

# Quando la diagnosi è “scritta in faccia”: buona la prima

Margherita Rosa<sup>1</sup>, Michele Biccardi<sup>2</sup>,  
Giuseppina Bernardo<sup>2</sup>, Irma Di Filippo<sup>2</sup>,  
Andrea Spagnuolo<sup>2</sup>, Virginia Mirra<sup>1</sup>,  
Marco Sarno<sup>1</sup>, Alida Casale<sup>1</sup>, Filippo Iaccarino<sup>1</sup>,  
Valeria Pellino<sup>3</sup>, Daniela Cioffi<sup>3</sup>, Daniele De Brasi<sup>1</sup>,  
Paolo Siani<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Pediatria Generale e d'Urgenza, Unità Operativa Complessa di Pediatria delle Malattie Croniche e Multifattoriali, Azienda Ospedaliera Pediatrica di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon, Napoli

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli

<sup>3</sup> Dipartimento di Pediatria Specialistica, Unità Operativa Semplice di Auxologia e Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Pediatrica di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon, Napoli

Descriviamo il caso di una paziente di 7 mesi con sindrome di Cushing iatrogena causata dalla somministrazione di clobetasolo propionato per via topica. Fin dall'arrivo in reparto abbiamo sempre ipotizzato che l'habitus e il profilo ormonale, indicativo di un'insufficienza corticosurrenalica, fossero secondari all'assunzione di corticosteroidi, ma l'iter diagnostico-terapeutico si è complicato e prolungato per la barriera linguistica e il contesto sociale e culturale della famiglia. Un'attenta e scrupolosa anamnesi ha permesso la risoluzione di un caso di difficile gestione più di qualsiasi altra indagine laboratoristica e strumentale.

*We describe the case of a 7-month-old infant with iatrogenic Cushing's syndrome caused by the topical administration of clobetasol propionate. Since the admission, we hypothesized that the child's phenotype and her hormonal profile, indicative of adrenal insufficiency, were secondary to corticosteroid administration. However, the diagnostic and therapeutic process became complicated and prolonged due to the language barrier and the family's social and cultural context. A careful and clear medical history provided the resolution of this challenging case more than any other laboratory or instrumental investigation.*

## La storia

S., 7 mesi, nata a termine da gravidanza normocondotta in Italia da genitori non consanguinei di origine marocchina, giungeva a ricovero inviata dall'ambulatorio di endocrinologia, dove la piccola era stata valutata per obesità, habitus cushingoide e riscontro di iperinsulinemia e ipocortisolismo. In anamnesi si evinceva che S. aveva assunto latte vaccino e prodotti da forno dai due ai sei mesi di vita circa per iniziativa materna.

## Il percorso diagnostico

Valutazione all'ingresso nel nostro reparto:

- peso 9,020 kg (87° Z-score + 1,107) Lunghezza 65,5 cm (11° Z-score -1,228) Peso/Lunghezza 99° pc circonferenza cranica 43,5 (50° pc);
- frequenza cardiaca 128 bpm; pressione arteriosa 126/81 mmHg (>95° pc); temperatura 36,2 °C; SpO2 99% in aria;

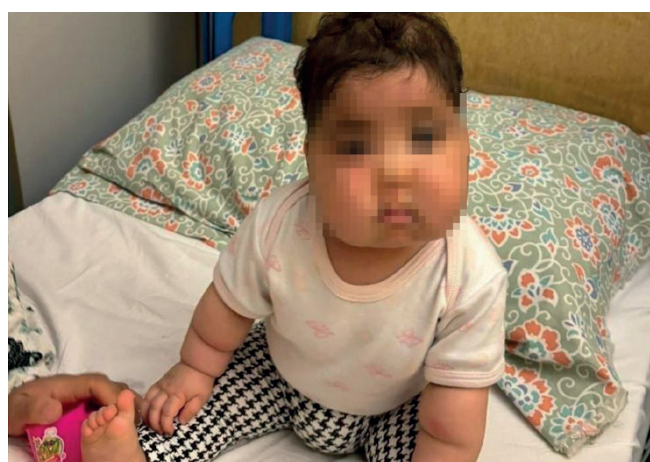


Figura 1. Caratteristiche fenotipiche della paziente S. con aspetto cushingoide.

- aspetto cushingoide con facies lunare [Figura 1], irsutismo, idratazione nella norma, obiettività cardiorespiratoria e addominale nella norma, assenza di striae rubrae, genitali femminili esterni normoconformati, sviluppo psicomotorio nei limiti della norma;
- emocromo, glicemia, elettroliti e indici di funzionalità d'organo, equilibrio acido-base: nella norma; indici di flogosi: negativi.

La madre, che comprendeva bene l'italiano, nonostante venisse più volte interrogata anche in presenza di un mediatore culturale, negava la somministrazione di corticosteroidi sia per via sistemica che per via topica o aerosolica, affermando di aver applicato unicamente crema idratante-lenitiva (che esibiva) per dermatite al dorso.

Gli esami ormonali mostravano, però, un chiaro quadro di ipocortisolismo (ACTH < 1,5 pg/ml con vn 7-28 pg/ml, cortisolo; 0,39 mcg/dl vn 5-25 mcg/dl), nell'ambito di un più ampio quadro di iposurrenalismo (17OHP: 0,01 ng/ml vn 0,7-2,5 ng/mL; DHEAS < 0,10 mcg/dl vn 10-50 mcg/dL; testosterone < 0,02 ng/ml vn 0,01-0,05 ng/mL; androstenedione < 0,24 ng/ml vn 0,03-0,1 ng/mL). Il profilo tiroideo, l'asse IGF1-GH, il metabolismo calcio-fosforo risultavano, invece, nella norma. Costeualmente, si confermavano al diario pressorio gli elevati valori rilevati all'ingresso. Si riscontravano inoltre elevati livelli di renina e aldosterone (aldosterone 98,5 ng/dL v.n. 6,5-86, renina 494,6 μIU/mL v.n. 17,4-173,8) con elettroliti urinari ridotti (sodio indosabile v.n. 54,0-150,0, potassio 6,9 mEq/L v.n. 20,0-80,0, cloro < 7 mEq/L v.n. 46,0-168,0). L'ecografia addome non evidenziava alterazioni o processi espansivi a livello delle logge surrenaliche.

In accordo con l'endocrinologo, si procedeva ad eseguire un ACTH test che confermava l'ipocortisolismo (cortisolo a t60':

**Tabella 1. Classificazione dei corticosteroidi topici (da [1])**

|                                  |   |                                 |
|----------------------------------|---|---------------------------------|
| <b>Debole (classe I)</b>         | Idrocortisone acetato                   | 0,5%                            |
| <b>Media (classe II)</b>         | Metilprednisone aceponato               | 0,1%                            |
|                                  | Desonide                                | 0,05% e 0,1%                    |
|                                  | Fluorocortolone (basecaproato-pivalato) | 0,025%                          |
|                                  | Betametasona valerato                   | 0,05%                           |
|                                  | Difluprednato                           | 0,02%                           |
|                                  | Aclometasone dipropionato               | 0,05% (classe III se allo 0,1%) |
| <b>Potente (classe III)</b>      | Mometasone furoato                      | 0,1%                            |
|                                  | Idrocortisone butirrato                 | 0,1%                            |
|                                  | Fluticasone propionato                  | 0,05%                           |
|                                  | Idrocortisone aceponato                 | 0,1%                            |
|                                  | Betametasona 17-valerato                | 0,1% (classe II se allo 0,05%)  |
|                                  | Betametasona dipropionato               | 0,1%                            |
|                                  | Difluorocortolone valerato              | 0,05% (classe II se allo 0,02%) |
| <b>Molto potente (classe IV)</b> | Clobetasolo propionato                  | 0,05%                           |
|                                  | Difluorocortolone valerato              | 0,3%                            |

7,12 mcg/dL, vn>16) e dunque la presenza di insufficienza surrenalica. La normalità degli altri assi ipofisari a eccezione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) era più tipica dei quadri di ipocorticosurrenalismo primario, anche se alcune indagini ematiche della bambina apparivano caratteristiche di un'insufficienza surrenalica secondaria. In particolare, in presenza di ACTH soppresso, era possibile escludere tutte le forme di iperplasia surrenalica congenita, anche il deficit di 17,20 liasi che poteva essere parzialmente compatibile con il nostro quadro clinico. Il deficit congenito di Proopiomelanocortina (POMC) poteva rappresentare un'ipotesi diagnostica, dati il quadro di insufficienza surrenalica secondaria e l'obesità precoce, ma non giustificava l'ipertensione arteriosa e l'iperaldosteronismo. Pertanto, nel dubbio di presenza di una secrezione ormonale ectopica, continuando la mamma a negare la somministrazione di farmaci contenenti cortisone anche per via nasale o congiuntivale, l'endocrinologo consigliava l'esecuzione di una TC addome. Peraltro, in aggiunta alle difficoltà socioambientali, va segnalata anche l'assenza del padre in reparto per problemi lavorativi per cui avevamo più volte suggerito alla madre di chiedere anche al padre e agli altri conviventi se ci fosse stata una somministrazione di farmaci che lei non ricordava.

Nel giorno stabilito per l'esecuzione della TC addome, essendo richiesta la presenza obbligatoria di entrambi i genitori, giungeva in reparto anche il padre di S., a cui ripetevamo le stesse domande fatte alla madre nei giorni precedenti. Finalmente, dopo oltre mezz'ora, il padre raccontava di una crema "idratante" che la madre aveva applicato nei mesi estivi fino alle due settimane precedenti il ricovero, pressoché quotidianamente, per "ridurre la sudorazione della piccola", di cui però non ricordava il nome, consigliata dal farmacista. Quindi, i genitori, sollecitati dai medici di reparto, recuperavano dal cellulare la foto della confezione della crema, rivelando che si trattava di clobetasolo propionato, uno steroide di IV gruppo, molto attivo sull'asse HPA [1] [Tabella 1, Figura 2].

Si soprassedeva quindi all'esecuzione della TC addome, ponendo diagnosi di sindrome di Cushing iatrogena.



Figura 2. Clobesol crema, applicata alla nostra paziente.

### La diagnosi

La sindrome di Cushing è causata da un'esposizione prolungata e inappropriata a livelli elevati di glucocorticoidi. Se non trattata, può portare a morbilità e mortalità significative a causa delle sue complicanze metaboliche, cardiovascolari e immunitarie [Tabella 2]. La prevalenza varia in base a fattori etnici, culturali e clinici, come la diffusione di malattie che richiedono trattamenti steroidei. La causa più comune è rappresentata infatti dall'assunzione di glucocorticoidi esogeni, che include corticosteroidi sistemici, topici o inalatori [4,5]. L'eccesso di cortisolo determina quindi un incremento della gluconeogenesi, della glicogenolisi e della resistenza all'insulina, con conseguente iperglicemia. I pazienti possono presentare una vasta gamma di sintomi, tra cui: alterazioni metaboliche (aumento di peso con obesità centrale, ipertensione arteriosa e diabete mellito); segni caratteristici (facies lunare, "gibbo" dorsale, striae rubrae, acne e irtutismo); complicanze osteoarticolari (osteopenia, fratture, dolore osseo); altri sintomi sistemici (debolezza muscolare, ritardi nella guarigione delle ferite, alterazioni neuropsichiatriche, infertilità) [2,3,5]. Un'importante complicanza della terapia con glucocorticoidi è l'ipocortisolismo iatrogeno, dovuto alla soppressione dell'asse HPA. Questo può manifestarsi con astenia, ipotensione, nausea, vomito e, nei casi gravi, crisi surrenaliche potenzialmente letali [Tabella 2] [4,5]. Secondo Improda et al. [6], l'ipocortisolismo iatrogeno nei bambini rappresenta un problema clinico complesso, in quanto i sintomi di insufficienza surrenalica possono non manifestarsi immediatamente dopo la sospensione del trattamento, ma svilupparsi in modo graduale, causando difficoltà nella diagnosi precoce. La durata della soppressione dell'asse HPA può variare significativamente da paziente a paziente. Il rischio di ipocortisolismo è più alto quando la riduzione dei corticosteroidi è troppo rapida o se la sospensione non è ben pianificata.

Il trattamento della sindrome di Cushing iatrogena consiste nella riduzione graduale dei corticosteroidi esogeni, monitorando attentamente i pazienti per garantire il recupero dell'asse HPA e, in caso di asse soppresso, introducendo la terapia sostitutiva temporanea con glucocorticoidi [Figura 3].

### Il decorso

S. ha dunque iniziato terapia sostitutiva con idrocortisone al dosaggio di 12 mg/m<sup>2</sup>/die, attualmente in décalage. Ai successivi controlli si è riscontrata una progressiva normalizzazione dei valori di ACTH, cortisolo ed elettroliti urinari e una progressiva normalizzazione dell'habitus della bimba e dei valori di pressione arteriosa.

**Tabella 2. Caratteristiche cliniche dell'insufficienza surrenalica indotta da glucocorticoidi (modificato da [6])**

| Segni/sintomi      | Insufficienza surrenalica iatrogena   | Sindrome di Cushing iatrogena  | Crisi surrenalica   |
|--------------------|---|--|---|
| Aspetto generale   | Sensazione di malessere generale<br>Pelle pallida/di colore alabastro   | Viso a luna piena<br>Eritema facciale<br>Depositi di grasso sovraclaveari e dorsocervicali<br>Acne<br>Edema periferico<br>Irsutismo<br>Striae rubrae<br>Facilità ai lividi<br>Atrofia cutanea<br>Obesità centrale con riduzione della crescita lineare | Febbre<br>Incoscienza<br>Collasso   |
| Crescita           | Scarso aumento di peso associato a ridotta crescita lineare (soprattutto nei neonati)<br>Ridotta crescita lineare con peso normale (infanzia tardiva e adolescenza) | Obesità centrale con ridotta crescita lineare  | Perdita di peso (disidratazione)  |
| Gastrointestinale  | Anoressia<br>Nausea/vomito<br>Disagio addominale  | Aumento dell'appetito  | Nausea/vomito<br>Dolore addominale<br>(Possibile confusione con sintomi chirurgici acuti) |
| Neurologico        | Vertigini (soprattutto posturali)<br>Mal di testa<br>Sonnolenza<br>Confusione   | Labilità emotiva<br>Depressione<br>Insonnia<br>Pseudotumor cerebrali   | Letargia<br>Confusione<br>Delirio<br>Coma<br>Convulsioni<br>Grave affaticamento           |
| Muscoloscheletrico | Mialgia/atalgia (specialmente mani)<br>Debolezza/affaticamento  | Debolezza muscolare prossimale   | Debolezza/fatica  |
| Altro              | Ipotensione ortostatica<br>Ipoglicemia<br>Linfocitosi ed eosinofilia  | Iperensione<br>Iperglicemia<br>Cattiva guarigione delle ferite<br>Irregolarità mestruali   | Ipotensione<br>Shock ipovolemico<br>Ipoglicemia<br>Iponatriemia                           |

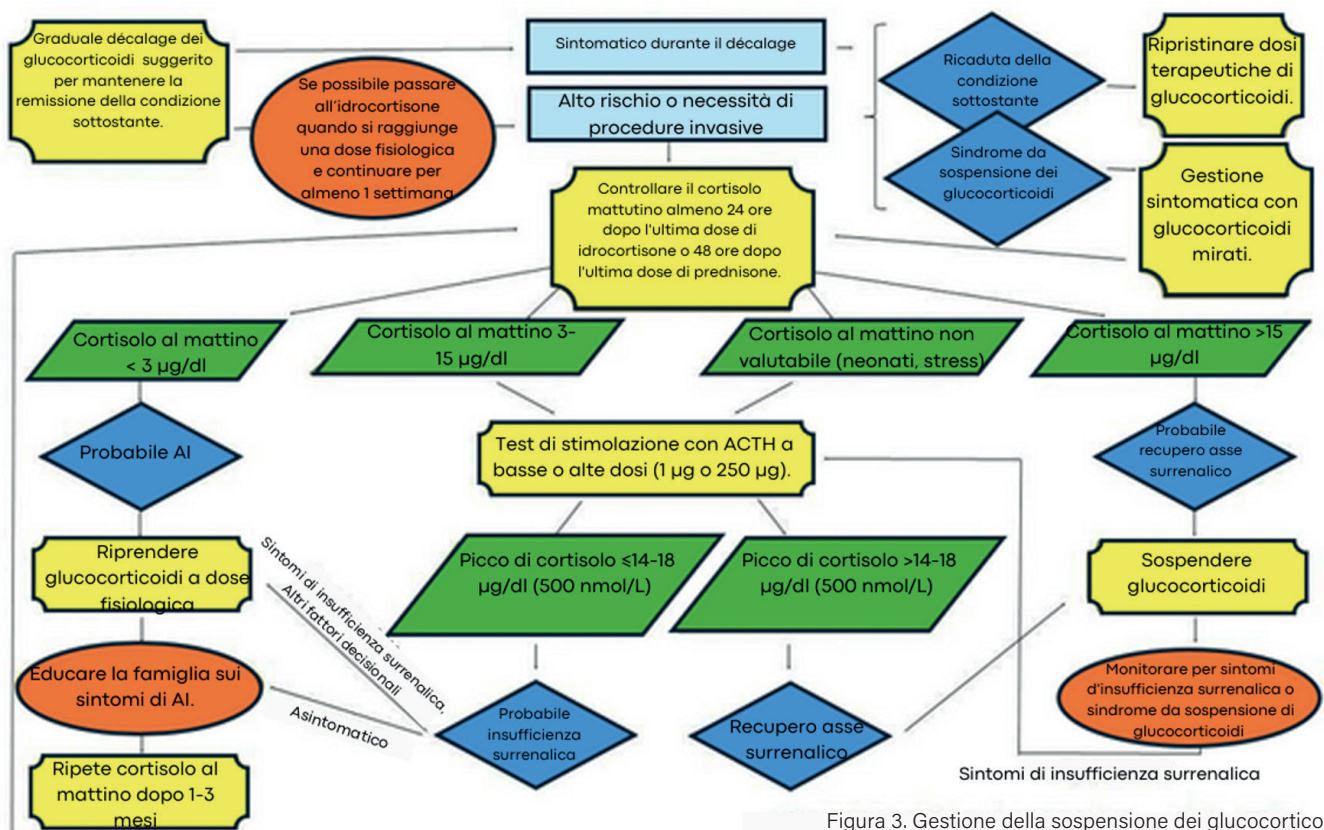


Figura 3. Gestione della sospensione dei glucocorticoidi e valutazione del recupero dell'asse surrenalico (modificato da [6]).

A completamento diagnostico, considerata la presenza di iperreninemia e iperaldosteronismo, abbiamo praticato un'ecodoppler dell'apparato urinario che ha escluso una stenosi dell'arteria renale.

La nostra ipotesi è che la piccola presentasse un quadro compatibile con un iperaldosteronismo (riduzione elettroliti urinari con rapporto sodio/potassio urinario basso, ipertensione arteriosa) secondario all'effetto mineralcorticoide del principio attivo contenuto nella crema. I valori di aldosterone e renina sopra range non si sono confermati ai dosaggi successivi e potrebbero essere ascrivibili alla scarsa attendibilità che presentano nei lattanti [7].

Anche i valori di insulina e l'HOMA index (HbA1c: 5,5% insulina: 26,03; HOMA index 5,59), verosimilmente ascrivibili all'alimentazione iperglicidica e sbilanciata offerta alla piccola e agli effetti dello steroide esogeno sul metabolismo glicidico, sono rientrati progressivamente nei limiti della norma in corso di décalage della terapia sostitutiva e dopo alimentazione adeguata.

### Il commento

Fare una buona anamnesi in medicina, coinvolgendo entrambi i caregiver e altri conviventi e ponendo le giuste domande, senza tono inquisitorio ma ben disposti all'ascolto, è fondamentale perché consente di raccogliere informazioni cruciali sul paziente e di risolvere casi che appaiono complessi. Bisogna dedicare tempo all'ascolto dei genitori che non sempre, come nel nostro caso, riescono a comprendere la gravità della situazione, specie se si tratta di farmaci ritenuti di secondaria importanza come una pomata che era considerata dalla madre una pomata soltanto idratante.

Non meno importante il ragionamento clinico, che deve sempre guidare l'iter diagnostico, utilizzando tutti gli strumenti disponibili (in questo caso un'anamnesi più accurata), senza tuttavia trascurare altre ipotesi diagnostiche, specie quelle di condizioni a prognosi peggiore. Infine, la gestione inadeguata

della dieta della bambina sin dai primi mesi di vita faceva già intuire difficoltà legate al contesto ambientale. È stato sufficiente approfondire correttamente questo aspetto per arrivare alla soluzione del caso.

### Cosa abbiamo imparato

Quando la clinica e il quadro laboratoristico suggeriscono con forza un'ipotesi diagnostica, come nel nostro caso la somministrazione esogena di steroidi, è fondamentale perseguire l'ipotesi e approfondire, ponendo domande ripetute ai genitori e, se necessario, ad altre persone vicine al paziente, compiendo ogni sforzo per superare la barriera linguistica e le difficoltà socioambientali. ■

*Gli autori dichiarano di non avere conflitto d'interesse. Gli autori dichiarano di non aver contemporaneamente inviato il lavoro ad altra rivista.*

### Bibliografia

1. Virga C, Girolomoni G. Corticosteroidi topici in dermatologia. Rivista società italiana di medicina generale. 2016;5: 37-41.
2. Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome. In: StatPearls. StatPearls Publishing, 2024.
3. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. Eur J Endocrinol. 2015 Oct;173(4):M33-8.
4. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2006 May 13;367(9522):1605-17.
5. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):2807-31.
6. Improda N, Chioma L, Capalbo D, et al. Glucocorticoid treatment and adrenal suppression in children: current view and open issues. J Endocrinol Invest. 2024 Oct 1.
7. Associazione Medici Endocrinologi (AME). AME Flash. Volume 12, Numero 1, maggio 2017.

*m.rosa@santobonopausilipon.it*