

XVI CONGRESSO NAZIONALE AME X FACTOR IN ENDOCRINOLOGIA



ITALIAN CHAPTER



Roma, 9-12 novembre 2017

LA DIFFICILE GESTIONE DI UN MACROADENOMA ACTH SECERNENTE A CELLULE DI CROOKE

Chiara Bima¹, Sabrina Chiloiro¹, Antonella Giampietro¹, Antonio Bianchi¹, Marilda Mormando¹,
Serena Piacentini¹, Domenico Milardi¹, Mario Balducci², Carmelo Anile³,
Alfredo Pontecorvi¹, Laura De Marinis¹

1 UO di Patologia Ipotalamo-Ipofisaria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

2 UO di Radioterapia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

3 UO di Neurochirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma



Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni NON ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Roma, 9-12 novembre 2017

XVI CONGRESSO NAZIONALE AME X FACTOR IN ENDOCRINOLOGIA



ITALIAN CHAPTER



C.P., UOMO, 53 ANNI

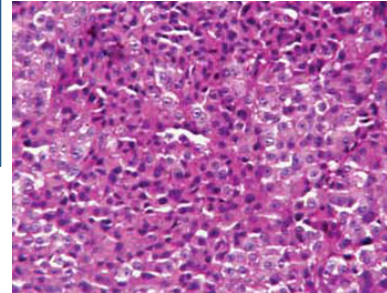
STORIA CLINICA

Settembre 2016: *poliuria, nicturia, edemi generalizzati*

- Esami di laboratorio: **diabete mellito scompensato** ed **ipercortisolismo ACTH dipendente**
- RM encefalo con mdc: lesione sellare compatibile con **macroadenoma ipofisario** con estensione nel seno cavernoso destro

Ottobre 2016: *intervento neurochirurgico* per via transfenoidale di asportazione parziale dell'adenoma presso NCH Policlinico Gemelli

Esame istopatologico:
Crooke cell ACTH adenoma Ki67 3-4%



Light microscopy demonstrates a cellular pleomorphic, PAS positive tumor showing Crooke hyaline change. PAS immunostain. Original magnification: X250. Rotondo et al, Hormones 2012

«..Innately aggressive, nearly all are atypical macroadenomas, being invasive and prone to recurrence, and are associated with significant morbidity..» Rotondo et al, Hormones 2012



Roma, 9-12 novembre 2017

XVI CONGRESSO NAZIONALE AME X FACTOR IN ENDOCRINOLOGIA



ITALIAN CHAPTER



Prima osservazione presso UOS Patologia Ipotalamo-Ipofisaria: gennaio 2017

Paziente vigile, orientato e collaborante.

Obesità prevalentemente centripeta (BMI 33 kg/m²), facies lunare, ipotrofia degli arti inferiori.

Esami ormonali:

ACTH: 189 pg/ml (10-55)

Cortisolemia h8: 232 ng/ml (60-220)

Cortisolemia h12: 310.1 ng/ml

Cortisolemia h18: 342.4 ng/ml

Cortisolemia h24: 362.4 ng/ml

Mancata inibizione al Test di Nugent

Mancata inibizione al Test Dex 8 mg overnight

TSH: 0.26 mcUI/ml (0.35-3.20)

FT3: 2.9 pg/ml (2.4-4.2)

FT4: 12.4 pg/ml (8.5-16.5)

Complicanze della sindrome di Cushing:

Ipertensione arteriosa

Diabete mellito in terapia insulinica

Osteoporosi con crolli vertebrali

Dislipidemia

Esclusione dell'eventuale natura ectopica di malattia

TC total body negativa

PET-TC con Gallio-peptidi negativa



Roma, 9-12 novembre 2017

XVI CONGRESSO NAZIONALE AME X FACTOR IN ENDOCRINOLOGIA



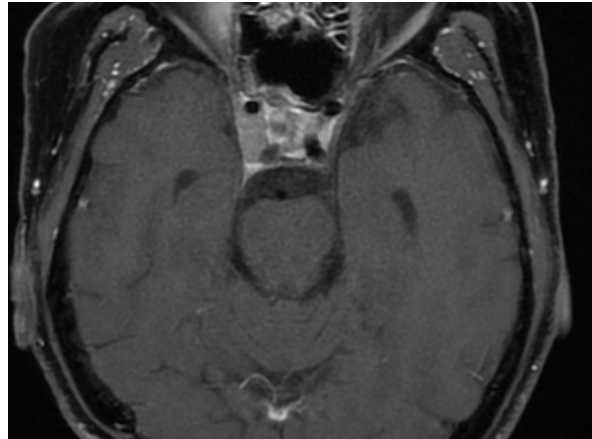
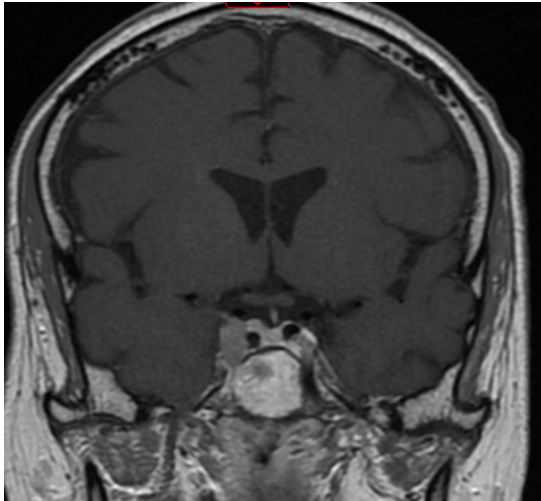
ITALIAN CHAPTER



Prima osservazione presso UOS Patologia Ipotalamo-Ipofisaria: gennaio 2017

RM ipofisi con mdc

Residuo patologico di macroadenoma ipofisario **che occupa il seno cavernoso destro**, circonda l'arteria carotide interna omolaterale e contatta la clinoida anteriore delle dimensioni assiali massime di **19 x 8 mm** con altezza massima di **14 mm**



Inizio della terapia medica
con:
Chetoconazolo 400 mg/die



Roma, 9-12 novembre 2017

XVI CONGRESSO NAZIONALE AME X FACTOR IN ENDOCRINOLOGIA



ITALIAN CHAPTER



Seconda osservazione presso UOS Patologia Ipotalamo-Ipofisaria: maggio 2017

Persistenza di elevati livelli di **cortisolo (313 ng/ml)** e di **ACTH (191 pg/ml)**
Quadro neuroradiologico invariato

Rivalutazione multidisciplinare del caso (Pituitary Board - Percorso Ipofisi -)

- **Non** ulteriori **indicazioni neurochirurgiche**
- Modifiche della terapia farmacologica: sospensione di Chetoconazolo e introduzione di terapia medica con **Mitotano**, gradualmente titolata fino a 1500 mg/die
- **Trattamento radiante** secondo tecnica stereotassica frazionata ad un dosaggio di 25.5 Gy

Terza osservazione presso UOS Patologia Ipotalamo-Ipofisaria: luglio 2017

Malattia in fase florida

XVI CONGRESSO NAZIONALE AME X FACTOR IN ENDOCRINOLOGIA



ITALIAN CHAPTER



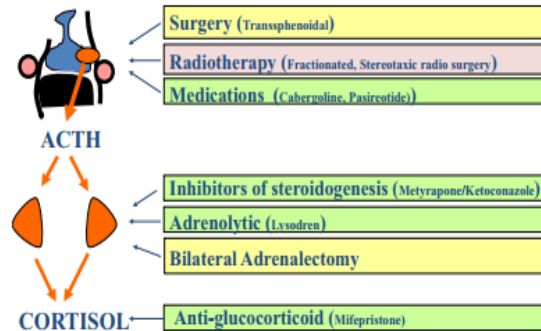
Roma, 9-12 novembre 2017

Quarta osservazione presso UOS Patologia Ipotalamo-Ipofisaria: settembre 2017

Netto miglioramento del quadro fenotipico e della comorbidità associate.

Stabilità del quadro morfologico.

Normalizzazione del quadro biochimico con evoluzione verso l'insufficienza surrenalica, dopo 4 mesi dall'inizio della terapia con Mitotano, ben tollerata.



Target e approcci terapeutici nella malattia di Cushing

Option	Action	Success Rate, %	Adverse Events	Problems
Repeat pituitary surgery	Immediate	~50	Pituitary insufficiency	
Pituitary radiotherapy	Years	~40-70	Pituitary insufficiency Cerebral complications	Fertility
Cabergoline	Weeks	~40	Tolerability	Pregnancy? Lifelong?
Pasireotide	Weeks	~26	Diabetes	Not in pregnancy Lifelong?
Adrenal inhibitors Ketoconazole Metyrapone	Immediate	~5	Escape Liver, androgen defect Tolerability, excess	Lifelong? Not in pregnancy Pregnancy?
Lysodren	Delayed	~70	androgens/mineralocorticoids Central nervous system, gastrointestinal, liver enzymes, drug interactions...	Not in pregnancy
Adrenalectomy Mifepristone	Immediate Immediate?	100 ~60	Lifelong adrenal insufficiency Nausea, fatigue, hypokalemia, high blood pressure, endometrial thickening, adrenal insufficiency	Corticotroph tumor progression Women fertility, steroid coverage, monitoring, lifelong?

Confronto tra i vari approcci terapeutici

"Approach to the Cushing's Disease Patient With Persistent/Recurrent Hypercortisolism After Pituitary Surgery". Bertagna et al, J Clin Endocrinol 2013



Roma, 9-12 novembre 2017

XVI CONGRESSO NAZIONALE AME X FACTOR IN ENDOCRINOLOGIA



ITALIAN CHAPTER



CONCLUSIONI

- Caso esemplificativo della *complessità nella gestione terapeutica della malattia di Cushing*, patologia rara con elevata morbilità e mortalità, tale da renderne necessaria la gestione clinica in un Centro specializzato.
- Il *trattamento di prima linea* è la *neurochirurgia*. Nelle forme più aggressive è richiesto un *approccio terapeutico multimodale* comprendente il trattamento radiante, la terapia medica con inibitori centrali della secrezione di ACTH o inibitori periferici della steroidogenesi surrenalica con eventuale effetto citotossico, e la surrenectomia bilaterale.
- La disponibilità di più opzioni terapeutiche con molecole differenti è fondamentale nei casi «non responder» o di «escape», nella prospettiva di una *terapia sempre più personalizzata*.

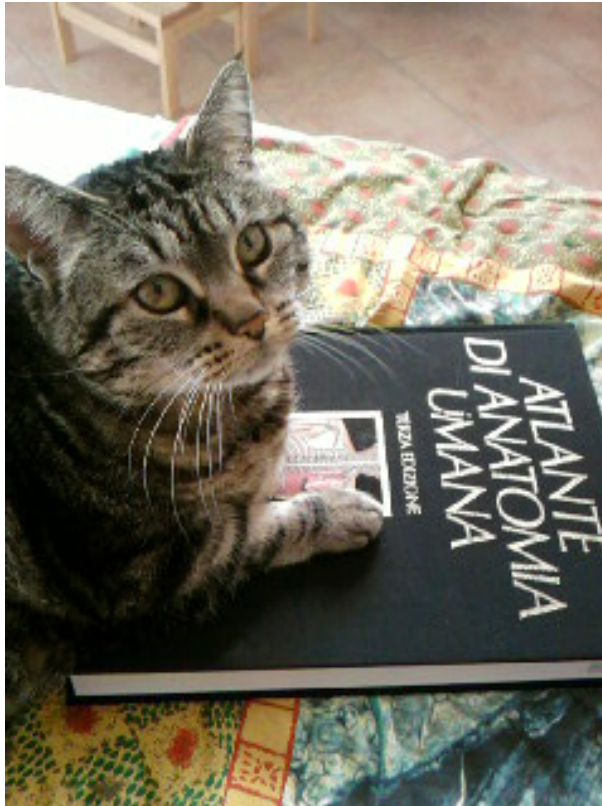


Roma, 9-12 novembre 2017

XVI CONGRESSO NAZIONALE AME X FACTOR IN ENDOCRINOLOGIA



ITALIAN CHAPTER



GRAZIE PER
L'ATTENZIONE