectopici. La Figura 1 illustra le differenze tra queste tre situazioni.

E' importante notare che i tumori ipofisari non sono quasi mai maligni.

Figura 1: Le varie cause della sindrome di Cushing



Quali sono i sintomi della sindrome di Cushing?

I principali segni e sintomi sono mostrati nella Tabella 1. Non tutti i soggetti con questa condizione presentano gli stessi segni e sintomi. Alcuni soggetti hanno sintomatologia scarsa o lieve – per esempio solo un aumento di peso e irregolarità mestruali. Altri soggetti con una forma più severa possono manifestare quasi tutti i sintomi. Quelli più comuni negli adulti sono l'aumento di peso (specialmente al tronco, spesso non distribuito ugualmente nelle braccia e nelle gambe), pressione arteriosa elevata (ipertensione), e alterazioni nella memoria, nell'umore e nella concentrazione. Ulteriori problemi come la debolezza muscolare insorgono a causa della perdita di proteine nei tessuti del corpo.

Tabella 1. Segni e sintomi della Sindrome di Cushing.

RISCONTRI PIÙ COMUNI	RISCONTRI MENO COMUNI
Aumento di peso	Insonnia
Ipertensione	Infezioni ricorrenti
Memoria a breve termine	Pelle sottile e fragile
Irritabilità	Facilità alle ecchimosi della cute
Eccesso di peluria (nelle donne)	Depressione
Rossore al viso	Fragilità ossea
Eccesso di grasso attorno al collo	Acne
Faccia rotonda	Calvizie (nei maschi)
Affaticamento	Debolezza dei muscoli dell'anca e della spalla.
Difficoltà a concentrarsi	Gonfiore ai piedi/mani.
Irregolarità mestruali	Diabete

Come viene diagnosticata la sindrome di Cushing?

Poiché non tutti i soggetti con sindrome di Cushing hanno gli stessi segni e sintomi, e poiché molti riscontri della sindrome di Cushing, come l'aumento di peso e la pressione arteriosa elevata, sono comuni nella popolazione generale, può essere difficile diagnosticare la sindrome di Cushing solo sulla base dei sintomi. Pertanto i medici usano test di laboratorio per effettuare diagnosi di sindrome e, successivamente identificare una eventuale malattia di Cushing.

Questi test determinano se troppo cortisolo è prodotto spontaneamente, o se il normale sistema di controllo degli ormoni non sta funzionando correttamente.

I test più comunemente usati misurano la quantità di cortisolo nella saliva o nelle urine. E' anche possibile controllare se il cortisolo rimane elevato somministrando desametasone che riproduce l'effetto del cortisolo. Questo viene chiamato test di soppressione al desametasone. Se l'organismo sta correttamente regolando la produzione di cortisolo i livelli diminuiscono, cosa che non accade in chi ha la sindrome di Cushing.

Questi test non sempre sono in grado di diagnosticare con certezza la sindrome di Cushing perché altre patologie o problemi possono causare cortisolo in eccesso o un anomalo controllo della produzione di cortisolo. Queste condizioni che mimano la sindrome di Cushing sono chiamati stati di "Pseudo-Cushing" – ed includono le condizioni mostrate nella Tabella 2. A causa della somiglianza dei sintomi e dei test di laboratorio nella sindrome di Cushing e negli stati di Pseudo-Cushing, è possibile che i medici debbano fare una serie di esami e trattare gli stati di Pseudo-Cushing – come la depressione – per vedere se i livelli elevati di cortisolo tornano nella norma durante il trattamento. Se questo non accade, è verosimile che il soggetto abbia una vera sindrome di Cushing.

Tabella 2. Stati di Pseudo-Cushing

Esercizio fisico intenso	Apnea nel sonno	Disturbi psichiatrici
Gravidanza	Dolore	Stress
Diabete non controllato	Abuso di Alcol	Obesità grave

Quali sono gli esami specifici per la diagnosi di sindrome di Cushing?

I pazienti con sindrome di Cushing di origine surrenalica hanno bassi livelli di ACTH nel sangue mentre pazienti con sindrome di Cushing da altra causa hanno livelli normali o elevati. E' possibile diagnosticare un eccesso di ACTH misurandone i livelli nel sangue.

Il test migliore per distinguere un tumore secernente ACTH nell'ipofisi da uno situato in un'altra zona dell'organismo è una procedura chiamata cateterismo dei seni petrosi inferiori o IPSS. Esso prevede l'inserimento di cateteri nelle vene destra e sinistra della regione inguinale (o del collo) per raggiungere le vene vicino all'ipofisi. Un prelievo di sangue viene effettuato da queste sedi e da una vena periferica (braccio).

Durante la procedura viene iniettato un farmaco che aumenta i livelli di ACTH. Confrontando i livelli di ACTH presenti nelle vicinanze della ghiandola ipofisi in risposta al farmaco con quelli presenti in altre parti dell'organismo è possibile fare la diagnosi.

Altri esami vengono usati per la diagnosi di sindrome di Cushing: il test di soppressione al desametasone e test di simulazione con l'ormone rilasciante la corticotropina (CRH). Questi test tuttavia non sono affidabili come il cateterismo (IPSS) nel differenziare le cause. I medici di solito richiedono test multipli per confermare i risultati.

E' anche possibile visualizzare l'ipofisi con una procedura chiamata Risonanza Magnetica (RM). Essa prevede la somministrazione di un mezzo di contrasto per facilitare la visualizzazione del tumore nell'immagine della RM. Se la RM mostra chiaramente un tumore di una certa dimensione e il test al CRH e al desametasone sono entrambi compatibili con il Cushing, può non essere necessario ricorrere al cateterismo.

Esiste però una percentuale (fino al 10%) della popolazione sana che mostra un'area anomala nell'ipofisi compatibile con un tumore. Pertanto, la presenza di una anomalia singola non è diagnostica di sindrome di Cushing. Inoltre, nel 50% circa dei pazienti con malattia di Cushing, il tumore è troppo piccolo per essere rilevato. Così l'assenza di un tumore alla RM non esclude necessariamente la malattia di Cushing.

Cosa posso fare per imparare ad affrontare la sindrome di Cushing?

- *Ponete attenzione alla vostro stato di salute generale, all'alimentazione, all'esercizio fisico regolare. Poiché le ossa sono indebolite, evitare però l'esercizio con sforzo elevato gli sport che possono comportare cadute, per ridurre il rischio di fratture.*
- *Chiedete al vostro medico se state assumendo calcio e vitamina D in dosi sufficienti nella dieta. Questo può aiutarvi a rafforzare le ossa.*
- *Smettete di fumare. Questo riduce la probabilità di avere problemi all'intervento chirurgico.*
- *Evitate gli eccessi di alcol.*
- *Assicuratevi di seguire il ciclo completo dei farmaci che il vostro medico vi ha prescritto.*
- *Rivolgetevi al vostro medico in caso di aggravamento dei sintomi.*
- *Dopo la chirurgia all'ipofisi, se vi sentite deboli o manifestate sintomi simil-influenzali, contattate il vostro medico.*

Quali sono le opzioni terapeutiche per la malattia di Cushing?

Gli unici trattamenti efficaci per la sindrome di Cushing sono l'asportazione del tumore, la riduzione della sua capacità di produrre ACTH, o l'asportazione delle ghiandole surrenali. Ci sono altri approcci complementari che possono essere usati per trattare alcuni dei sintomi. Per esempio il diabete, la depressione e l'ipertensione arteriosa sono trattati con le terapie abituali. I medici possono prescrivere anche un'integrazione di calcio e vitamina D, o altre terapie per prevenire l'assottigliamento dell'osso.

La rimozione del tumore ipofisario è il modo migliore per trattare la malattia di Cushing. Ciò è raccomandato in coloro che hanno un tumore che non si estende al di fuori dell'area ipofisaria e che sono in buone condizioni per sottoporsi all'anestesia.

L'intervento è effettuato di solito passando per naso o il labbro superiore e attraverso il seno sfenoidale per raggiungere il tumore. Questa è la cosiddetta chirurgia trans-sfenoidale ed evita di dover raggiungere l'ipofisi passando per la volta del cranio. Questa è la via meno traumatica per il paziente e permette un più rapido recupero.

Un medico può stabilire se un eccesso di ACTH sia la causa della sindrome di Cushing misurandone i livelli nel sangue



La rimozione del tumore lascia il resto della ghiandola ipofisaria intatto così che alla fine funzionerà normalmente. La percentuale di successo è del 70-90% quando l'intervento è eseguito da un chirurgo esperto. La percentuale di successi riflette l'esperienza del chirurgo che esegue l'intervento. Il tumore può tuttavia recidivare nel 15% dei pazienti, probabilmente a causa dell'incompleta rimozione del tumore all'intervento iniziale.

Altre opzioni di trattamento includono l'irradiazione dell'intera ghiandola o la radioterapia diretta sul bersaglio (chiamata radiocirurgia), quando il tumore è visibile in RM. Questo può essere usato come trattamento unico oppure nel caso in cui la chirurgia ipofisaria non abbia avuto completo successo. Queste metodiche possono richiedere fino a 10 anni per avere un effetto completo. Nel frattempo i pazienti devono assumere farmaci per ridurre la produzione surrenalica di cortisolo. Un importante effetto collaterale della radioterapia è che può colpire le altre cellule ipofisarie che producono ormoni differenti.

Come conseguenza, fino al 50% dei pazienti ha la necessità di assumere una terapia sostitutiva ormonale entro dieci anni dal trattamento.

L'asportazione di entrambe le ghiandole surrenali elimina la capacità dell'organismo di produrre cortisolo. Poiché gli ormoni surrenali sono indispensabili per la vita, i pazienti dovranno assumere un farmaco simile al cortisolo ed all'ormone aldosterone, che controlla l'equilibrio dei sali minerali e dell'acqua, tutti i giorni per il resto della loro vita.

Un endocrinologo esperto di ipofisi e di neuro-endocrinologia può decidere la migliore strategia di trattamento.

Sebbene alcuni farmaci siano in sperimentazione in studi clinici, al momento le terapie disponibili per abbassare i livelli di cortisolo, quando dati da soli, non sono altrettanto efficaci come i trattamenti a lungo termine. Queste medicine sono spesso usate in associazione con la radioterapia.

Come mi sentirò dopo il trattamento della sindrome di Cushing?

La maggior parte delle persone cominciano a sentirsi meglio dopo l'intervento e la permanenza in ospedale può essere breve in assenza di complicazioni.

Un periodo di tempo più o meno lungo può essere richiesto per un ritorno completo alla normalità, per perdere peso, per riprendere forza, e per migliorare la depressione e la carenza di memoria. E' importante ricordare che gli alti livelli di cortisolo possono causare nausea, vomito, diarrea, dolori, e sintomi simil-influenzali. Questi riscontri sono comuni nei primi giorni o settimane successive alla chirurgia man mano che l'organismo si abitua ai ridotti livelli di cortisolo. I medici somministrano farmaci analoghi al cortisolo sia nel corso del recupero delle ghiandola ipofisaria e surrenali che a recupero completo. A tal fine si usano comunemente l'idrocortisone e il prednisone.

I medici controllano la ripresa della funzione dell'ipofisi e dei surreni misurando i valori di cortisolo al mattino, o saggiando la capacità del surrene a secernere cortisolo in risposta all'iniezione di un farmaco simile all'ACTH.

L'organismo non può aumentare la produzione di cortisolo in risposta agli stress – per esempio una malattia – finché la ripresa dell'ipofisi e le ghiandole surrenaliche non sia avvenuta. Per tale motivo le persone che si hanno l'influenza, la febbre o la nausea potrebbero dover raddoppiare la dose di cortisonici da assumere per via orale quando si ammalano. L'aumento del dosaggio dovrebbe comunque durare per 1-3 giorni. Può accadere che alcune persone manifestino vomito o diarrea gravi che impedisce l'assorbimento di glucocorticoidi per via orale. In questa situazione può essere necessario ricevere iniezioni di desametasone o di un altro cortisonico, e richiedere assistenza medica d'urgenza. E' consigliabile indossare un braccialetto MedicAlert fino alla fine della terapia sostitutiva con cortisonici.

Un medico dovrebbe valutare la necessità di un aumento prolungato della dose di idrocortisone, e un regime di diminuzione graduale può rendersi necessario per tornare alla dose quotidiana richiesta.

I soggetti che hanno subito l'asportazione delle ghiandole surrenaliche dovranno continuare ad assumere glucocorticoidi (come il cortisone) e l'ormone mineralcorticoide fludrocortisone (nome commerciale Florinef) per il resto della vita. Può essere eseguita una RM sellare se esiste il dubbio di un ingrandimento dell'ipofisi. I soggetti ai quali sono stati asportati i surreni possono avere gli stessi sintomi descritti per la chirurgia ipofisaria, e dovrebbero assumere glucocorticoidi durante una malattia come già descritto ed indossare un braccialetto MedicAlert.

E' importante notare che, se assumete una terapia sostitutiva di cortisolo, in alcune occasioni può essere necessario un aumento della dose. Queste comprendono gli interventi chirurgici – legati o meno alla sindrome di Cushing – procedure dentistiche, etc. Consultate il vostro endocrinologo per assicurarvi di conoscere quali sono le situazioni a cui fare attenzione e i comportamenti da adottare.

Domande frequenti sulla sindrome di Cushing

1. Il mio medico mi ha detto che potrei avere la sindrome di Cushing e mi ha consigliato di consultare un endocrinologo. Perché?

Un endocrinologo è un medico specializzato in disturbi ormonali. La sindrome e la malattia di Cushing sono abbastanza rare e spesso complesse e i migliori risultati si ottengono quando queste sono trattate da uno specialista endocrinologo, spesso in collaborazione con un neurochirurgo.

2. Mi hanno detto che dovrò subire un intervento di chirurgia ipofisaria. Questo cosa comporta?

Il metodo più usato per asportare un tumore ipofisario è l'approccio trans sfenoidale. Ciò comporta l'accesso alla ipofisi tramite un'incisione all'interno del naso o sopra i denti, e raggiungendo la ghiandola ipofisaria attraverso il seno sfenoidale. Usando un endoscopio o un microscopio, il chirurgo esplorerà l'ipofisi, troverà il tumore e se tutto va bene e lo rimuoverà.

3. Quali sono i rischi della chirurgia?

Poiché questi tumori sono molto piccoli, può essere difficile trovarli, e la ghiandola può essere danneggiata durante la procedura. Se questo avviene (nel 10 – 20% dei casi) altre funzioni ormonali possono essere compromesse. Poiché l'ipofisi controlla la produzione di ormoni tiroidei, di estrogeni nelle donne, testosterone negli uomini e di ormone della crescita – in aggiunta all'ACTH – può essere necessaria una terapia sostitutiva di questi ormoni. Inoltre, se viene danneggiata la parte posteriore della ghiandola, vi può essere una perdita dell'ormone anti-diuretico. Questo ormone è responsabile del riassorbimento di acqua dai reni e senza di esso i pazienti urinano frequentemente e in grande quantità ("diabete insipido"), arrivando alla disidratazione. Questo ormone può essere sostituito da una dose quotidiana di spray nasale o da una pillola. Queste funzioni ormonali dell'ipofisi possono essere rimpiazzate dai farmaci.

4. Ci sono altri rischi associati alla chirurgia?

Poiché la ghiandola ipofisi è circondata da i nervi ottici e dalle arterie carotidi, c'è un piccolo rischio che queste strutture possano essere danneggiate (meno dell'1%). Se questo dovesse comunque succedere, il paziente potrebbe avere una perdita del campo visivo o un ictus. L'ipofisi è separata dal liquido spinale da una sottile membrana. Se questa membrana viene danneggiata durante la chirurgia si può avere una fuoriuscita di liquido. Se questa perdita si verifica e non viene rilevata può conseguire una infezione seria, la meningite. La maggior parte dei chirurghi asportano un piccolo pezzo di grasso dalla parete addominale e lo usa come tappo per prevenire questa fuoriuscita. Il rischio che ciò accada è dell'1% circa. Poiché l'ipofisi è coinvolta nell'equilibrio idrosalino, anche questo può essere interessato transitoriamente dalla chirurgia, e il vostro endocrinologo monitorerà i vostri livelli di sodio per alcune settimane dopo l'intervento. Tutti questi rischi sono ridotti al minimo nelle mani di un chirurgo con esperienza.

5. Come mi sentirò dopo l'intervento?

Gli effetti diretti della chirurgia includono congestione nasale e possibile cefalea. Queste sintomi si risolvono dopo 1 -2 settimane. Se l'operazione ha successo, i livelli di cortisolo diminuiranno drasticamente. I pazienti potrebbero manifestare sintomi da carenza di cortisolo, che possono comprendere fatica profonda, e ciò può durare per settimane o mesi dopo l'intervento. Se l'intervento ha successo il paziente dovrà assumere cortisolo sostitutivo finché l'ipofisi rimanente non riprenderà a funzionare normalmente.

6. Come saprò se l'intervento ha avuto successo?

Il vostro endocrinologo controllerà il cortisolo nelle urine e nel sangue pochi giorni dopo l'operazione. Di solito la riuscita può essere determinata entro pochi giorni dall'operazione.

7. Mi sentirò meglio?

Quasi tutti i sintomi della malattia di Cushing sono reversibili. Quando i livelli di cortisolo scendono, l'obesità migliora e l'appetito si normalizza. I muscoli e le ossa diventano più forti. Il diabete e l'ipertensione migliorano.

8. Cosa accade se il trattamento non ha successo?

Ci sono numerose possibilità se l'iniziale intervento trans sfenoidale non ha successo. In certi casi un secondo intervento è raccomandato se non viene trovato un tumore durante la prima operazione. In alternativa la radioterapia dell'ipofisi può essere presa in considerazione. E' richiesto un controllo medico dei livelli di cortisolo nell'attesa dei benefici dell'irradiazione. Infine è possibile asportare le ghiandole surrenaliche stesse. Questo arresta completamente la produzione di cortisolo dall'organismo, sebbene il tumore ipofisario in sé resti senza trattamento. La scelta tra queste opzioni richiede un'attenta discussione tra il paziente, l'endocrinologo e il chirurgo.

Glossario

<i>ACTH</i>	Ormone adrenocorticotropo. Prodotto dall'ipofisi, raggiunge le ghiandole surrenali attraverso il sangue per stimolarle a produrre cortisolo.
<i>Ghiandole Surrenali</i>	Ghiandole situate sopra i due reni che producono vari ormoni essenziali come il cortisolo e l'aldosterone.
<i>Surrenectomia</i>	Asportazione chirurgica delle ghiandole surrenali.
<i>Cortisolo</i>	Uno degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali. Particolarmente importante durante gli stress e le malattie.
<i>CRH</i>	Ormone rilasciante la corticotropina prodotto normalmente dall'ipotalamo per stimolare la produzione di ACTH. In forma sintetica, è usato per la diagnosi di sindrome di Cushing su base ipofisaria.
<i>Malattia di Cushing</i>	Sindrome di Cushing causata da un tumore dell'ipofisi.
<i>Sindrome di Cushing</i>	Causata dalla iper-produzione di cortisolo indipendentemente dalla causa.
<i>ACTH ectopico</i>	Produzione di ACTH in una sede diversa dall'ipofisi.
<i>Endocrinologo</i>	Medico specializzato nel trattare malattie ormonali.
<i>Florinef</i>	Farmaco che controlla l'equilibrio idrosalino.
<i>Idrocortisone</i>	Forma farmaceutica del cortisolo somministrato in compresse o per iniezione.
<i>Scansione RM</i>	Immagine di Risonanza magnetica – una tecnica radiologica che produce una immagine chiara usata per determinare la posizione e le dimensioni del tumore.

Glossario

<i>Radiochirurgia</i>	Radiazione precisamente indirizzata tramite RM per centrare il tumore
<i>Radioterapia</i>	Terapia radiologica, di solito usata dopo la chirurgia, per prevenire la ricrescita del tumore. La radioterapia ha un effetto prolungato nel tempo e può causare la riduzione di alcuni ormoni ipofisari col tempo, richiedendo perciò una loro integrazione.
<i>Chirurgia trans sfenoidale</i>	Chirurgia che prevede l'accesso all'ipofisi attraverso il naso o il labbro superiore e il seno sfenoidale, evitando così il passaggio per la parte superiore del cranio.

Per ulteriori informazioni

The Pituitary Society, VA Medical Center, 423 East 23rd Street, Rm 16048aw,
New York, NY 10010, USA.

Tel: (212) 951 7035. Fax: (212) 951 7050.
www.pituitarysociety.org



Scritto da Lynnette Nieman, M.D. and Brooke Swearingen, M.D.
per conto della Pituitary Society.
Editore della serie David L. Kleinberg, M.D.
Traduzione dall'inglese di Annamaria Colao, Monica De Leo,
Rosario Pivonello

Written, produced
and published by
BioScientifica 