



Rincorrendo la Sindrome di Nelson: un caso clinico complesso

Alessandro Mondin¹, Mattia Barbot¹

Corrispondenza: alessandro.mondin@aopd.veneto.it

¹ U.O.C. di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedale-Università di Padova



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

Contesto: La bisurrenectomia (BS) rappresenta l'ultima ratio nella gestione della malattia di Cushing (CD) poiché, seppur estremamente efficace, rende i pazienti dipendenti a vita dalla terapia gluco- e mineral-corticoide e li espone al rischio di sindrome di Nelson (NS). La NS può interessare oltre il 50% dei pazienti con CD sottoposti a BS e si caratterizza per crescita/ricomparsa dell'adenoma ipofisario corticotropo. La prima linea è la chirurgia, mentre la radioterapia, specie stereotassica, ha spesso ruolo adiuvante in caso di residuo post-chirurgico. Tale combinazione non è sempre efficace e purtroppo ad oggi non esistono trattamenti medici approvati per la NS. Tra i farmaci potenzialmente efficaci vi sono il pasireotide (PAS), un analogo della somatostatina, e la temozolomide (TMZ), un agente alchilante utilizzato in neuro-oncologia. Le esperienze con entrambi i farmaci nella NS sono ad oggi molto limitate. Presentiamo un caso di NS in cui il trattamento medico ha avuto un impatto significativo sul controllo di malattia.

Caso clinico: Una donna con diagnosi a 37 aa di CD da macroadenoma ipofisario veniva sottoposta a chirurgia transnasosfenoidale (TS) (EI: tumore corticotropo, Ki67 <3%, p53 wild-type) con esito di persistenza e successiva radiochirurgia sul residuo adenomatoso. In attesa dell'effetto della radiochirurgia, la paziente veniva trattata con terapia medica (ketoconazolo + cabergolina) con scarso beneficio clinico e ormonale. Pertanto, dopo 5 aa dalla chirurgia, si optava per la BS. Pochi mesi dopo la chirurgia la paziente manifestava iperpigmentazione cutanea ed aumento dei livelli di ACTH nonostante terapia steroidea sovra-sostitutiva. Radiologicamente si assisteva a progressivo aumento del residuo adenomatoso, non responsivo a cabergolina off-label al massimo dosaggio. Poiché la paziente rifiutava una nuova chirurgia, dopo 3 anni dalla BS si eseguiva nuova radiochirurgia con transitoria stabilizzazione del residuo. Seguiva lenta crescita dell'adenoma finché, a 6 aa dalla BS, la paziente manifestava acutamente cefalea e deficit campimetrico con riscontro di estesa massa sellare con invasione dei seni cavernosi e sfenoidale. Dopo chirurgia TS urgente, l'istologico documentava un PitNET corticotropo con Ki67 8% e p53 elevata. Alla luce dell'istologia e della rapida ricrescita post-chirurgica (Figura 1) si avviava terapia off-label con PAS LAR 40 mg mensile e TMZ. Si assisteva a un rapido shrinkage dell'adenoma già dopo 3 mesi, ma a causa di importante mielotossicità (anche a dosaggio metronomico) la TMZ veniva sospesa. Veniva invece mantenuto il PAS, che determinava dapprima stabilizzazione e quindi ulteriore riduzione dell'adenoma anche a distanza di 12 mesi dalla sospensione di TMZ. Si rilevavano inoltre riduzione dell'ACTH e dell'iperpigmentazione (Figura 2).

Discussione: Il caso presentato, oltre a sottolineare come NS possa essere una patologia severa, enfatizza l'importanza di un approccio multimodale a questa patologia. Inoltre, se da un lato si conferma l'efficacia di TMZ nelle forme aggressive di tumori ACTH – secernenti, dall'altro si dimostra come PAS possa essere una valida alternativa nei pazienti intolleranti a TMZ. La nostra esperienza su questo caso aggiunge valore al ristretto trial clinico su 5 casi di NS trattati con PAS ed ai precedenti reports della letteratura e potrebbe quindi facilitare l'accesso ai pazienti a questo trattamento ancora off-label per la NS.

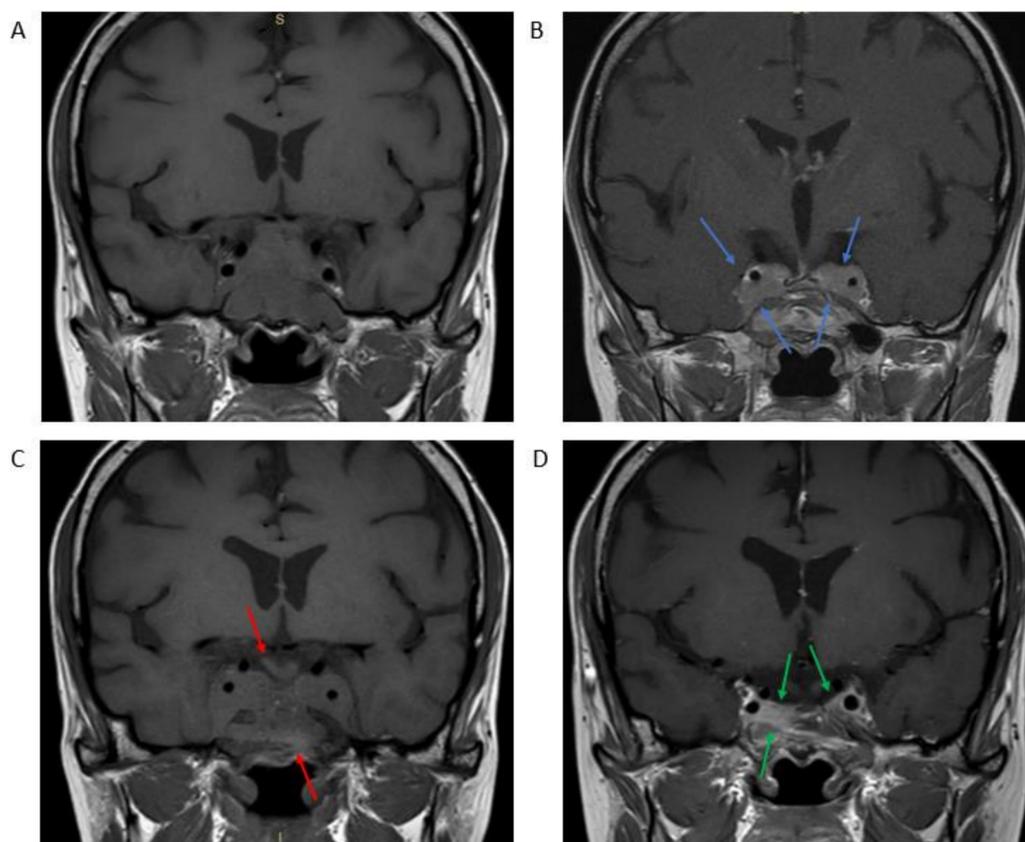


Fig.1: A: Manifestazione di sintomi da effetto massa rapidamente progressivi con riscontro radiologico di macroadenoma ipofisario (d max 40 mm), con aspetto disomogeneo, calcificazioni e invasione del seno sfenoidale. B: 3 mesi dopo la chirurgia reperto di residui a livello del clivus e dei seni cavernosi (frecce blu). C: Rapida ricrescita dei residui, riunitisi in un singolo macroadenoma del (d max 48 mm) (frecce rosse). D: In corso di terapia con PAS stabilizzazione e successiva riduzione della massa pituitarica a 12 mesi (frecce verdi).



Fig.2: Andamento dell'ACTH negli anni e relativi trattamenti. La prima chirurgia TNS è antecedente all'intervallo mostrato (*).