Altogether
to Beat
Cushing's
Syndrome

ABC

VIAGGIO ALLA
(RI)SCOPERTA
DELLA SINDROME
DI CUSHING

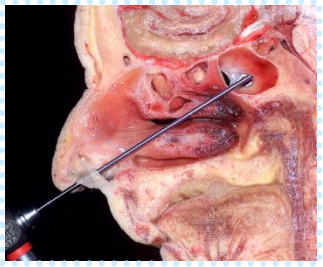
Capri \ 15-18 maggio 2013
Certosa di San Giacomo
Hotel della Piccola Marina

# La Sindrome di Nelson
# -
# 15 maggio 2013


Carla Scaroni

U.O. Endocrinologia
Dipartimento di Medicina
Università di Padova

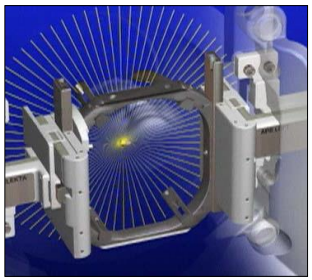
# Treatment of ACTH-dependent Cushing –syndrome: a consensus statement



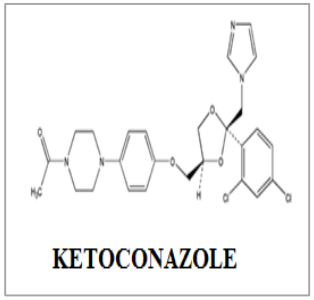
- **PRIMA LINEA :**
- **Terapia neurochirurgica → Adenomectomia TNS**

  Successo nel 60-80% dei micro-, 40-50% dei macro-adenomi

  Recidiva fino al 20-25% dei casi di chirurgia efficace



- **SECONDA LINEA:**
  - **Seconda neurochirurgia**
  - **Terapia radiante**
  - **Bisurrenectomia**
  - **Terapia medica**




**Biller, JCEM 2008**

# Indicazioni alla bisurrenectomia

✓Bassa probabilità di successo di reintervento all'ipofisi (adenomi non asportabili, precedente fallimento es per adenoma non visibile)

✓Controindicazioni alla terapia medica ( inefficacia, intolleranza, desiderio di gravidanza)

✓ Gravità del quadro clinico tale da mettere in pericolo la vita del paziente

→**Trattamento definitivo della M. Cushing refrattaria, con immediato controllo dell'ipercorticismo.**

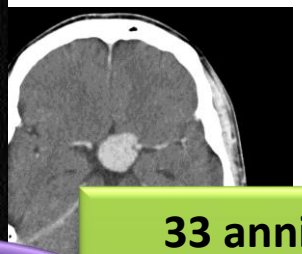
**Tuttavia:**

- necessità di terapia sostitutiva glico- e mineral-corticoide a vita
- **rischio di S. Nelson**

# G.P., 48 anni maschio

**20 anni M. Cushing da microadenoma TNSF:** remissione

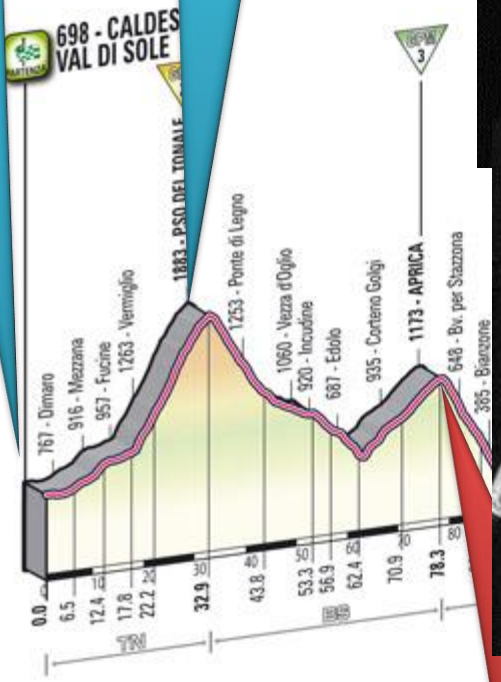
**24 anni** recidiva
**2° NCH TNSF**: persistenza



*2010: CHE FACCIAMO????*

**33 anni**
cabergolina + octreotide LAR

**Pasireotide LAR da 40 mesi: stop crescita**




**40 anni 3° NCH con craniotomia**
Progressione con grave deficit visivo

**31 anni**
**Radioterapia**
convenzionale ma progressione

**26 anni**

**Bisurrenectomia**

**28 anni**

**s. Nelson** in progressione

# ACTH-Producing Tumor of the Pituitary Gland

Don H. Nelson, M.D.[†], J. W. Meakin, M.D.[‡], James B. Dealy, Jr., M.D.[§], Donald D. Matson, M.D.[¶], Kendall Emerson, Jr., M.D.[‖], and George W. Thorn, M.D.[**]

N Engl J Med 1958; 259:161-164 | July 24, 1958 | DOI: 10.1056/NEJM195807242590403

Nel 1958 dosaggi RIA, CRH, RMN e chirurgia TNSF non erano conosciuti!

**Rx e**

**prima**

**Elevati livelli di ACTH misurati mediante bioassay in cani ipofisectomizati**

1. Come si diagnostica la S. di Nelson?
2. Quali fattori predicono lo sviluppo della S. di Nelson e ne influenzano la progressione?
3. Qual è l'eziopatogenesi della S. di Nelson?
4. Quali sono le caratteristiche anatomopatologiche dei corticotropinomi nella S. di Nelson?
5. Quali sono le complicanze della S. di Nelson?
6. Quale dovrebbe essere la gestione dei pazienti con S. di Nelson?

**Prevalenza: 23-47%**

**Tempo fra bisurrenectomia e diagnosi SN: 0.5–24 aa**

**Table 1** A summary of the main case series for Nelson's syndrome, demonstrating the heterogeneity of clinical and pathological features, and the diagnostic criteria used.

| Case study | Patients (*n*) | Follow-up (years) | Nelson's syndrome (%) | Tumour growth (%) | Plasma ACTH level (ng/l) | NF (%) | SH (%) | Diagnostic criteria for Nelson's syndrome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (4) | 32 (children) | 1–5.5 | 25 | 25 | NR | 6 (VFDs) | 56 | CD treated with TBA; hyperpigmentation; Sella turcica enlargement |
| (20) | 50 | 1–22 (12) | 28 | 24 | 450–8000 RI assay | 12 (VFDs) | 28 | CD treated with TBA; hyperpigmentation; radiological evidence of pituitary tumour or VFDs |
| (13) | 38 | 1–20 (10) | 29 | 29 | >240 RI assay | 5 (VFDs) | 84 | CD treated with TBA; pituitary enlargement; hyperpigmentation; increased plasma ACTH |
| (38) | 16 | NR | 25 | 25 | NR | NR | 63 | CD treated with TBA; hyperpigmentation |
| (30) | 30 | 2–14 | 47 | 47 | >900[†] | 3 (VFDs) | 57 | CD treated with TBA; pituitary enlargement; raised plasma ACTH; hyperpigmentation |
| (3) | 44 | Mean: 11 | 23 | 9 | 500–3000 | NR | 34 | CD treated with TBA; radiological evidence of nonexpanding pituitary microadenoma; visual field defects; raised plasma ACTH; hyperpigmentation |
| (31) | 39 | 1 | 28 | 13 | 220–3900 (1163) | NR | 28 | CD treated with TBA; enlargement of previous pituitary tumour or development of a new tumour; raised plasma ACTH; hyperpigmentation |
| (15) | 53 | 11 (4.6) | 32 | 32 | 133–3840 (1269) IR assay | 2 | NR | CD treated with TBA; enlargement of previous pituitary tumour or development of a new tumour; raised plasma ACTH |

VFD, visual field defect; NR, not recorded; CD, Cushing's disease; TBA, total bilateral adrenalectomy; NF, Neuro-ophthalmic feature; SH, skin hyperpigmented; RI, radioimmuno assay; IR, immuno radiometric assay. Figures in parentheses are mean values.
[†]RI assay before 1991 and IR assay after 1991.

*Barber et al. EJE, 2010*

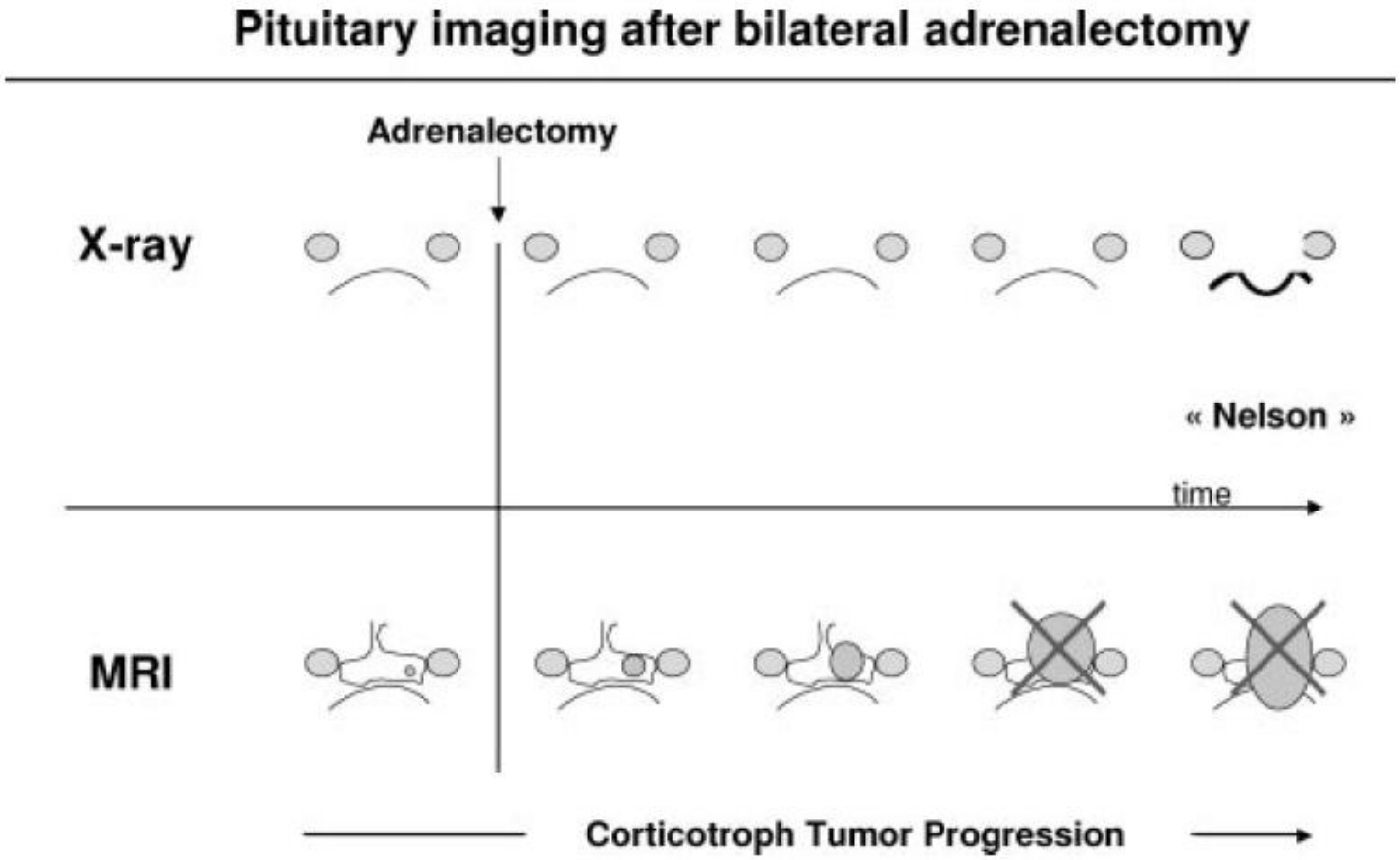
# DEFINIZIONE di SINDROME di NELSON (SN)

non esiste tuttora un consenso sui criteri diagnostici

**Criteri variabilmente utilizzati**:

- Pazienti sottoposti a bisurrenectomia per malattia di Cushing
- Nuova evidenza di tumore ipofisario o progressione del tumore dopo bisurrenectomia
- "Elevati" livelli di ACTH (variabile sensibilità tra i metodi, no cut-off definito) o aumento progressivo di ACTH post bisurrenectomia
- Presenza di iperpigmentazione
- Complicanze da massa ipofisaria

# Che dire della RMN ?




Confronto tra il moderno approccio e il concetto originario di S. di Nelson.
La RMN può rilevare precocemente la progressione del tumore corticotropo *prima* della comparsa della S. di Nelson, che è diagnosticata molto più tardivamente

# Inter- and intra-observer variability in detection and progression assessment with MRI of microadenoma in Cushing's disease patients followed up after bilateral adrenalectomy

Hélène Bahurel-Barrera · Guillaume Assie · Stéphane Silvera · Xavier Bertagna · Joël Coste · Paul Legmann

La riproducibilità nella interpretazione della RMN ipofisaria è associata alla esperienza del radiologo

Non vi è un unico criterio migliore per la diagnosi di microadenoma:
- presenza di adenoma incerto in 13% dei casi
- nessun altro criterio qualitativo prevale sugli altri: deviazione del peduncolo, convessità del diaframma , asimmetria del pavimento sellare, coinvolgimento del seno

La diagnosi di progressione di un adenoma è più difficile di quella di presenza per quanto riguarda i criteri qualitativi e quantitativi (height, width, dept)

*Pituitary, 2008*

# IPERPIGMENTAZIONE

Utille segno clinico di S. di Nelson.

Tuttavia la sua inclusione tra i criteri diagnostici pone dei problemi:

1- non c'è evidenza di una stretta correlazione tra i livelli di ACTH e l'intensità dell'iperpigmentazione cutanea

2- in alcuni casi iperpigmentazione  solo in presenza di livelli di ACTH estremamente elevati → ridotta sensibilità

# E il dosaggio di ACTH?

- Il parametro biochimico più costante e affidabile della S. di Nelson è la marcata e progressiva elevazione dei livelli di ACTH dopo bisurrenectomia.

- Fondamentale la tempistica del prelievo di sangue per il dosaggio dell'ACTH:
  prelievo ore 8,
  - ✓a distanza di 15-20 h dall'ultima dose di terapia sostitutiva glucocorticoide

  oppure
  - ✓due ore dopo la dose del mattino

***(Munir & Newell-Price, 2007).***

- Il cut-off di ACTH utilizzato per definire la S. di Nelson è controverso.

Barber et al: valore di ACTH > 500 ng/l e aumento progressivo dei livelli di ACTH in 3 prelievi consecutivi dopo bisurrenectomia (↑ ACTH >30% rispetto ai valori iniziali post intervento).

# CRITERI DIAGNOSTICI

## (Barber et al, EJE 2010):

- Paziente sottoposto ad intervento di **surrenectomia bilaterale totale per Malattia di Cushing** (indipendentemente da una precedente chirurgia ipofisaria)

**+ almeno uno dei seguenti criteri**:

- Dimostrazione (RMN o TAC) di un **tumore ipofisario in espansione** dopo bisurrenectomia rispetto all'imaging pre-intervento

- **Elevati livelli di ACTH post-bisurrenectomia**: ACTH h 8 **> 500 ng/L** in singolo prelievo prima dell'assunzione della terapia steroidea sostitutiva, e/o **incremento progressivo dei livelli di ACTH** dopo bisurrenectomia in almeno tre prelievi consecutivi a distanza di tempo ( ↑ **ACTH > 30% rispetto ai livelli iniziali** post bisurrenectomia)

1. Come si diagnostica la S. di Nelson?
2. Quali fattori predicono lo sviluppo della S. di Nelson e ne influenzano la progressione?
3. Qual è l'eziopatogenesi della S. di Nelson?
4. Quali sono le caratteristiche anatomopatologiche dei corticotropinomi nella S. di Nelson?
5. Quali sono le complicanze della S. di Nelson?
6. Quale dovrebbe essere la gestione dei pazienti con S. di Nelson?

# Fattori predittivi

- ✓ Livelli di ACTH dopo surrenectomia (rapido incremento nell'anno successivo alla BLA o variazione assoluta di 100 pg/ml tra 2 RMN consecutive)

- ✓ Giovane età (rischio > nei bambini)
- ✓ NO radioterapia ipofisaria prima di BLA
- ✓ Adenoma ipofisario documentato radiologicamente o tumore aggressivo/invasivo prima di BLA
- ✓ Durata della malattia di Cushing
- ✓ ↑ ACTH dopo test metopirone o durante terapia con op'DDD prima di BLA
- ✓ Risposta ad alte dosi di desametazone
- ✓ livelli di cortisoluria prima di BLA
- ✓ Insufficiente terapia sostitutiva steroidea (crisi addisoniane documentate)

## Factors predictive of corticotroph tumor progression

| Variable | Unadjusted hazard ratio | 95% CI | Adjusted hazard ratio | 95% CI |
|---|---|---|---|---|
| No | 1 | | | |
| Yes | 1.458 | 0.175–12.132 | | |
| Presence of mitosis in the adenoma (n = 15) | | | | |
| No | 1 | | | |
| Yes | 43.835 | 0.003–718753 | | |
| Presence of Ki67-immunopositive nuclei in the adenoma (n = 12) | | | | |

Nessuna delle caratteristiche anatomopatologiche dell'adenoma è in grado di predire la progressione del tumore post BLA

All'analisi univariata breve durata di malattia, presenza di adenoma alla RMN e alti livelli di ACTH nel 1° anno dopo BLA, alla multivariata solo breve durata di malattia e alti livelli di ACTH dopo BLA sono fattori predittivi indipendenti di progressione

[a] $P < 0.05$.
[b] $P < 0.005$.

*Assiè et al. JCEM, 2007*

# La nostra esperienza

- **17 pz con Malattia di Cushing, 13 F e 4 M (F/M 3,2:1) sottoposti ad intervento di bisurrenectomia**
- **Età media 40.7 anni (range 23-56)**
- **7 di questi (41.1%) hanno sviluppato una sindrome di Nelson**

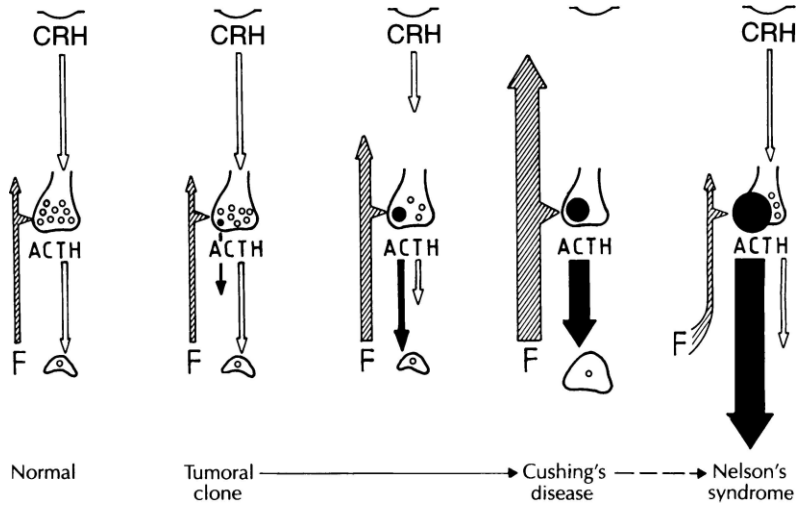
| | **Pz SENZA S.di NELSON (n=10)** | **Pz CON S. di NELSON (n=7)** |
|---|---|---|
| **SESSO** | 80% F, 20% M | 72% F, 28% M |
| **ETÀ media alla bisurrenectomia** | **47.9 (37 – 56)** | **30.5 (23 – 38)** |
| **RT preoperatoria** | 10% | 14% |
| **ACTH medio post-BLA (vn 10-50 ng/L)** | **112** | **707** |
| **RMN preoperatoria** | 100% microadenomi (disponibile per 8 su 10 pz) | 100% microadenomi (disponibile per 5 su 7 pz) |
| **Dose media sostitutiva di cortone acetato (mg/die)** | 35,9 | 37,5 |

1. Come si diagnostica la S. di Nelson?
2. Quali fattori predicono lo sviluppo della S. di Nelson e ne influenzano la progressione?
3. Qual è l'eziopatogenesi della S. di Nelson?
4. Quali sono le caratteristiche anatomopatologiche dei corticotropinomi nella S. di Nelson?
5. Quali sono le complicanze della S. di Nelson?
6. Quale dovrebbe essere la gestione dei pazienti con S. di Nelson?

# In che modo la bisurrenectomia è responsabile della progressione del tumore corticotropo?

- **Perdita del feedback negativo dei GC**

- **eccesso di CRH** causa iperplasia delle cellule corticotrope e stimola gene POM-C




- **Ruolo della vasopressina:**
  - Elevate concentrazioni di AVP dopo adrenalectomia
  - aumentata espressione dei V3R nei corticotropinomi

- **Mutazione R dei Glucocorticoidi** (in eterozigosi nell'esone 2 ) con resistenza locale al feed-back negativo in un caso di SN

*M Albergaria Pereira, 1998; Barber et al. EJE 2010*

1. Come si diagnostica la S. di Nelson?
2. Quali fattori predicono lo sviluppo della S. di Nelson e ne influenzano la progressione?
3. Qual è l'eziopatogenesi della S. di Nelson?
4. Quali sono le caratteristiche anatomopatologiche dei corticotropinomi nella S. di Nelson?
5. Quali sono le complicanze della S. di Nelson?
6. Quale dovrebbe essere la gestione dei pazienti con S. di Nelson?

**“I tessuti ipofisari ottenuti dai pazienti con sindrome di Nelson mostrano caratteristiche molecolari identiche ai tessuti ottenuti dai pazienti con malattia di Cushing”**

*Assiè, Pituitary 2004*

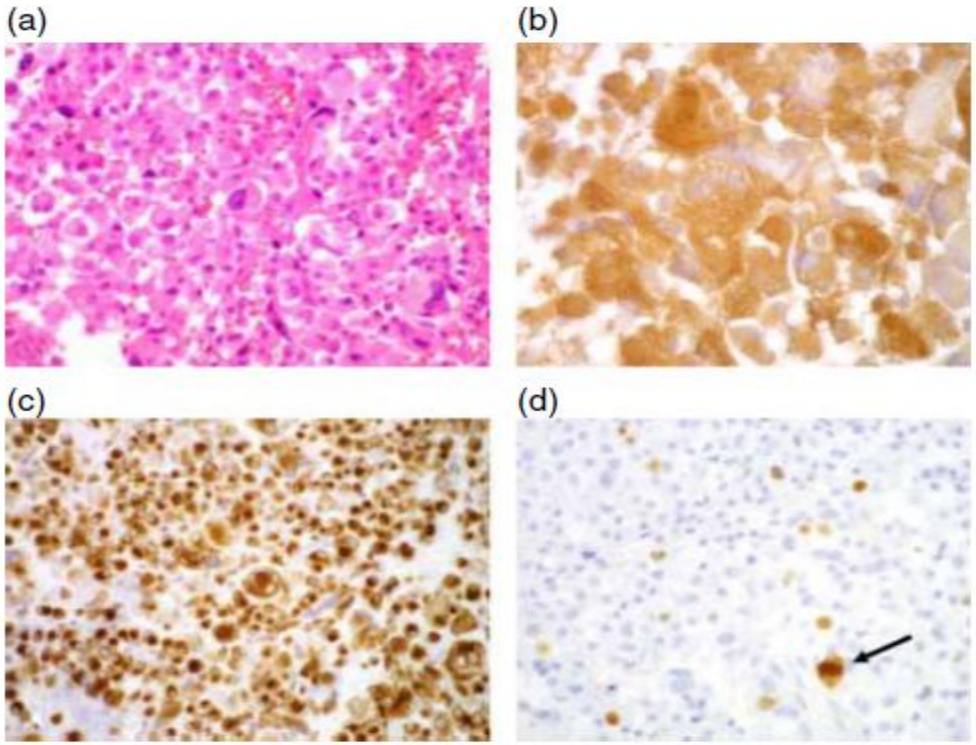
• la trascrizione del gene POMC è qualitativamente inalterata e mRNA viene processato nello stesso modo

• sono tumori ricchi di CRH-R1 e V-R3 , altamente responsivi ai loro ligandi

• esprimono varietà di fattori nucleari associati al fenotipo corticotropo : Ptx1, Tpit, Neuro D, Nur 1, Glucorticoid receptor type II…

• sono tumori monoclonali

## Ma vi possono essere differenze, per lo più morfologiche :



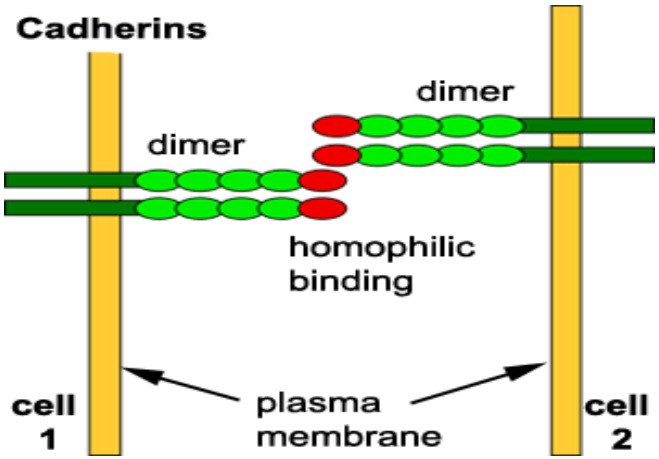

**a)** **Pleomorfismo** nucleare e elevato volume cellulare: non usuale nel CD
b) Forte espressione di ACTH delle cellule pleomorfe
c) Le **Citocheratine** sono diffusamente espresse, diversamente da CD
d) Colorazione con MIB-1 positiva nelle cellule in ciclo cellulare : i tumori di Nelson hanno una **proliferazione significativamente superiore** (1.1 vs 0.5 %) rispetto agli adenomi di Cushing.

*Barber et al. EJE, 2010*

# Markers molecolari di progressione

## Reduced levels of E-cadherin correlate with progression of corticotroph pituitary tumours

Johan Arild Evang*,†,‡, Jens Petter Berg§,¶, Olivera Casar-Borotat,**,††,‡‡,§§, Tove Lekva*,†,‡, Marianne Kristiansen Kringen¶¶, Jon Ramm-Pettersen*** and Jens Bollerslev*,†




Ridotti livelli di E-caderina in numerosi tipi di carcinoma correlano a maggiore invasività, indifferenziazione e metastasi.

I corticotropinomi hanno una espressione relativamente superiore del gene CDH1 e di E-caderina di membrana rispetto ai macroadenomi ACTH positivi e ai tumori della s Nelson.

*Clinical Endocrinology, 2011*

# Possible role of a radiation-induced p53 mutation in a Nelson's syndrome patient with a fatal outcome

Emilia Modolo Pinto · Sheila A. C. Siqueira ·
Priscilla Cukier · Maria C. B. V. Fragoso ·
Chin Jia Lin · Berenice Bilharinho de Mendonca

**Caso clinico**:

•M, adulto

•2 chirurgie: TNF e craniotomica + radioterapia stereotassica convenzionale

•DNA e dopo i primi 2 campioni post chirurgia con normale sequenza di p53

• DNA dopo la radioterapia ipofisaria ha dimostrato una mutazione somatica in eterozigosi , consistente in una delezione di 4 citosine tra i nucleotidi 12,144-12,149 nell' esone 4 :

***"association between p53 protein loss of function and aggressive course"***

*Pituitary, 2011*

1. Come si diagnostica la S. di Nelson?
2. Quali fattori predicono lo sviluppo della S. di Nelson e ne influenzano la progressione?
3. Qual è l'eziopatogenesi della S. di Nelson?
4. Quali sono le caratteristiche anatomopatologiche dei corticotropinomi nella S. di Nelson?
5. Quali sono le complicanze della S. di Nelson?
6. Quale dovrebbe essere la gestione dei pazienti con S. di Nelson?

# COMPLICANZE DELLA SINDROME DI NELSON

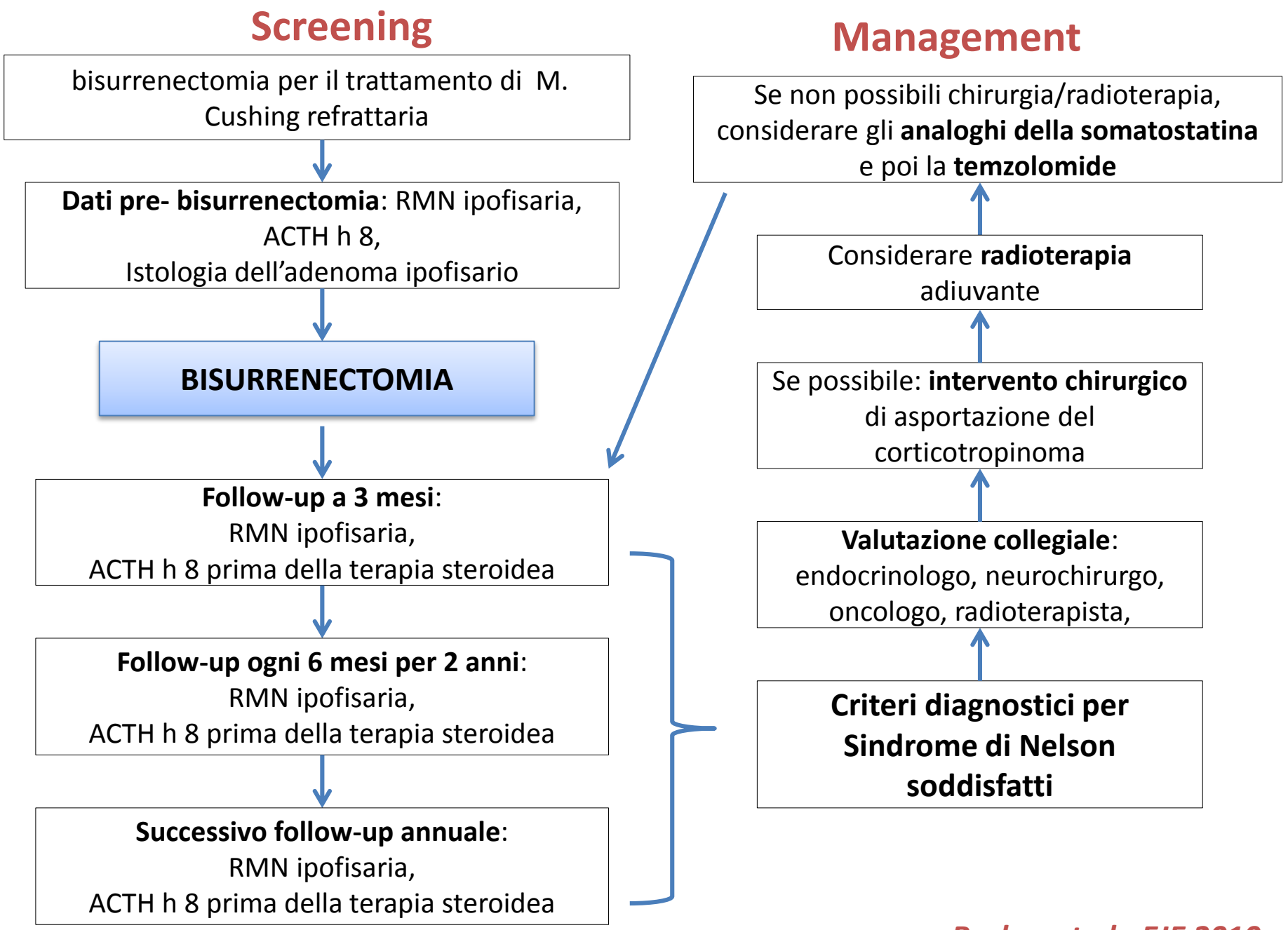
**EFFETTO MASSA** :

- compressione del chiasma ottico
- paralisi nervi cranici
- necrosi tumorale con ipertensione endocranica
- diabete insipido
- ipopituitarismo

**IPERSTIMOLAZIONE DA ACTH** :

- evoluzione maligna con MTS a distanza (raro)
- sviluppo di tessuto surrenalico a livello gonadico o ovarico (ADRENAL RESTS)

1. Come si diagnostica la S. di Nelson?
2. Quali fattori predicono lo sviluppo della S. di Nelson e ne influenzano la progressione?
3. Qual è l'eziopatogenesi della S. di Nelson?
4. Quali sono le caratteristiche anatomopatologiche dei corticotropinomi nella S. di Nelson?
5. Quali sono le complicanze della S. di Nelson?
6. Quale dovrebbe essere la gestione dei pazienti con S. di Nelson?




*Barber et al., EJE 2010*

# CONSIDERAZIONI

**Non ci sono criteri confermati pre BLA per predire la progressione del paziente con m Cushing verso la s. Nelson**

**Non ci sono studi adeguati per numerosità dei casi e completezza di dati "patologici" e molecolari sull'adenoma ACTH-secernente pre BLA in funzione del rischio di s. Nelson**

**E' necessario usare sistemi altamente sensibili di indagine per monitorare strettamente la possibile progressione prima di aspettare lo sviluppo della s di Nelson**

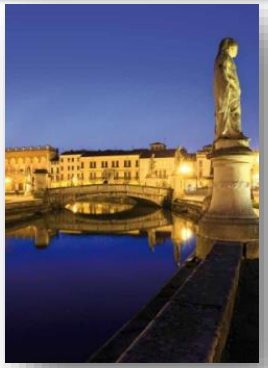
**Importante standardizzare le condizioni di prelievo e dosaggio dell'ACTH**

**Utile distribuire in modo adeguato la terapia sostitutiva corticosteroidea nelle 24 ore per limitare l'effetto della deprivazione di glucocortocidi su CRH-ACTH**

# Grazie dell'attenzione e…

## Padova

## 5 – 8 Giugno 2013, Congresso Nazionale SIE



# Improved Quality of Life After Bilateral Laparoscopic Adrenalectomy for Cushing's Disease

## *A 10-Year Experience*

*Sarah K. Thompson, MD,* Amanda V. Hayman, MD, MPH,* William H. Ludlam, MD, PhD,† Clifford W. Deveney, MD,* D. Lynn Loriaux, MD, PhD,† and Brett C. Sheppard, MD**

**<u>Conclusioni</u>:**

✓ **La bisurrenectomia per M. di Cushing persistente determina un notevole miglioramento dei sintomi da ipercorticismo con conseguente incremento della qualità di vita dei pazienti.**

✓ **Dopo bisurrenectomia, i pazienti possono ottenere la stessa qualità di vita dei pazienti inizialmente guariti con l'asportazione transfenoidale dell'adenoma ipofisario.**

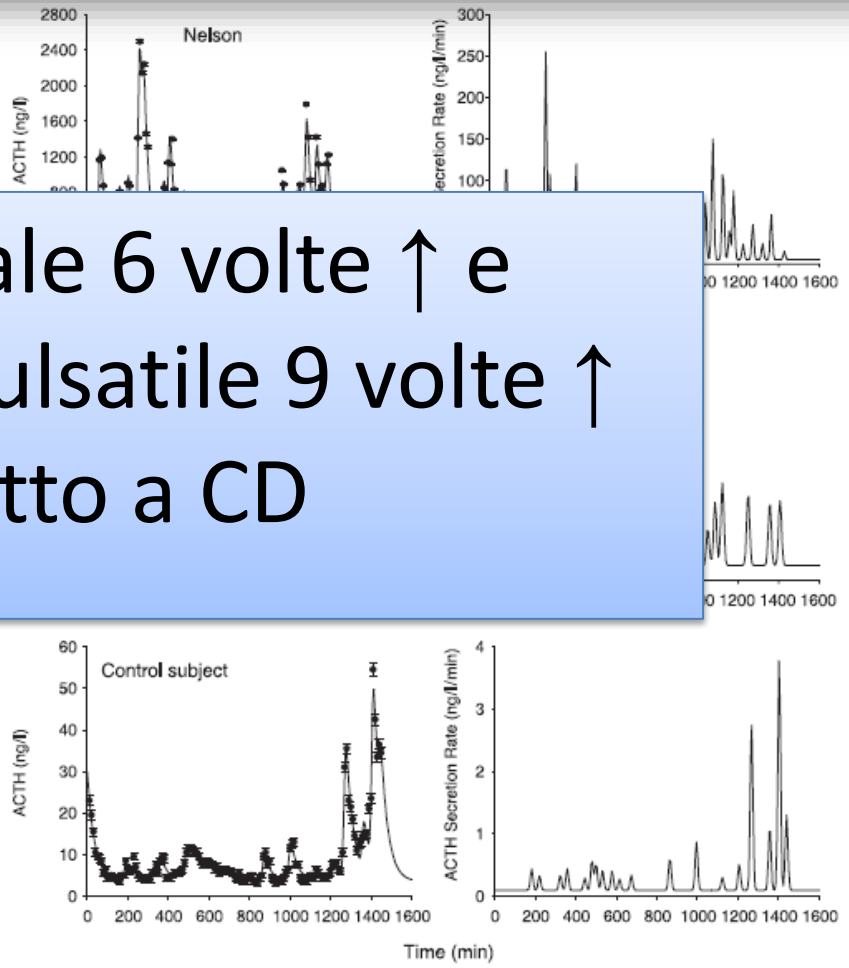
*Annals of surgery, 2007*

# Profound amplification of secretory-burst mass and anomalous regularity of ACTH secretory process in patients with Nelson's syndrome compared with Cushing's disease

Maarten O. van Aken*, Alberto M. Pereira*,
Gerrit van den Berg*, Johannes A. Romijn*,
Johannes D.
*Department
Leiden Univer
†Endocrine R
Medicine, Gen
School, Mayo

(Received 16 Ju
finally revised 1

ACTH basale 6 volte ↑ e secrezione pulsatile 9 volte ↑ rispetto a CD



# Sindrome di Nelson in gravidanza

| | Before pregnancy | | Around pregnancy | | | After pregnancy | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Median | Range | Median | Range | *P* | Median | Range | *P* |
| Corticotroph tumor volume variation | | | | | | | | |
| Absolute ($mm^3$/yr) | 2.95 | 0 to 294 | 0 | −17 to 1,381 | 0.612 | 0 | 0 to 9.3 | 0.317 |
| Relative (%/yr) | 0 | 0 to 1,417 | 0 | −11 to 915 | 0.063 | 0 | 0 to 41 | 0.317 |
| ACTH variation | | | | | | | | |
| Absolute (pg/ml/yr) | 279 | −25 to 3,126 | 177 | −264 to 12,598 | 0.889 | 233 | −25 to 1,512 | 0.068 |
| Relative (%/yr) | 90 | −28 to 1,255 | 43 | −30 to 223 | 0.123 | 46 | 28 to 109 | 0.465 |

*P* values are provided for comparison with before pregnancy values.

La gravidanza non accelera l' accrescimento del tumore corticotropo se confrontato con il suo naturale accrescimento pre-gravidanza.

Il management materno e fetale sono gestibili, se pur con uno stretto follow-up.

Perciò la BLA può essere considerata una valida opzione per giovani donne desiderose di gravidanza con adenoma corticotropo non completamente rimuovibile.

Jornayvaz et al. JCEM, 2011