



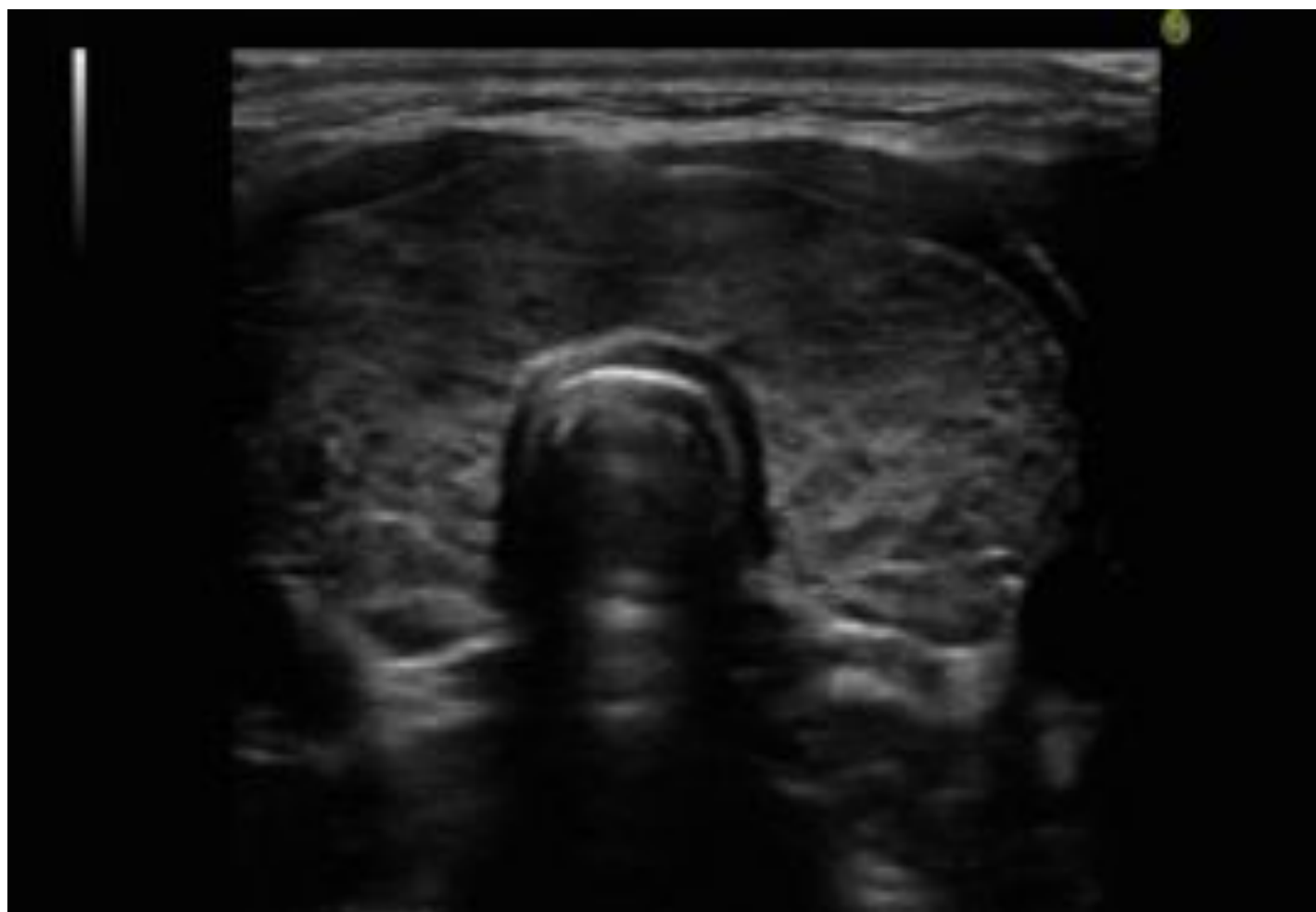
UN RARO CASO DI TRIPLICE TOSSICITÀ ENDOCRINA IN CORSO DI TERAPIA COMBINATA CON PEMBROLIZUMAB E LENVATINIB: TIROIDITE, DIABETE E IPOFISITE.

Simone Antonio De Sanctis, Sabrina Chiloire, Antonella Giampietro, Antonio Bianchi, Laura De Marinis, Olga Martelli, Anna Fagotti, Alfredo Pontecorvi

1. Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, Catholic University of the Sacred Heart - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy
2. Division of Gynecologic Oncology, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli IRCCS, Rome, Italy.

Introduzione: gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) e gli inibitori tirosin-chinasici (TKI) hanno consentito importanti progressi nel trattamento di molte neoplasie. Il loro utilizzo può associarsi tuttavia allo sviluppo di complicanze infiammatorie immuno-mediate, spesso endocrinologiche, più frequenti in terapia combinata: la più comune è la tiroidite (incidenza 20%), il diabete è la più rara (<1%). Le tossicità endocrine possono sovrapporsi tra loro e necessitano sempre di un'attenta gestione multidisciplinare.

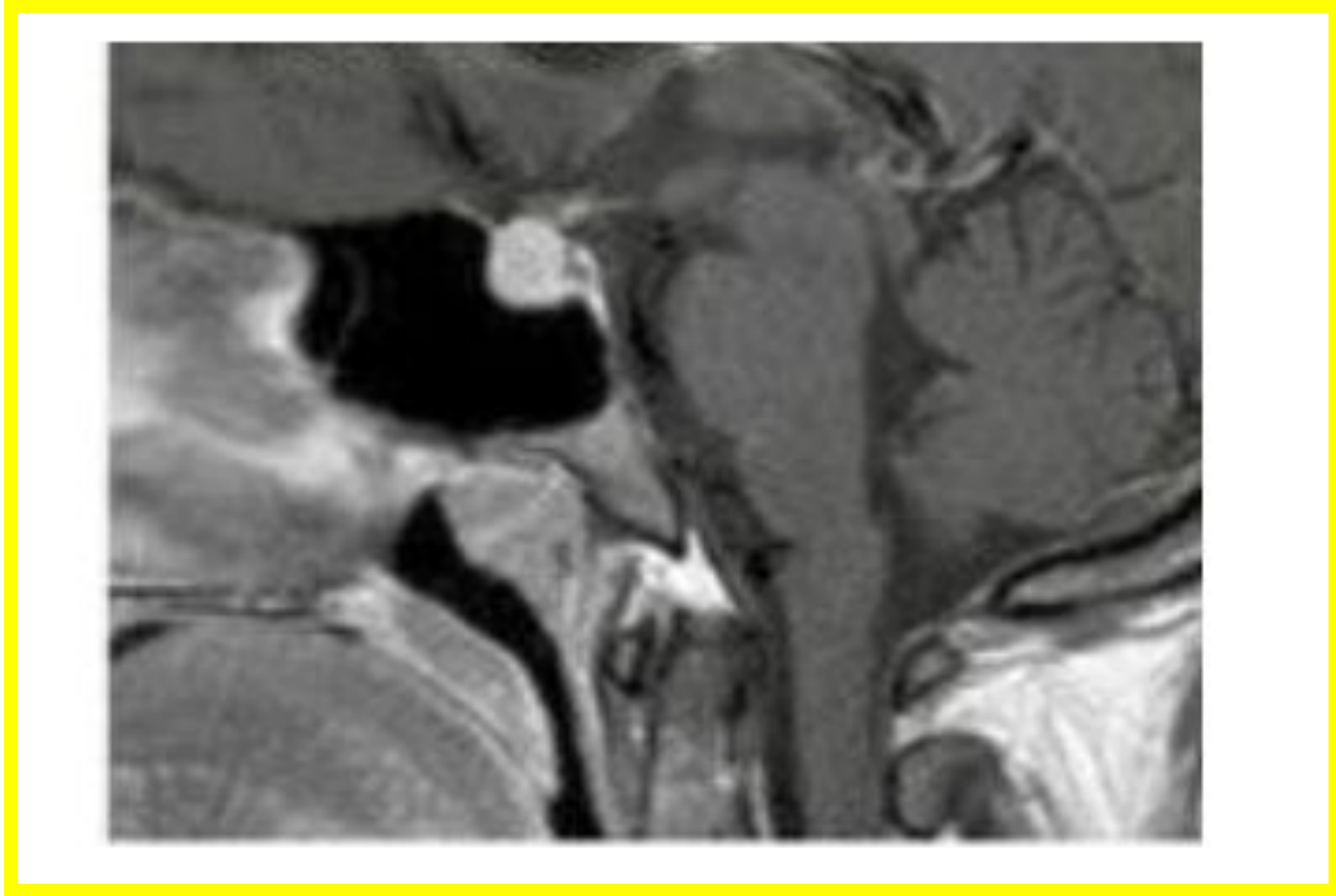
Caso clinico: presentiamo il caso di una donna di 66 anni, giunta alla nostra attenzione a marzo 2022. La paziente era affetta da adenocarcinoma endometriale, sottoposto nel 2019 a istero-annessiectomia bilaterale, e successivamente trattato con Pembrolizumab 200 mg ogni 4 settimane e Lenvatinib 10 mg/die (23 cicli). Dopo 6 settimane dall'inizio della terapia, la paziente sviluppava un quadro di tireotossicosi (TSH <0.1 microUI/mL, fT4 2.12 ng/dL). All'ecocolorDoppler tiroideo la ghiandola mostrava aumento volumetrico e disomogeneità diffusa, mentre l'esame obiettivo era negativo. A settembre 2022, gli esami documentavano un quadro evolutivo di ipotiroidismo (TSH 25 microUI/mL, fT4 1 ng/dL), richiedendo terapia sostitutiva con levotiroxina 100 mcg. Si riscontravano inoltre: glicemia a digiuno 301 mg/dl, HbA1c 80 mmol/mol (9.5%), C-peptide indosabile. Si richiedeva pertanto il dosaggio degli anticorpi GAD, IA-2 e ZnT8, negativi, e si iniziava terapia con insulina sottocute con schema basal-bolus, con beneficio.



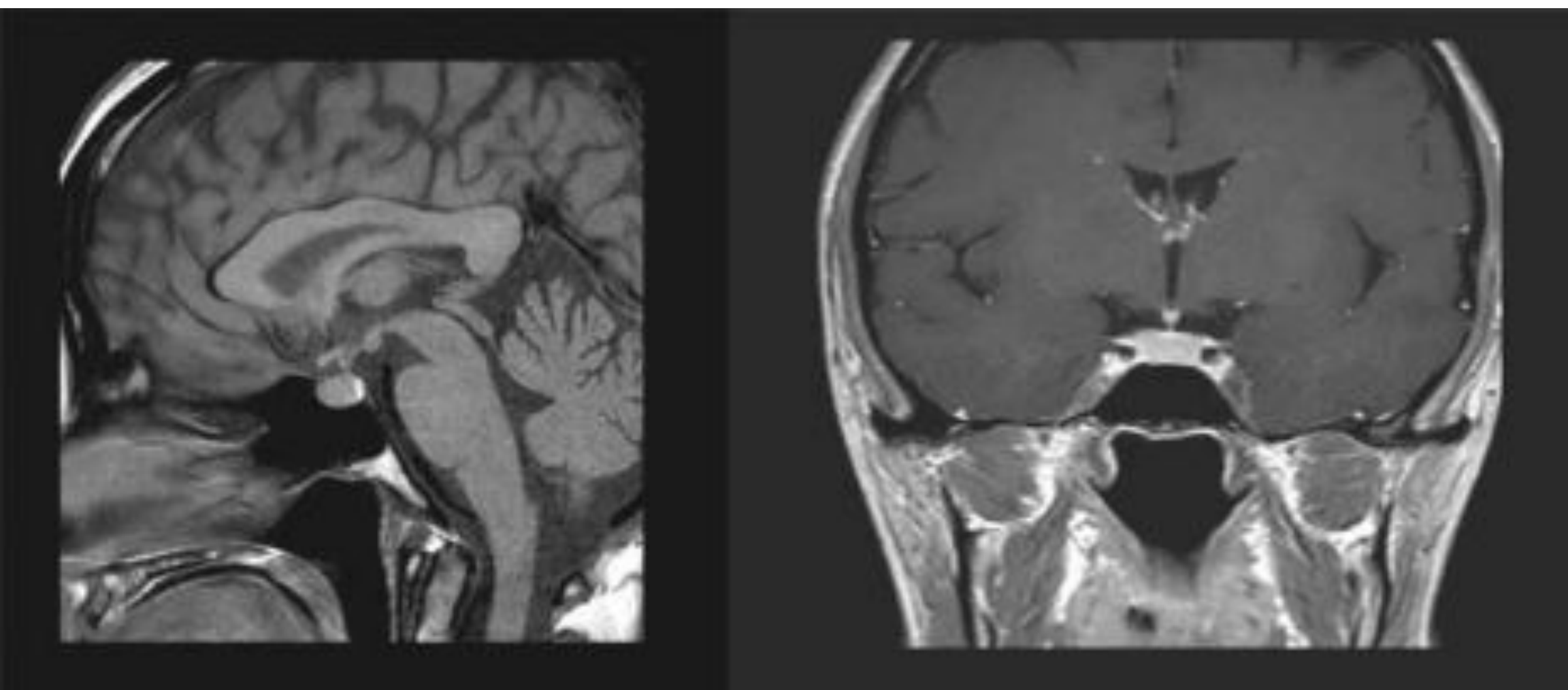
EcocolorDoppler tiroideo

SETTEMBRE 2022	OTTOBRE 2022	GENNAIO 2023
Dosaggio di anticorpi (GAD, IA-2, ZnT8): negativi	Terapia: insulina sottocute con schema basal-bolus	Ai nuovi esami ematici: glicemia a digiuno 121 mg/dl, Hb glicata 7.5%
Esclusione di una condizione di chetoacidosi	Insulina glargine 18 UI la sera	Iniziata Semaglutide 1 mg/die, con successo (funzionalità pancreatica residua discreta)
Visita diabetologica urgente	Insulina aspart 6 UI ai pasti	

Successivamente, la paziente sviluppava astenia progressiva, nausea ed inappetenza e gli esami eseguiti a maggio 2024 documentavano un quadro di ipocortisolismo centrale (ACTH <3 pg/ml, cortisolo 3 ng/ml con elettroliti normali). Si iniziava terapia sostitutiva con cortone acetato 37.5 mg. La RM ipofisi con mdc ha mostrato le caratteristiche tipiche dell'ipofisite. Dopo un mese, la paziente si presentava in condizioni generali discrete, riferendo ancora sintomatologia aspecifica: si sostituiva Cortone acetato con idrocortisone 25 mg e si richiedeva un controllo a 6 settimane, dove la paziente recava in visione esami ematochimici eseguiti a settembre 2024 e documentanti: HbA1c 6.6%, TSH 9.45 microUI/mL, ACTH 1.9 pg/ml, cortisolo 55 ng/mL. Si effettuava ulteriore incremento posologico a 30 mg di idrocortisone, con successivo aggiustamento del dosaggio di levotiroxina a 125 mcg/die. E' stata richiesta nuova RM ipofisi a 6 mesi dalla diagnosi, documentante riduzione dell'infiammazione con recupero della normale morfologia ghiandolare. Al momento la paziente presenta un buon controllo di malattia e prosegue un follow-up trimestrale.



RM ipofisi documentante quadro infiammatorio tipico



RM ipofisi a 6 mesi

Conclusioni: le endocrinopatie immuno-mediate sono eventi avversi significativi delle immunoterapie e possono essere multiple ed eventualmente simultanee. Il rischio di svilupparle aumenta con le terapie combinate, pertanto queste richiedono una sorveglianza endocrinologica più stretta. E' fondamentale un approccio multidisciplinare al paziente per una gestione ottimizzata delle complicanze della terapia oncologica.