

TERAPIA MEDICA COMBINATA IN UNA SINDROME DI CUSHING DA CARCINOIDE POLMONARE METASTATICO

B. Crasta^[1], S. Chiloiro^[1], A. Giampietro^[1], G. Schinzari^[2], M. Gessi^[3], L. De Marinis^[1], A. Bianchi^[1], A. Pontecorvi^[1]

[1] UOC Endocrinologia e Diabetologia – Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

[2] UOC Oncologia – Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

[3] UOC Anatomia Patologica – Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Introduzione

La **sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH** è una forma infrequente (10-20%) di sindrome di Cushing ACTH-dipendente^[1], sostenuta dalla produzione di ACTH da parte di tumori neuroendocrini (NETs) che possono presentare varie localizzazioni (più frequentemente, polmonari) e vari gradi di differenziazione istologica ed aggressività, con manifestazioni cliniche correlate alla severità dell'ipercortisolismo.

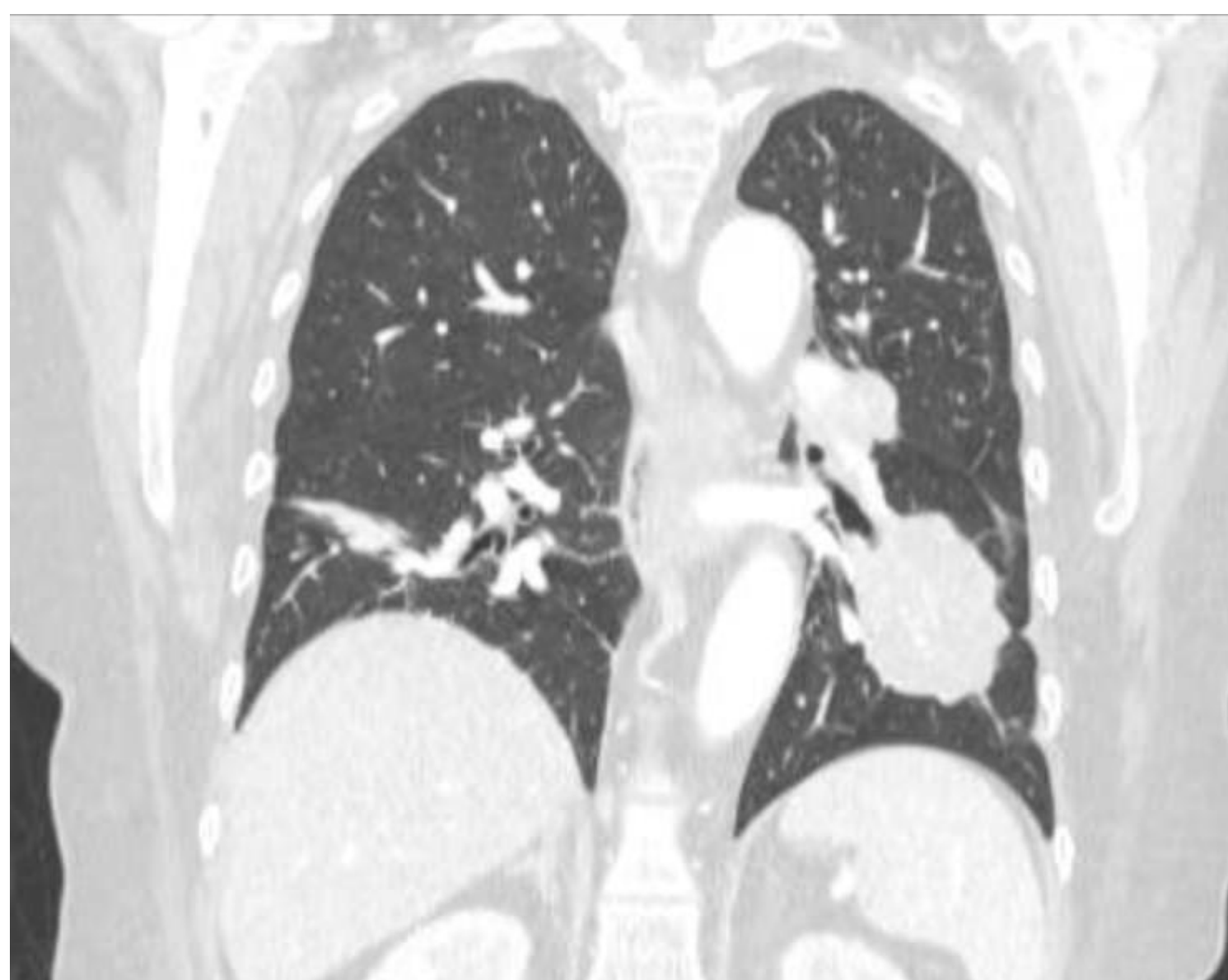
Caso clinico

Giungeva alla nostra osservazione una donna di 58 anni, per riferita comparsa da circa 4 mesi di gonfiore ingravescente del volto associato ad astenia con difficoltà alla deambulazione, ipertensione arteriosa di nuova insorgenza e ipokaliemia agli esami di routine (K = 2.5 mEq/L). Negava assunzione di cortisonici.

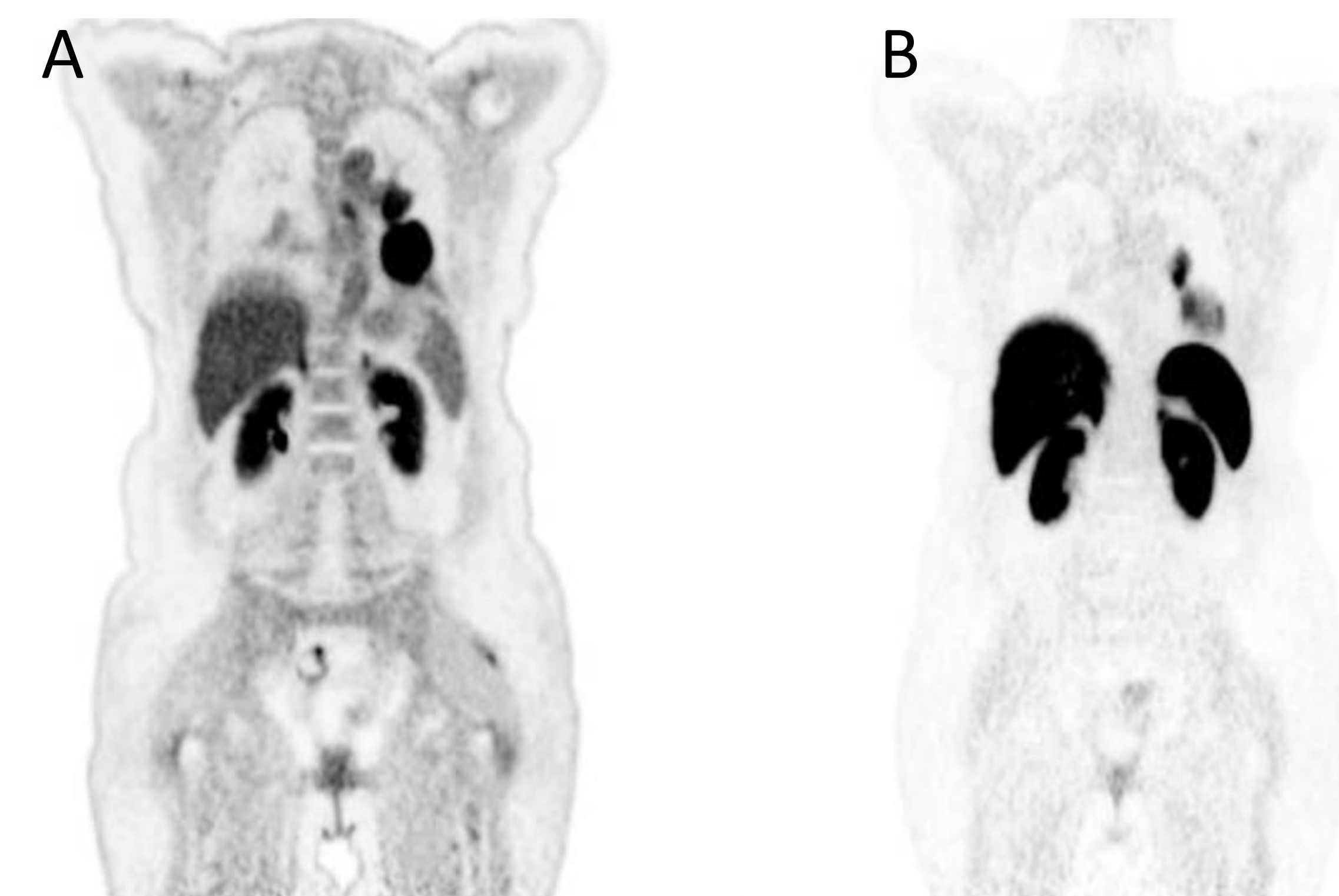
Portava in visione esami ematochimici che documentavano una condizione di **ipercortisolismo ACTH-dipendente** (ACTH 96.9 pg/mL, cortisolemia h.8 265.53 ng/ml, cortisolo salivare h.23 4.74 mcg/dl, cortisoloria delle 24h 93 mcg/24h), con **test di Nugent positivo** (dopo 1 mg DEX overnight, cortisolo 271.73 ng/ml, ACTH 101 pg/ml) e RM ipofisi con mdc negativa per lesioni focali.

Nel sospetto di sindrome di Cushing ectopica, presso il nostro Centro si ripetevano esami ematochimici basali (ACTH 123 pg/mL, cortisolemia h.8 576 ng/mL), e si approfondiva mediante:

- **DEX-8 mg**, che documentava mancata soppressione del cortisolo plasmatico dell'80% rispetto al basale (ACTH 86 pg/mL, cortisolemia h.8 439 ng/mL);
- **CRH test**, con mancato incremento dell'ACTH del 50% rispetto al basale;
- **RM ipofisi con mdc**, negativa per lesioni focali;
- **TC total body con mdc**, che evidenziava la presenza di formazioni nodulari polmonari, di cui la principale (di 5.5 cm, nel segmento basale laterale del LIS [Fig. 1]) veniva sottoposta a **biopsia** con esame istologico deponente per **tumore neuroendocrino ben differenziato, a tipo di carcinoide**.



[Fig. 1] Alla TC torace, evidenza di nodulo solido di 55 mm (dL) x 52 mm (dT) x 39 mm (dAP) parascissurale nel segmento basale laterale del LIS, adeso alla pleura mediastinica. Ulteriore nodulo di 34 mm (dL) x 27 mm (dT) x 35 mm (dAP), che contatta la pleura mediastinica ed infiltra il ramo arterioso segmentario apicale del LIS, ridotto di calibro ma pervio, e adeso alla pleura mediastinica.



[Fig. 2] Alla PET/TC con 18FDG [A] e alla PET/TC con 68Gallio-peptidi [B], evidente intensa captazione del tracciante metabolico e recettoriale in corrispondenza della formazione espansiva parenchimale polmonare del lobo inferiore di sinistra tra segmento basale laterale e antero-mediale, e della quota fissutale, verosimilmente di pertinenza linfonodale, localizzata in sede ilare polmonare sinistra.

Si sottoponeva la paziente a **PET-TC con 18FDG** [Fig. 2], che evidenziava, oltre alle formazioni tumorali note, ulteriori localizzazioni di malattia (toraciche bilaterali e sottocutanee in fossa iliaca sinistra e retroscapolare destra), e **PET-TC con 68Ga-peptidi** [Fig. 3], che documentava l'aumentata espressione dei recettori della somatostatina da parte di tali formazioni tumorali.

A seguito di discussione multidisciplinare, si decideva di impostare una **terapia farmacologica combinata con inibitori della steroidogenesi (Osilodrostat, Ketoconazolo) e Sandostatina LAR in iniezioni intramuscolari mensili**, ottenendo una progressiva riduzione dei valori di ipersecrezione di cortisolo (monitorato mediante periodico dosaggio della cortisoloria sulle urine delle 24 ore) e miglioramento dei sintomi e segni clinici associati, in assenza di significativi effetti avversi (monitorando periodicamente funzionalità epatica e ritmo cardiaco con controllo dell'intervallo QTc).

Discussione

Il caso clinico proposto descrive una severa sindrome di Cushing, a rapida insorgenza, sostenuta da un NET polmonare ben differenziato, a tipo carcinoide, con caratteristiche cito-istologiche "tipiche" che, tuttavia, in questo caso si presentava di grandi dimensioni alla diagnosi e associato alla presenza di multiple localizzazioni di malattia, anche a distanza, e pertanto risultava non resecabile chirurgicamente: la terapia combinata con inibitori della steroidogenesi (per il controllo rapido dell'ipercortisolismo) e analoghi della somatostatina (per il controllo a lungo termine della malattia), poco riportata in letteratura, ha mostrato in questo caso una buona efficacia nel ripristinare una condizione di eucortisolismo e migliorare il quadro clinico della paziente, associata a un buon profilo di sicurezza e tolleranza.

Take home messages

La **terapia combinata con inibitori della steroidogenesi e analoghi della somatostatina** può essere considerata un'opzione terapeutica efficace e sicura in caso di sindromi di Cushing sostenute da NET polmonari ben differenziati ma non resecabili chirurgicamente.

Bibliografia

[1] Gadelha M, et al. *Cushing's syndrome*. Lancet. 2023 Dec 9;402(10418):2237-2252.