

## **LA DIFFICILE GESTIONE TERAPEUTICA DI UN MACROADENOMA ACTH SECERNENTE A CELLULE DI CROOKE**

Chiara Bima<sup>1</sup>, Sabrina Chiloiro<sup>1</sup>, Antonella Giampietro<sup>1</sup>, Antonio Bianchi<sup>1</sup>, Marilda Mormando<sup>1</sup>, Serena Piacentini<sup>1</sup>, Domenico Milardi<sup>1</sup>, Mario Bladucci<sup>2</sup>, Carmelo Anile<sup>3</sup>, Alfredo Pontecorvi<sup>1</sup>, Laura De Marinis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa di Patologia Ipotalamo-Ipofisaria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>2</sup>Unità Operativa di Radioterapia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>3</sup>Unità Operativa di Neurochirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

### **INTRODUZIONE**

Gli adenomi ipofisari ACTH secernenti (ACTHomi) costituiscono la causa più comune di ipercortisolismo endogeno, rappresentando il 60-80% di tutte le forme di sindrome di Cushing.

Nella maggioranza dei casi risultano microadenomi con un diametro di 4-5 mm, meno frequentemente macroadenomi, mentre i carcinomi sono rarissimi.

Spesso gli ACTHomi possiedono connotati di invasività ed elevato indice mitotico, in particolar modo la variante a cellule di Crooke, associata ad un comportamento più aggressivo del tumore.

Descriviamo il caso di un paziente di 54 anni, recentemente osservato presso la nostra Unità Operativa di Patologia Ipotalamo-Ipofisaria, affetto da malattia di Cushing conseguente a macroadenoma ipofisario ACTH secernente a cellule di Crooke, localmente invasivo.

### **DESCRIZIONE DEL CASO**

La storia clinica del paziente era esordita nel settembre 2016 all'età di 53 anni, quando, in considerazione dell'insorgenza di una sintomatologia caratterizzata da poliuria associata a nicturia ed edemi generalizzati, venivano effettuati accertamenti diagnostici che documentavano un quadro di diabete mellito scompensato ed ipercortisolismo ACTH dipendente.

Lo studio neuroradiologico mediante risonanza magnetica dell'encefalo con mezzo di contrasto paramagnetico dimostrava la presenza di una lesione sellare, compatibile con macroadenoma ipofisario, con estensione nel seno cavernoso di destra, dislocazione del parenchima ipofisario sano a sinistra, in assenza di segni di contatto con il chiasma ottico.

Il paziente veniva pertanto sottoposto ad ottobre 2016 ad intervento neurochirurgico di asportazione parziale dell'adenoma ipofisario per via endoscopica endonasale trans-sfenoidale.

L'esame istopatologico del reperto operatorio deponesse per "Crooke cell ACTH adenoma" con indice proliferativo Ki67 3-4%".

Alla prima valutazione presso la nostra UOS di Patologia Ipotalamo-Ipofisaria, a gennaio 2017, il paziente si presentava vigile, orientato e collaborante, con un quadro di obesità prevalentemente centripeta (peso: 90 kg, altezza 165 cm, BMI: 33 kg/m<sup>2</sup>), facies lunare ed ipotrofia degli arti inferiori.

I test di laboratorio documentavano la persistenza di un quadro di ipercortisolismo ACTH dipendente (ACTH 189 pg/ml, cortisolemia 232 ng/ml) con ritmo cortisolemico alterato, mancata inibizione al test di Nugent ed anche al test di soppressione ad alte dosi; vi era inoltre evidenza di ipotiroidismo secondario ben compensato dalla terapia ormonale sostitutiva con levotiroxina.

Lo studio neuroradiologico (risonanza magnetica di cranio e ipofisi con mezzo di contrasto paramagnetico) dimostrava la presenza di residuo patologico di macroadenoma ipofisario ad occupare il seno cavernoso destro, circondare l'arteria carotide interna omolaterale e contattare la clinoida anteriore, delle dimensioni assiali massime di 19 x 8 mm con altezza massima di 14 mm.

Il paziente risultava inoltre coinvolto da svariate complicanze della sindrome di Cushing, essendo affetto da ipertensione arteriosa in terapia farmacologica con diuretico e beta-bloccante, diabete mellito in terapia insulinica secondo schema basal-bolus, dislipidemia in terapia con statina ed osteoporosi con crolli vertebrali in terapia con denosumab.

Dopo aver escluso la possibile natura ectopica della malattia, tramite uno studio con tomografia computerizzata total body ed imaging funzionale, si poneva indicazione all'inizio di terapia medica con cabergolina 0.25 mg/settimana e chetoconazolo 400 mg/die ed a stretto follow-up clinico, biochimico e strumentale.

Al successivo controllo, a maggio 2017, si osservava persistenza di elevati livelli ematici di cortisolo (313 ng/ml) e di ACTH (191 pg/ml), nonostante la terapia farmacologica impostata, con un quadro neuroradiologico invariato.

Alla rivalutazione multidisciplinare del caso, in assenza di ulteriori indicazioni neurochirurgiche, è stata posta indicazione alla sospensione della terapia medica con chetoconazolo ed all'introduzione della terapia con mitotano, gradualmente titolata fino ad un dosaggio di 1500 mg/die.

Il paziente è stato inoltre valutato dall'equipe di radioterapia oncologica ed è stato quindi indirizzato ad un trattamento radiante, condotto con tecnica frazionata nel mese di giugno 2017.

A luglio 2017, dopo un mese dall'inizio della terapia con mitotano, non si repertava alcun miglioramento clinico e biochimico, con una malattia ancora in fase florida.

Il paziente giungeva nuovamente alla nostra attenzione a settembre 2017, con un netto miglioramento del

quadro fenotipico della malattia di Cushing e delle comorbidità associate ed una stabilità morfologica del quadro allo studio con risonanza magnetica dell'ipofisi con mezzo di contrasto paramagnetico. I test di laboratorio hanno dimostrato una normalizzazione del quadro biochimico con evoluzione verso l'insufficienza surrenalica, a distanza di quattro mesi dall'inizio della terapia con mitotano, tuttora in corso e ben tollerata dal paziente.

## **CONCLUSIONI**

Il caso clinico presentato è esemplificativo della complessità nella gestione terapeutica della malattia di Cushing, patologia rara e caratterizzata da un'elevata morbilità e mortalità, tale da renderne necessaria la gestione clinica nel contesto di un centro specializzato.

Il trattamento di prima linea è rappresentato dalla neurochirurgia, sebbene, per quanto concerne i macroadenomi ipofisari ACTH secernenti, il tasso di remissione risulta inferiore al 65%, con la necessità di un approccio terapeutico multimodale che comprenda il trattamento radiante e la terapia medica con inibitori centrali della secrezione di ACTH o inibitori periferici della steroidogenesi surrenalica con eventuale effetto aggiunto citotossico.

In ultima istanza, si può prendere in considerazione, nel caso di malattia di Cushing resistente alla terapia medica, la surrenectomia bilaterale che comporta tuttavia il rischio specifico di una sindrome di Nelson.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, la disponibilità di più opzioni terapeutiche con molecole differenti risulta di estrema importanza soprattutto nei casi "non responder" o di "escape", nella prospettiva di una terapia sempre più personalizzata.