

La sindrome dello Pseudo-Cushing

Roberto Toni

L'Endocrinologo

ISSN 1590-170X

Volume 18

Number 2

L'Endocrinologo (2017) 18:86-89

DOI 10.1007/s40619-017-0302-6



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer International Publishing AG. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

La sindrome dello Pseudo-Cushing

Roberto Toni^{1,2,3}

Publicato online: 3 aprile 2017

© Springer International Publishing AG 2017

Nel 1936 il fisiologo Hans Selye (Fig. 1a) descrisse, in un articolo divenuto memorabile e uno dei classici della letteratura medica mondiale, la risposta dell'organismo dei Mammi-feri a stimoli differenti (fisici e psichici) in grado di produrre uno stato di allerta ed emergenza organica (fase di shock, 6–24 ore), che Selye chiamò “reazione generale di allarme” [1]. A questa seguiva un'attivazione fisiologica compensatoria, che lui ritenne aspecifica in quanto apparentemente identica in presenza di stimoli molto differenti tra loro, inclusi svariati agenti farmacologici, tossici e infettivi tramite cui l'organismo cercava di “adattarsi” allo stimolo imposto in modo da farvi fronte e sopravvivere (fase di resistenza: da 48 ore a 1 mese). Oggi sappiamo, invece, che la risposta neurochimica è differente, per qualità e quantità, a seconda dello stimolo, invalidando il principio di non specificità della fase di resistenza [2]. Infine, nel caso in cui lo stimolo proseguisse, l'organismo estingueva le proprie risorse e soccombeva (fase di esaurimento, 1–3 mesi) (Fig. 1b). Selye chiamò questo quadro reattivo “sindrome da adattamento generale” [1, 3].

Presentato il 3 febbraio 2017 in occasione della lettura internazionale *PseudoCushing and Metabolic syndrome*, Endocrine Grand Rounds, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, Tufts Medical Center–Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA.

✉ R. Toni

roberto.toni@unipr.it; roberto.toni@unibo.it;
roberto.toni@tufts.edu

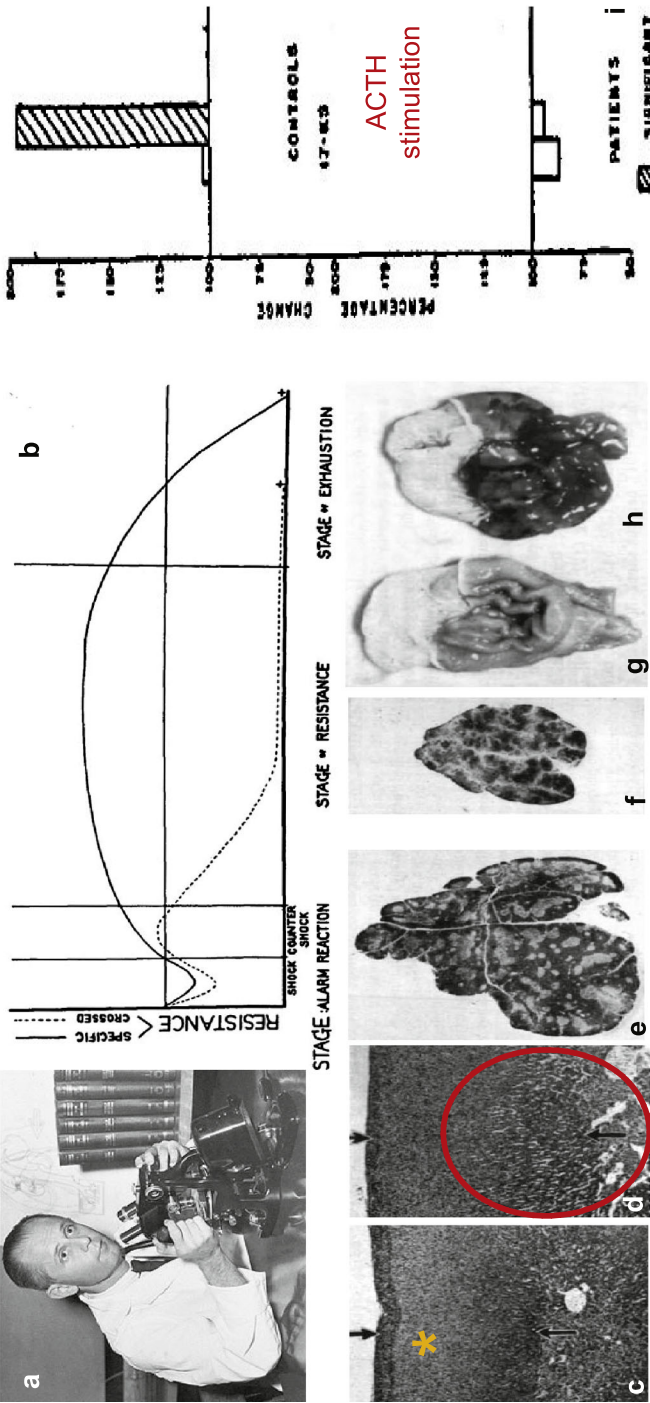
¹ Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia

² Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia

³ Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Aspetto anatomo-funzionale peculiare era la cosiddetta “triade di Selye” comprendente ipertrofia corticosurrenalica, ipoplasia timo-linfatica e ulcere gastriche (Fig. 1c–h), queste ultime descritte per la prima volta nell'Uomo in corso di infezione tubercolare cerebrale dal patologo viennese Carl von Rokitansky, nel 1842. Selye associò la triade a iperattivazione corticotropa e simpatoadrenergica [3]. Quest'ultima era già stata descritta, nel 1914, dal fisiologo americano Walter Cannon (che introdusse nel 1926 il termine “omeostasi”), come fulcro dei meccanismi di modificazione dell'equilibrio metabolico/energetico alle variazioni ambientali, definendola “risposta di emergenza” e utilizzando, per la prima volta nel contesto della fisiologia dell'adattamento, la parola “stress” [4].

L'anno successivo, Cannon riassunse questi due principi nella risposta “combatti o fuggi” (*fight or flight*) [5]. Partendo dalla fisiopatologia della sindrome da adattamento l'endocrinologo americano Fuller Albright ipotizzò, nel 1943, che l'ipercortisolismo, l'ipokaliemia, l'alcalosi metabolica e l'ipertensione arteriosa, con i relativi danni renali, riscontrabili nella sindrome di Cushing (SC) fossero esempio di un processo morboso in grado di riprodurre una risposta adattativa abnorme [6], ossia identificassero una “malattia da adattamento”, come Selye definì nel 1946 tutte le patologie che implicavano un quadro ematochimico sovrapponibile a quello dipendente da “stress” [3]. Tra queste, come già aveva notato Cannon, era inclusa l'emozione acuta e/o cronica e, partendo da questa evidenza, nel 1949 il fisiologo americano Gregory Pincus (noto per l'introduzione della pillola contraccettiva) osservò in un gruppo di 34 schizofrenici che la somministrazione di un estratto bioattivo di ACTH non era in grado di stimolare la secrezione di 17-KS (metaboliti degli androgeni surrenalici e gonadici), a differenza di quanto avveniva nei soggetti normali [7] suggerendo, per primo, che



It is as if the psychotics' adrenal cortex were working at its maximum secretory limit and can give no further response to ACTH.

TABLE 1. BLOOD THYROID AND ADRENOCORTICAL HORMONE LEVELS OF NEWLY ADMITTED PSYCHIATRIC PATIENTS AND CONTROLS

Group	No. subjects	Plasma 17-OH				Serum PBI				
		Mean	Standard deviation	t	p	No. subjects	Mean	Standard deviation	t	p
Newly admitted patients	30	19.8	7.3			29	5.88	1.75		
Normals	24	12.3	6.1	4.03	< 0.0005	9	4.86	1.46	1.59	N.S.

Fig. 1 a Fotografia di Hans Selye. Selye nacque a Vienna e si laureò in Medicina e Chimica a Praga; successivamente si trasferì in USA e poi in Canada, dove svolse la sua carriera di ricercatore prima alla McGill University, poi all'Università di Montreal; b sviluppo temporale e funzionale della sindrome generale da adattamento [3]. Si noti la presenza di una fase di contro-shock, di circa 24 ore, nella quale inizia la risposta adattativa, che nell'articolo originale del 1936 non era evidenziata. Il grafico mostra che, in presenza di stimoli addizionali e successivi (*linea tratteggiata*) a quello sensibilizzante (*linea continua*), la fase di resistenza si accorcia e molto rapidamente si giunge alla fase di esaurimento. La dinamica indica che la capacità adattativa allo stress si riduce grandemente in presenza di "stressori" multipli; c corticosurrene di ratto normale con granulazioni lipidiche chiare (*asterisco*) e (d) dopo reazione d'allarme, privo di deposito intracellulare lipidico, ipertrofico al passaggio fascicolata/reticolata (*cerchio rosso*); e tempo di ratto normale e (f) dopo reazione d'allarme, ipoplastico e ipotrofico; g *fundus* gastrico di ratto normale e (h) dopo reazione dall'allarme, edematoso ed emorragico; i risposta ketosteroidica urinaria all'ACTH (25 mg, preparazione bioattiva Armour) nei soggetti normali (*in alto*) e sua assenza negli psicotici (*in basso*) ritenuti, come riportato nel frammento dal lavoro di Pincus, basalmente sovrastimolati come nella fase di resistenza di Selye [7]; I prima evidenza [8] dell'iperfunzione corticosurrenalica basale negli psicotici al ricovero (*riquadri rossi*)

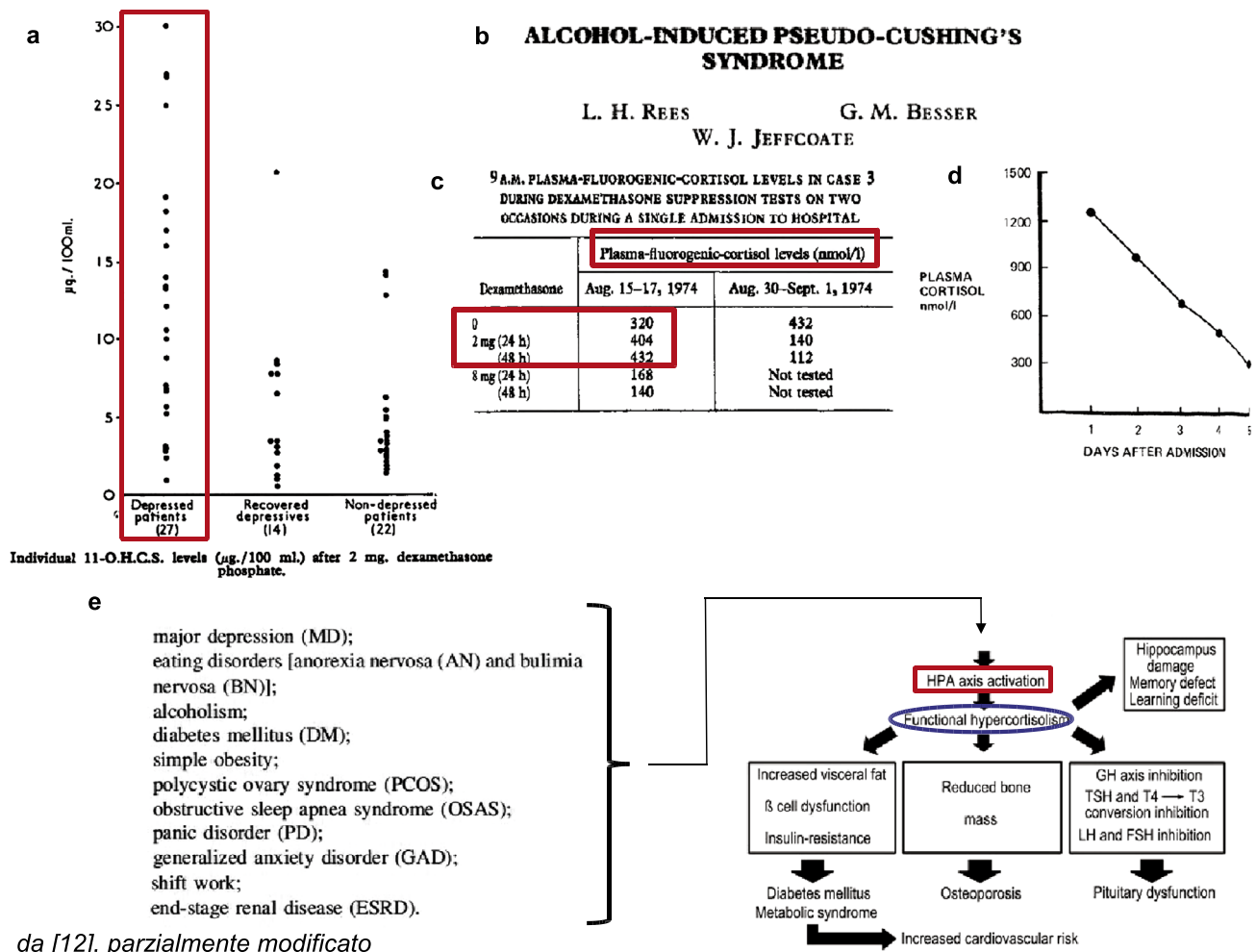


Fig. 2 **a** Prima evidenza (11-OHS plasmatici, intermedi del cortisolo) di mancata soppressione del CoP mattutino al DEX test (2 mg alle 24.00), nei soggetti depressi (*riquadro rosso*) rispetto ai controlli (non depressi e depressi curati). Si noti che circa la metà dei depressi ha valori sovrapponibili a quelli dei controlli, risultando dei falsi negativi [10]. Oggi si preferisce il DEX test 1 mg *overnight*, anche se almeno uno studio ha mostrato che la dose di DEX dovrebbe essere proporzionale al grado di ipercortisolismo dei soggetti testati; **b** frontespizio dell'articolo che introdusse il termine “pseudo-Cushing” e che, per primo, descrisse le caratteristiche di questa sindrome [11]; **c** maschio, 38 anni, alcolista, *habitus* cushingoide, si noti la mancata soppressione del cortisolo basale al LDDST (*riquadri rossi*); **d** donna, 54 anni, alco-

lista, ipercortisolemica (ricovero: 62 µg/dl), che nei successivi 5 giorni, in astinenza, ridusse la cortisolemia a meno di 10 µg/dl, confermando il ruolo “stressante” dell’assunzione di etanolo; e lista delle patologie oggi note in grado di produrre una SPS, attraverso un’iperattivazione dell’asse cortico-surrenalico [12]. L’ipercortisolismo funzionale che ne deriva favorisce l’instaurarsi di co-morbidità endocrino-metabolica, cardiovascolare, osteodistrofica e psicopatologica (a vario grado, secondo le differenti eziologie), mediante attivazione cronica di effettori allostatici (gli assi funzionali coinvolti) che conducono a stati allostatici abnormi (ossia un’omeostasi antifisiologica), produttori di un carico allostatico che sfocia nelle patologie associate

il corticosurrene degli psicotici era basalmente iperattivo e, quindi, irresponsivo a una stimolazione fisiologica (Fig. 1i).

Nel 1956, poi, fu evidenziato che soggetti con disturbi emozionali profondi in fase non acuta (cosiddetto “distress”, contemplato da Selye nel 1946 come “stato di disagio”), ammessi in ospedale psichiatrico, presentavano un incremento statisticamente significativo nei valori di 17-OHS (cortisolo e analoghi) rispetto a soggetti normali, in particolare in presenza di depressione (Fig. 1l), indicando che sia la condizione psichica che l’ospedalizzazione inducevano una risposta adattativa abnorme con ipercortisolismo [8].

Infine, tra il 1967 e il 1968 due differenti studi mostrarono che numerosi depressi non sopprimevano il cortisolo plasmatico (CoP) basale, come i soggetti normali (Fig. 2a), a seguito di un test di Liddle a bassa dose (LDDST) (DEX 2 mg/die × 48 ore; ore 08.30 11-OHS plasma normali <50% valore base), né di un test *overnight* (DEX 2 mg alle 24.00; ore 08.30 11-OHS plasma normali <10 µg/dl), confermando la presenza di un’ipersecrezione di CoP basale, ascrivibile a “distress” psicoemozionale ed escludendo una secrezione surrenale autonoma [9, 10]. Tuttavia, fu anche riscontrato che sino al 50% di questi pazienti erano falsi

negativi al DEX test, indicando che l'anomalo "adattamento" nei depressi (come pure l'accuratezza dei test) era molto variabile.

Dieci anni più tardi, per la prima volta, una condizione analoga di "ipercortisolismo funzionale" (IF) fu descritta in 4 soggetti alcolisti, inizialmente diagnostici come SC, di cui 3 con caratteristiche obiettive cushingoidi (facies pletorica, obesità assile, ecchimosi, debolezza), 1 resistente al DEX test (2 mg *overnight*) e 2 con ripresa spontanea dell'eucortisolismo dopo ricovero ospedaliero (Fig. 2b–d), ritenuti poi portatori di una "sindrome dello pseudo-Cushing" (SPS) da alcol [11]. Oggi sappiamo che IF o SPS può manifestarsi in specifiche endocrinopatie, psicopatie, disturbi del comportamento alimentare e dell'emuntorio [12], caratterizzati da iperattivazione dell'asse surrenalico a livello centrale (Fig. 2e), dove IF svolge un ruolo di co-morbilità (cosiddetto carico allostatico), confermando l'intuizione di Selye che una medesima reazione adattativa abnorme poteva essere patogenetica in malattie ad eziologia differente.

Oggi la diagnosi differenziale con la SC e la secrezione autonoma di Co in assenza di obiettività specifica (adenoma incidentale e iperplasia macro- e micro-nodulare) prevede, oltre al DEX test (CoP <1,8 µg/dl), i non ancora standardizzati CoP alle ore 24.00 (<7,5 µg/dl, 100% specificità, 96% sensibilità) e Co salivare notturno (<0,55 µg/dl, 100% specificità, 93% sensibilità). Infine, più consigliato, il LDDST-CRH test (CoP <1,4 µg/dl, specificità e sensibilità 100%), la cui accuratezza diagnostica è ritenuta sovrapponibile al test con DDAVP [13].

Conflitto di interesse L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. Selye H (1936) A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138:32
2. Pacak K, Palkovits M, Yadid G et al (1998) Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity. *Am J Physiol* 275:R1247–R1255
3. Selye H (1946) The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab* 6:117–230
4. Cannon WB (1914) The emergency function of the adrenal medulla in pain and major emotions. *Am J Physiol* 33:356–372
5. Cannon WB (1915) Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. An account into recent researches into the function of emotional excitement. D Appleton & Company, New York and London, p 211
6. Albright F (1942–1943) Cushing's syndrome. Its pathological physiology, its relationship to the adreno-genital syndrome, and its connection with the problem of the reaction of the body to injurious agents ("Alarm Reaction") of Selye. *Harvey Lect* 38:123–186
7. Pincus G, Hoagland H, Freeman H et al (1949) A study of pituitary-adrenocortical function in normal and psychotic men. *Psychosom Med* 11:74–101
8. Board F, Persky H, Hamburger DA (1956) Psychological stress and endocrine functions. Blood levels of adrenocortical and thyroid hormones in acutely disturbed patients. *Psychosom Med* 18:324–333
9. Fawcett JA, Bunney WE (1967) Pituitary adrenal function and depression. *Arch Gen Psychiatry* 16:517–535
10. Carrol BJ, Martin FI, Davies B (1968) Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-OHCS levels in severe depressive illness. *Br Med J* 3:285–287
11. Rees LH, Besser GM, Jeffcoate WJ (1977) Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Lancet* 1(8014):726–728
12. Tirabassi G, Boscaro M, Arnaldi G (2014) Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis. *Endocrine* 46:370–386
13. Androulakis II, Kaltsas G, Chrousos G (2017) Pseudo-Cushing's states. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K et al (eds) *Adrenal disease and function*. www.endotext.org. Accessed on 16 March 2017