

Una diagnosi di carcinoma neuroendocrino metastatico in un paziente con storia di malattia di Cushing

C Bima

UOC di Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

INTRODUZIONE:

Gli adenomi ipofisari ACTH secernenti costituiscono la maggior parte delle cause di ipercortisolismo ACTH dipendente, mentre un 5-10% dei casi deriva da fonti ectopiche di ACTH o ancor più raramente di CRH. In particolare le neoplasie che co-secernono ACTH e CRH sono estremamente rare e di difficilissima diagnosi. Descriviamo il caso di un paziente di 54 anni osservato presso la nostra Unità Operativa di Patologia Ipotalamo-Ipofisaria, con storia di malattia di Cushing, che ha sviluppato un quadro di malattia metastatica da verosimile carcinoma neuroendocrino a primitività incerta.

DESCRIZIONE DEL CASO:

La storia clinica del paziente era esordita nel settembre 2016, quando, all'età di 53 anni, a seguito di accertamenti eseguiti per diabete mellito scompensato, veniva diagnosticato presso altro nosocomio un ipercortisolismo ACTH dipendente, in quadro di lesione sellare compatibile con macroadenoma ipofisario con estensione nel seno cavernoso destro. Il paziente veniva pertanto sottoposto ad intervento neurochirurgico di asportazione parziale dell'adenoma ipofisario per via trans-sfenoidale. L'esame istopatologico deponiva per "Cooke cell ACTH adenoma" con indice proliferativo Ki67 3-4%. Il paziente giungeva alla nostra attenzione a gennaio 2017 e presentava un fenotipo tipico del Cushing e una persistenza agli esami ormonali di elevati livelli di ACTH e cortisolo, con ritmo cortisolemico alterato e mancata inibizione al test di Nugent ed al test di soppressione ad alte dosi. Lo studio neuroradiologico dimostrava la persistenza di residuo patologico nel seno cavernoso destro. Il paziente veniva inoltre studiato in merito ad una possibile forma ectopica di malattia, mediante TC total body e PET-TC con gallio-peptidi, che sono risultate nella norma. Veniva pertanto posta indicazione a terapia farmacologica con cabergolina 0.25 mg/settimana e chetoconazolo 400 mg/die, sotto stretto monitoraggio clinico, biochimico e strumentale. A maggio 2017, alla rivalutazione multidisciplinare del caso, in assenza di ulteriori indicazioni neurochirurgiche, si procedeva a sospensione del trattamento con chetoconazolo ed introduzione della terapia con mitotano, gradualmente titolata fino ad un dosaggio di 1500 mg/die. Il paziente veniva inoltre valutato dall'equipe di radioterapia oncologica e conseguentemente indirizzato ad un trattamento radiante, effettuato secondo una tecnica frazionata nel mese di giugno 2017. A settembre 2017 si osservava un netto miglioramento del quadro clinico e biochimico con evoluzione verso l'insufficienza surrenalica, associato ad una stabilità del quadro neuroradiologico. Nel marzo 2018, in considerazione dell'insorgenza di astenia ingravescente, anoressia, nausea, febbre e significativo calo ponderale, il paziente veniva ricoverato presso la nostra divisione. Gli esami ematochimici ed ormonali documentavano AST 857 UI/l, ACTH 170 pg/ml, cortisolemia delle ore 8 pari 24 ng/dl. Allo studio ecografico dell'addome vi era evidenza di un completo sovrvertimento del fegato da parte di multiple lesioni ripetitive, la maggiore di 6 cm a livello del VII segmento, e un ispessimento dell'uretere destro di sospetta natura eteroformativa. L'approfondimento diagnostico mediante TC total body confermava multiple metastasi epatiche, la lesione patologica a carico dell'uretere destro di 2 x 4.5 cm, lesioni scheletriche a livello di multipli metameri cervico-dorso-lombo-sacrali e nodulo solido del pilastro diaframmatico destro. La RM encefalo con mdc dimostrava un notevole aumento dimensionale del residuo patologico di malattia fino ad infiltrare l'osso sfenoide e il clivus. Lo studio funzionale mediante PET-TC con gallio-peptidi e con FDG documentava aumentata captazione in regione sellare, a livello scheletrico con coinvolgimento di rachide in toto, multiple coste, sterno, entrambi gli omeri e i femori, a livello epatico e polmonare ilare di verosimile pertinenza linfonodale.

La biopsia epatica percutanea eseguita per tipizzazione delle lesioni secondarie evidenziava un quadro di metastasi di carcinoma scarsamente differenziato di tipo neuroendocrino, con elevato Ki67 index (>90%), compatibile anche con variante "a piccole cellule". A seguito della rivalutazione multidisciplinare del caso, con consulenza oncologica, il paziente effettuava 7 cicli di

chemioterapia con derivati del platino ed etoposide, con iniziale buona risposta metabolica e morfologica al trattamento citotossico.

CONCLUSIONI:

Questo caso clinico è esemplificativo di come la diagnosi differenziale tra la malattia di Cushing e le forme ectopiche di sindrome di Cushing sia estremamente complessa, e di come possa essere altrettanto difficile la diagnosi e il trattamento delle neoplasie neuroendocrine. Infatti, in più del 10% dei casi l'origine primaria del tumore rimane misconosciuta, nonostante l'attuazione di tutto il "work-out" diagnostico a disposizione, ossia l'imaging morfologico, in particolare la TC total body, l'imaging funzionale, quale la PET-TC con gallio-peptidi o con FDG, e l'analisi immunohistochimica delle lesioni metastatiche.