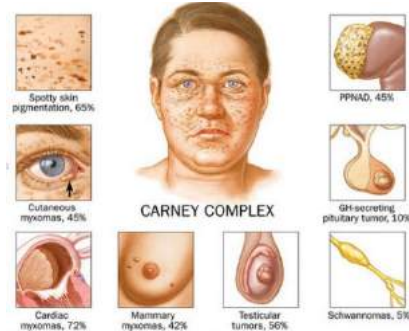
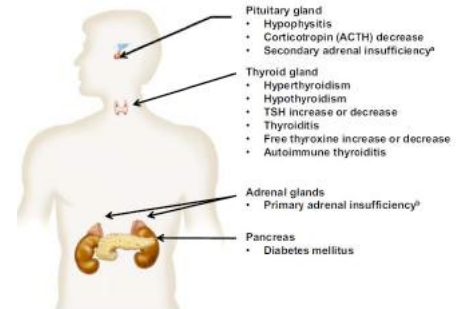


Complesso di Carney



Il complesso di Carney è una sindrome genetica autosomica dominante estremamente rara, causata da mutazioni di PRKAR1A che portano a pigmentazione cutanea e coinvolgimento delle mucose con tumori endocrini e non, che includono la malattia nodulare pigmentosa primaria della corteccia surrenale, il cancro della mammella e il mixoma atriale.

Effetti Avversi degli Inibitori del Checkpoint sul Sistema Endocrino



Gli inibitori del checkpoint dell'immunità hanno dimostrato un miglioramento significativo nel trattamento e nella sopravvivenza in diverse neoplasie, tra cui il melanoma. Questo beneficio può essere però accompagnato da effetti avversi immuno mediati in diversi organi, tra cui la cute, il sistema gastroenterico, il fegato e le ghiandole endocrine¹.

1. Adapted from Szoln M et al. Cancer Treat Rev 2017.

Case Report

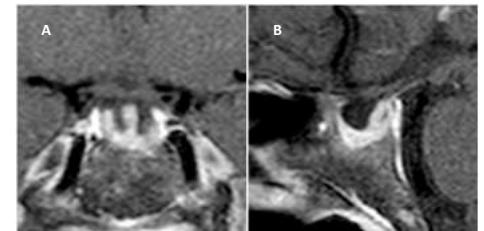
Una donna di 41 anni è venuta alla nostra attenzione per una ipofisite secondaria a trattamento con nivolumab. Nel 2005 la paziente era stata sottoposta a surrenectomia sinistra per un adenoma funzionante, non riportando segni di insufficienza surrenalica al follow-up.

A marzo 2013, è stata sottoposta a mastectomia NAC-Sparing destra, con riscontro di carcinoma papillare incapsulato intracistico con rari focolai di microinfiltrazione dello stroma circostante (BRCA1/2 negativo).

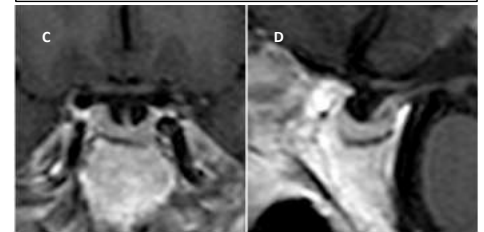
A marzo 2019 è stata sottoposta a exeresi della parotide sinistra, con diagnosi istologica di melanoma BRAF V600E wild-type.

A giugno 2019, è stata quindi avviata terapia con nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane. Il trattamento è stato inizialmente ben tollerato, ma a seguito della quinta dose la paziente ha manifestato ipotensione, tachicardia, astenia, vertigini, nausea e anoressia. Gli esami ematochimici hanno confermato una diagnosi di iposurrenalismo centrale (ACTH < 3 pg/mL, cortisolo ore 8 5 µg/dL). La paziente è stata sottoposta a terapia con idrocortisone 100 mg ev ogni 6 ore per 24 ore, convertito poi in idrocortisone 20 mg cp die, con rapida risoluzione della sintomatologia.

La RMN encefalo ha escluso lesioni secondarie e rivelato un quadro di sella vuota parziale, con reperti suggestivi di ipofisite. Non ci sono stati segni di diabete insipido. Gli esami di funzionalità tiroidea hanno evidenziato un quadro di ipertiroidismo transitorio, poi risoltosi senza necessità di terapia sostitutiva. Anche se in assenza di sintomi compressivi le linee guida ESMO raccomandano di proseguire l'immunoterapia con adeguata terapia ormonale sostitutiva, il nivolumab è stato sospeso per decisione della paziente.



Scansioni RMN in T1 con contrasto in coronale (A) e sagittale (B): quadro di sella vuota parziale: l'ipofisi misura 12.5 mm con un peduncolo ispessito di 4.25 mm, suggestivo di ipofisite.



Scansioni RMN in T1 con contrasto in coronale (C) e sagittale (D): peduncolo di normale spessore, con evidenza di risoluzione del processo infiammatorio ipofisario.

^a No terapia ormonale;

^b Idrocortisone 10 mg 1 cp ore 8, ½ cp 12 ore 12, ¼ cp ore 18.

Autoimmunità ed esami ormonali				
	8/2019 ^a	12/2019 ^b		
Anti-GAD Ab	-	< 0.1	UA/mL	0.01 – 1.01
Anti-TG Ab	< 5	< 5	UI/mL	5 – 100
Anti-TPO Ab	< 1	< 1	UI/mL	1 – 16
FT3	3.67	3.39	pg/ml	2.2 – 4.2
FT4	20.6	12.04	pg/dl	8.10 – 17.10
TSH	0.008	1.87	mUI/L	0.3 – 3.6
PTH	-	16.50	pg/mL	6.50 – 36.80
C-Peptide	-	1.80	ng/ml	0.85 – 3.98
Insulina	-	7.0	µU/ml	2.1 – 22.0
ACTH	< 3	4.6	pg/ml	5 – 55
Cortisolo ore 8	5	2.1	µg/dL	9 – 23
Cortisolo ore 12	-	16.1	µg/dL	9 – 23
Cortisoloria 24 ore	-	153.0	nmol/24h	38.0 – 208.0

A gennaio 2020 una nuova RMN ha confermato la risoluzione dell'ipofisite. A maggio 2020 la paziente è stata sottoposta a intervento chirurgico per recidiva del tumore parotideo, senza ulteriori riprese di malattia.

A ottobre 2020 e ad aprile 2021 la paziente ha sviluppato ictus ischemico, trattato con trombolisi. All'ecocardiogramma è stata quindi evidenziata una massa atriale, che rimossa chirurgicamente si è rivelata un mixoma all'esame istologico.

A gennaio 2022, nel sospetto di un quadro sindromico, è stata eseguita un'indagine genetica, evidenziando una mutazione patologica sull'esone 5 del gene PRKAR1A in eterozigosi, che ha confermato la diagnosi di complesso di Carney e giustificato la presenza di neoplasie multiple in una singola giovane paziente.

Grazie al lavoro coordinato di un team multidisciplinare, è stato possibile porre diagnosi di una malattia rara con manifestazioni endocrine polimorfe e un quadro potenzialmente letale per la paziente.

Corresponding author: Prof. Francesco Giorgino, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Piazza Giulio Cesare, 11, 70124 Bari, Italy. E-mail: francesco.giorgino@uniba.it