



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
www.assoziazionemediciendocrinologi.it
Per la qualità clinica in Endocrinologia

VI CORSO
AGGIORNAMENTO AME
IN ENDOCRINOLOGIA
CLINICA



PROGRAMMA DIDATTICO MODULO 5
SURRENE: COME CONVIVERE
CON LE LINEE GUIDA E LA
SPENDING REVIEW

S. di Cushing, iposurrenalismo

algoritmi diagnostico-terapeutici

G. Reimondo (Torino) – M. Pellegrino (Cuneo)

CASO 1



G.M.L., 48 anni

Da inizio anno comparsa di **senso di affanno, maggiore affaticabilità, perdita di peso;**

lieve incremento **TSH (5.3 mcUI/ml)**, con FT4 normale, anticorpi negativi ed ETG tiroidea nella norma;

K⁺ 5.6 mEq/L (era 5.1 nel 2013).

ETG addome negativa per lesioni patologiche.

Impostata terapia con **levotiroxina, 25 poi 50 mcg al giorno.**



- Indicazione corretta?
- Avreste chiesto altri esami?
- Quali elementi vi avrebbero condotto a chiedere altri esami?

La paziente viene inviata all'endocrinologo,
che la vede così:



- **Confermate la vostra valutazione precedente?**
- **Chiedereste ulteriori esami?**
- **Quali?**

- dosaggio urgente di cortisolo e ACTH:
 - **ACTH >1000 pg/ml e cortisolo <2 mcg/dl**
- **Abanti21OHas steroidea positivi. PRA 11,6 ng/ml/h ALDO 6 pg/ml. DHEAS < 150 µg/l.**
- Test tubercolina negativo a 24 e 48 ore.
- **TC addome superiore senza mdc: surreni nella norma**

Treatment of suspected acute adrenal insufficiency should never be delayed by diagnostic procedures

- Blood for serum cortisol, ACTH, Na, K, creatinine, urea, glucose and other testing for precipitating causes (bacterial or viral infections) should be drawn, and therapy should be initiated immediately.
- S-cortisol <250 nmol/L (9 mcg/dl) and increased ACTH in the presence of acute illness (suspected acute adrenal insufficiency) is diagnostic of primary PAI.
- S-cortisol <400 nmol/L (14.5 mcg/dl) and increased ACTH in the presence of acute illness raises a strong suspicion of PAI
- Random morning cortisol concentrations lower than 80 nmol/L (3 µg/dL) are strongly predictive of adrenal insufficiency

Devo sempre fare un ACTH test?

- NO, sebbene qualcuno ritenga che vada comunque fatto anche per valori di cortisolemia random < 3 mcg/dl, ma comunque dopo aver iniziato la terapia sostitutiva, senza urgenza
- Quale test?
 - 250 mcg, perché commercialmente disponibile e comunque anche lo stimolo con 1 mcg è sovralfisiologico (e ovviamente complesso da preparare)

Impostata terapia con cortone acetato 37.5 mg al dì e Florinef 0.1 mg ½ co, al controllo:



- ACTH 324 pg/ml e cortisolo 0.37 mcg/dl prima di Cortone
- PRA 6.8 ng/ml/h**, potassio 4.4 mEq/L
- TSH 2.29 mcUI/ml
- HbA1c 5.7%

CASO 2



G.M., 18 anni

Inviato per controllo in **iposurrenalismo primitivo e ipogonadismo gonadotropo**; **identificazione recente di eziologia genetica per mutazione “non-sense” di DAX1**.
La mamma è portatrice, mentre la sorella è indenne

Assume Cortone 25 mg 1 co al mattino, mezza al pomeriggio e mezza co/sera; Florinef mezza co/die, Testoenant 250 mg ogni 3 settimane.

EO nella norma salvo lieve ipotrofia gonadica; melanodermia sfumata, non pigmentazione mucosa orale.

Sta soggettivamente bene; recente stress da esame di maturità; obiettivamente si rileva accentuazione della pigmentazione cutanea e labiale; non epigastralgie.

Kg 65 (stabile), PA 105/70.

ACTH >2000 prima di Cortone, PRA 17;
sodio 141.2 mEq/L, potassio 4.2 mEq/L, glicemia 76.



1. Non faccio nulla e rivedo il paziente fra 1 mese
2. Verifico la compliance alla terapia, le terapie concomitanti non ormonali e la curva di cortisolo dopo cortone
3. Passo a idrocortisone
4. Aumento Florinef
5. Aumento Cortone



Patients With Adrenal Insufficiency Hate Their Medication: Concerns and Stronger Beliefs About the Necessity of Hydrocortisone Intake Are Associated With More Negative Illness Perceptions

Jitske Tiemensma, Cornelia D. Andela, Alberto M. Pereira, Johannes A. Romijn, Nienke R. Biermasz, and Adrian A. Kaptein

JCEM 2014

PROS

- Cortisone acetate is available in Italy.
- Compared with HC, it shows a lower serum cortisol peak and delayed clearances of cortisol (2 daily doses; possible advantage)

CONS

- Cortisone acetate requires activation to cortisol by hepatic 11betaHSD1, which contributes to a higher pharmacokinetic variability compared to HC. This conversion could be impaired in:
 - Patients with congenital Cortisone Reductase Deficiency
 - Patients treated with rhGH (GH may inhibit 11betaHSD1 expression)
 - patients with advanced liver disease.

Cortone Acetato

Pros

- Hydrocortisone, i.e cortisol, do not require hepatic activation.
- HC shows a higher serum cortisol peak, followed by a rapid decline ($< 3 \text{ ug/dl}$ 5- 7 h after ingestion).
- Advantages of HC include the potential for fine dose adjustment with smaller fractionated doses (2 -3 daily doses).
 - risk of over -replacement (?)

Cons

- It is not available in Italy.
- Patient compliance with thrice-daily dosing is far from absolute for many patients; possible increased risk of adrenal crisis, especially for older patients

Idrocortisone

Prima di potenziare o variare la terapia si consiglia controllo dell'assorbimento del cortone (e della rigenerazione cortisolica),

K 3.4. Funzione tiroidea normale;

PRA > norma (circa 6) ma in riduzione

ACTH elevato, ma meno che in precedenza (1087).

Cortisolo dopo Cortone 14 mcg/dl.

Si consiglia di sostituire Cortone con Idrocortisone alla dose di 15 mg al mattino, 10 mg al pomeriggio e 5 mg alla sera.



DOPO L'INTRODUZIONE DELL'IDROCORTISONE

elettroliti nella norma; funzione tiroidea normale;

PRA 8.4

ACTH 1390

Lamenta nell'ultimo periodo lieve sonnolenza e difficoltà di concentrazione (stress da studio intenso).



1. Aumento idrocortisone

2. Aumento Florinef

3. Non modifico la terapia, considero un accettabile compenso





Aumentato
sino a **AUMENTA IDROCORTISONE** no

PRA 7.2 e ACTH molto elevato (3637-1600 a 339 e 446 ng/dl dopo idrocortisone).

Soggetti a **CONFIRMATA LA TERAPIA** semi-agonisti

Pigmentazione cutanea accentuata ma mucosa orale non pigmentata.

Esami successivi:

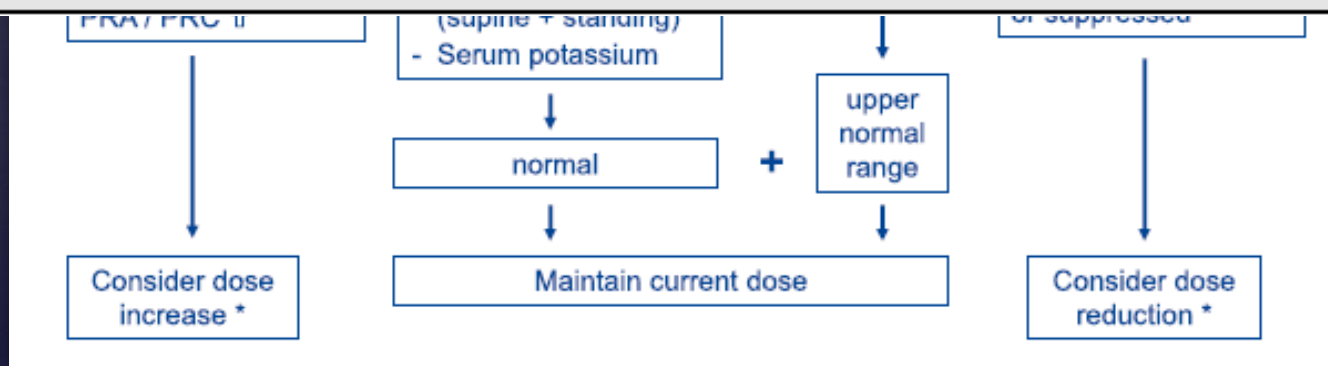
Na **AUMENTA IL FLORINEF A 1 CO** h,
ACTH 2900 pg/ml

Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency

Marcus Quinkler, MD, Prof. Dr. med. ^{a, b, **},

Practice points

- Clinical signs of aldosterone deficiency are hypotension, salt craving, weakness, often combined with hyponatremia and hyperkalemia.
- The diagnosis is based on the demonstration of decreased basal serum aldosterone and elevated PRA.
- 9a-fluorocortisol is the standard therapy with doses of 0.05–0.2 mg once daily.
- Patients should take sodium salt without restrictions.
- Signs for adequate replacement therapy are general well-being, electrolytes within the normal range, normal blood pressure, and a PRA in the upper normal range.
- Doses often need to be increased during pregnancy (in case of hyperkalemia, hypotension), and in hot weather with increased sweating, and should be reduced in patients developing hypertension.



ACTH
3077-150-6
24;
cortisolo
1-15.2-5.3

Nell'estate
successiva viene
ricoverato per crisi
ipocorticosurrenalica
durante episodio
gastroenteritico.

Riferisce da un po'
di tempo di sentirsi
stanco e con
difficoltà di
concentrazione.

Controllo clinico
non adeguato
**Sospende
IDROCORTISONE
inizia
PLENADREN 20
mg + 5 mg in
un'unica
soluzione al
mattino.**

Per i livelli di
ACTH si
propone di
sostituire la ½
co serale di
idrocortisone
con
SOLDESAM 4
gtt e ridurre al
mattino a 1 co
l'idrocortisone
delle 8.00

**BENESSERE
SOGGETTIVO**

**Toglie
Soldesam,
aggiunge
in terapia
DHEA 50
mg 1/die
per tre
mesi**

1. Concordo

2. Non concordo

3. Sono confuso





Esami eseguiti dopo due settimane di terapia con Plenadren:

- PRA 6.6 ng/ml/h, calcio totale 9.4 mg/dl, potassio 4.6
- ACTH 1230-1017-764-549-465-229 pg/ml;
- cortisolo 0.22-5.47-17.48-13.11-16.7-9.65 mcg/dl

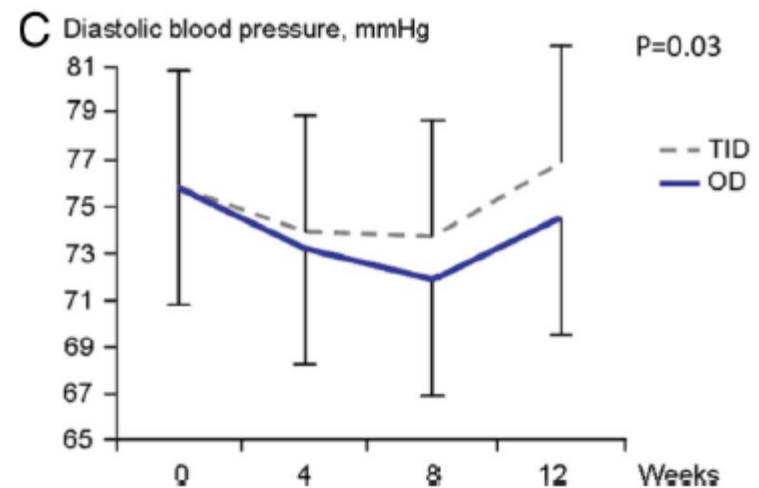
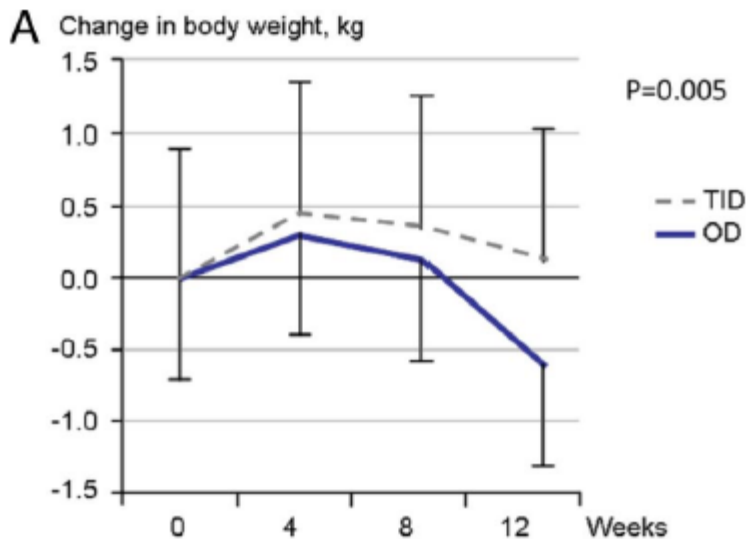
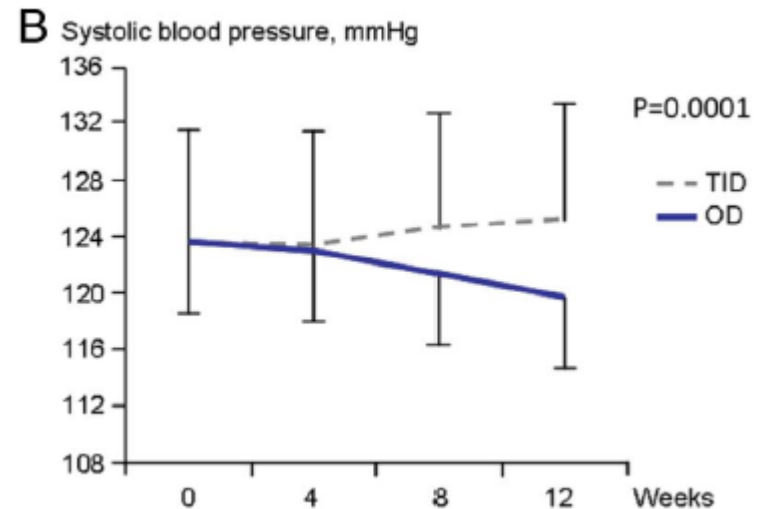
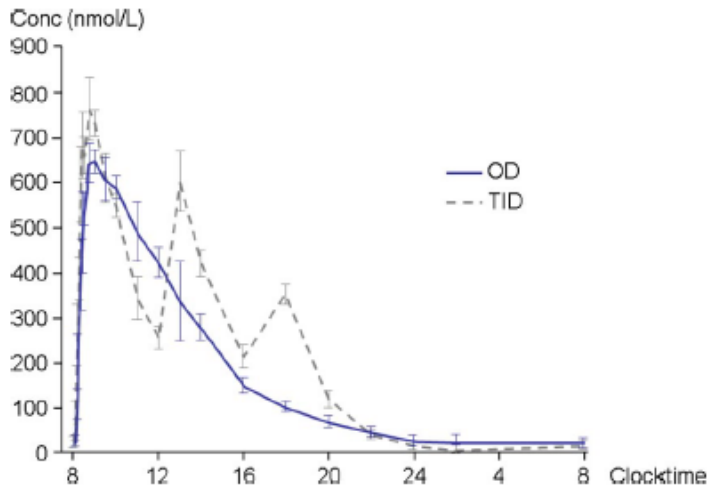
CONCLUSIONI:

profilo di cortisolo discreto con idrocortisone a r.m., a fronte di ACTH francamente elevato, ma responsivo alla terapia.

Propongo di portare PLENADREN a 30 mg al dì in un'unica soluzione al mattino al risveglio.

Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation

Johannsson et al, JCEM 2012



P50: INTERCURRENT ILLNESS DOSE REGIMEN IN ADRENAL INSUFFICIENCY WITH A DUAL-RELEASE HYDROCORTISONE FORMULATION DERIVED FROM POPULATION PHARMACOKINETIC MODELLING

Simonsson USH,¹ Skrtic S,² Lennernäs H,³ Johannsson G⁴

1. Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Sweden; 2. Department of Clinical Pharmacology, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden;

3. Department of Biopharmaceutical Sciences, Uppsala University, Sweden; 4. Department of Endocrinology, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden



Figures 1a and 1b. Simulated cortisol concentrations versus time since first dose after IR HC tablet and different dosing regimens

Figure 1a. Simulated cortisol concentrations vs time since first dose after IR HC tablet (—) and dual-release HC tablet BID (—) intercurrent illness regimens. The horizontal dashed line indicates the minimum cortisol target threshold²

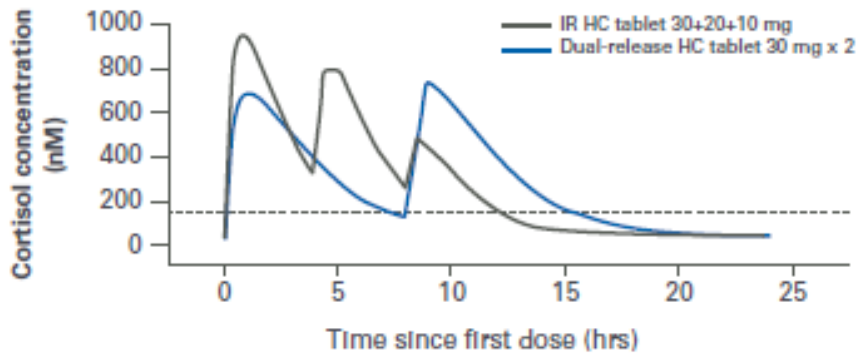
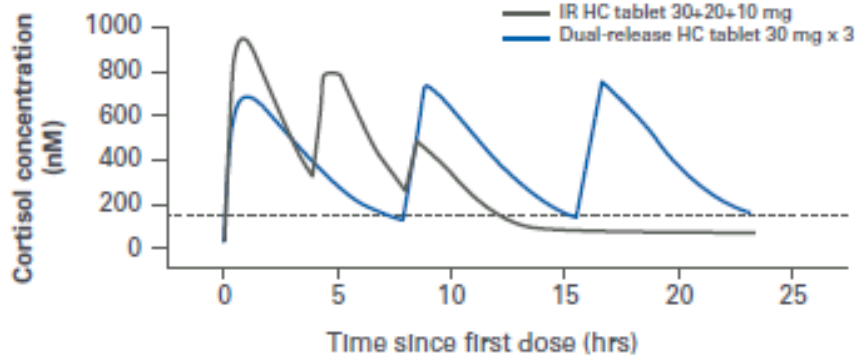


Figure 1b. Simulated cortisol concentrations vs time since first dose after IR HC tablet (—) and dual-release HC tablet TID (—) intercurrent illness regimens. The horizontal dashed line indicates the minimum cortisol target threshold²



ALCUNI DATI DAL SAN LUIGI

19 pazienti, età mediana 43 aa,

10 primitivi, 9 secondari

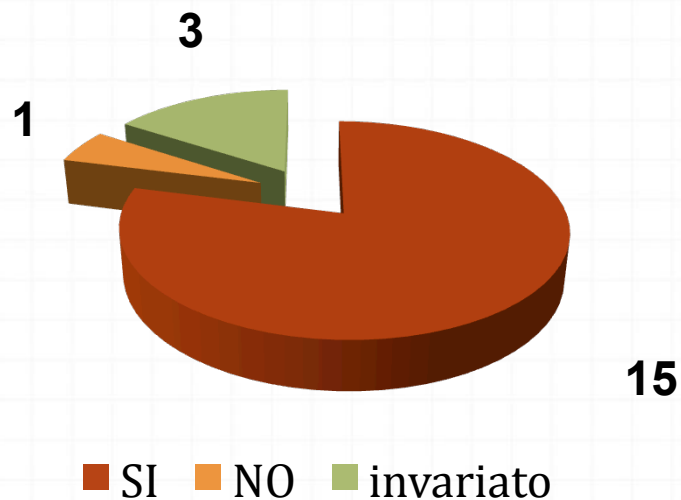
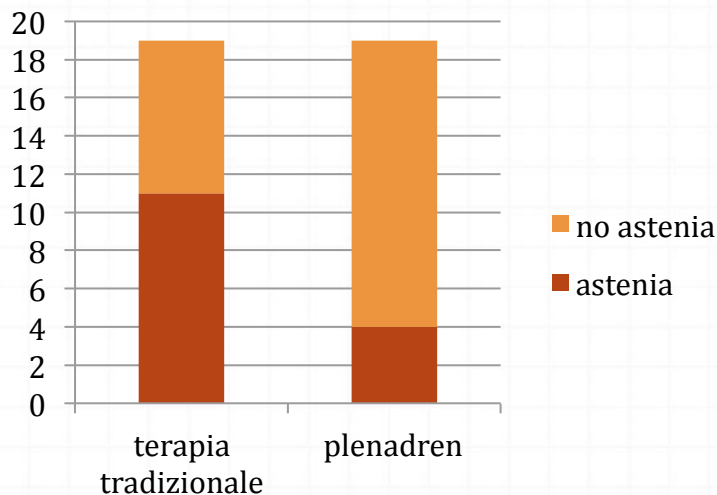
11 in cortone (10-37.5 mg/die), 8 in idrocortisone (20-30 mg/die)

Peso in riduzione in 4 pazienti

Glicemia e potassio invariati

Ha sospeso 1 paziente per peggioramento dell'astenia

Plenadren 20-25 mg con necessità di incremento in 3 pazienti



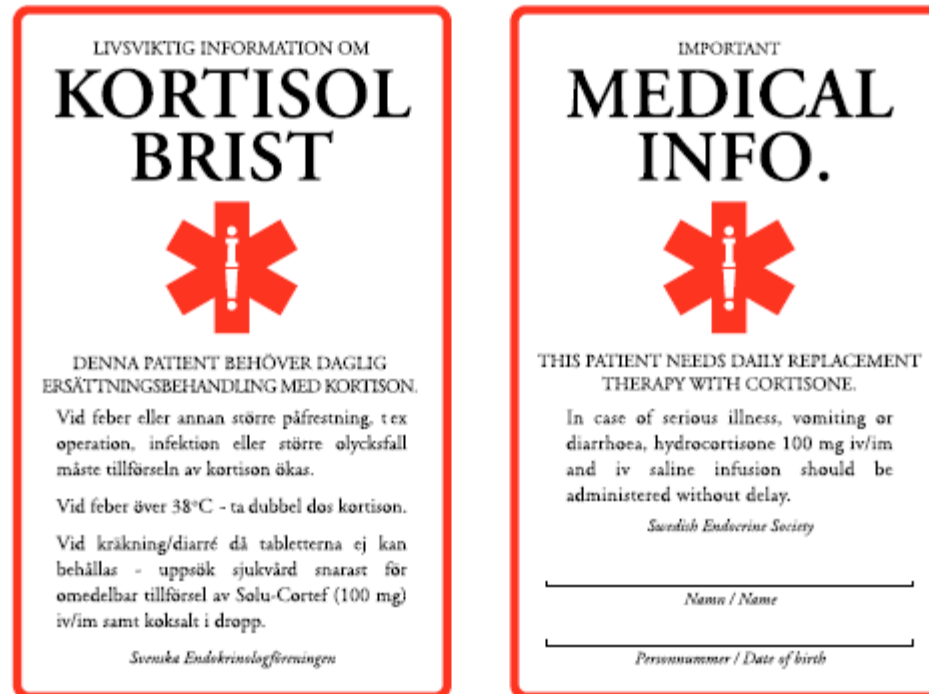


Fig. 2 The Swedish duplex steroid card for adults with English and Swedish text. A version for children also exists. Equivalent cards are also used in Norway.

... in sintesi

Falorni et al, Endocrine 2013

- Serum sodium and potassium determinations must be included in annual routine laboratory analyses.
- Serum cortisol is generally not informative.
- Cortisol determination prior and 2, 4 and possibly 6 h following the oral administration of hydrocortisone/cortisone acetate may be performed in subjects with signs or symptoms of glucocorticoid deficiency.
- Daily UFC is only useful to document an excess in the daily dose of glucocorticoids.
- Similarly, hydrocortisone/cortisone acetate dose must not be adjusted on the basis of ACTH concentration, with the only exception of ACTH concentrations within the normal range that are generally a sign of an excessive treatment.
- PRA is useful to adjust treatment with fludrocortisone. An optimal dose of fludrocortisone should maintain sodium/potassium concentrations, plasmatic renin concentration and arterial blood pressure within the normal ranges

CASO 3



D.M.S., 27 anni

Una gravidanza a termine a 18 anni.

Eumenorrea fino a 24 anni, successiva oligomenorrea con periodi di amenorrea, impostata EPO (Diane) dal ginecologo.

Concomita progressivo incremento di peso, + 20 kg solo negli ultimi 3 anni, fino agli attuali 103 kg. Numerosi fallimenti con la dietoterapia. Aspetti bulimici.



EO: addome globoso per adipe, strie rosee all'addome e alla radice degli arti. Lieve succulenza AAll, pannicolo adiposo abbondante.

PAOS 180/120

- **FARESTE ESAMI PER ESCLUDERE IL CUSHING?**
- **RICOVERO O REGIME AMBULATORIALE?**



Clinical features of Cushing's syndrome

◦ Discriminatory signs

- In children – weight gain with reduced growth velocity
- Easy bruising
- Facial plethora
- Proximal myopathy
- Striae (red-purple, >1 cm wide)

◦ Discriminatory conditions particularly if present at young age

- Hypertension
- Diabetes Mellitus
- Osteoporosis – vertebral fractures

Quale cortisolo?

- Cortisolo libero urinario
- Cortisolo dopo test di inibizione bassa dose
- Cortisolo salivare alle 24.00



colesterolo 304 mg/dl,
glicemia 78 basale e 135 mg/dl dopo OGTT

**Cortisoluria aumentata 240-600 mcg/24 ore,
Nugent 13.7 mcg/dl,**

**Profilo cortisolo sierico 8-24: 37.5-29.2 mcg/dl,
TSH 1.6, fT4 ridotto 8.2 pg/ml**

-Marker ossei nei limiti di norma, 25OHvitD 18 ng/ml



Cushing's syndrome suspected

Exclude exogenous glucocorticoid exposure

Perform one of the following tests

24-h UFC (≥ 2 tests)

Overnight
1-mg DST

Late night salivary
cortisol (≥ 2 tests)

Consider caveats for each test
Use 48-h, 2-mg DST in certain populations

ANY ABNORMAL RESULT

Normal (CS unlikely)

Exclude physiologic causes of hypercortisolism

Consult endocrinologist

Perform 1 or 2 other studies shown above

Suggest consider or repeating the abnormal study
Suggest Dex-CRH or midnight serum cortisol in
certain populations

Discrepant

(Suggest additional evaluation)

ABNORMAL

Cushing's syndrome

Normal (CS unlikely)

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM. 2008

Urinary free cortisol – UFC

- Unbound 'free' cortisol in urine
- >4 x times upper limit of normal rare except in Cushing's
- Check creatinine and volume to assess collection adequacy
- Use upper limit of assay

- **False positives**

- Falsely raised if >5 L
- Immunoassays assays – some synthetic glucocorticoids
- HPLC – carbamazepine, digoxin, fenofibrate
- Drugs that inhibit 11 β -HSD2 (licorice, carbenoxolone)

- **False negatives**

- \geq two 24-hour collections to avoid missing mild disease
- GFR <60 mL/min may reduce UFC

- **50% baseline variability in Cushing's disease**

Petersenn *et al.* *Endocrine Rev* 2010;31(3):S332 (abst P1-273)

Late-night salivary cortisol

Reduced circadian rhythm in CS

Stable at room temp – collect at home

Need to validate assays locally

Beware blood, stress, night shift workers

Effect of age and co-morbidities

Dexamethasone suppression tests

Test	Dexamethasone dose		Serum cortisol
1 mg overnight	1 mg at 2300h		0900h
Classical 2 mg/day LDDST	0.5 mg 6 hourly for 48 hours	'2+0'	0900h
		'2+48'	0900h

Normal response – serum cortisol <50 nmol/L or 1.8 µg/dL

95% sensitivity for Cushing's disease – ie 5/100 suppress <50 nmol/L

- Variable intra-individual metabolism
- Diagnostic criterion <1.8 µg/dL (50 nmol/L) is very close to assay detection
- (Plasma dexamethasone)



- ACTH 8-24: 38-28 pg/ml

- Test CRH

	0	15	30	45	60
ACTH	34	68	82	46	38
Cortisolo	29.7	35.5	46.7	41.8	31.9

-Decadron 8 mg: cortisolo 10.8 mcg/dl

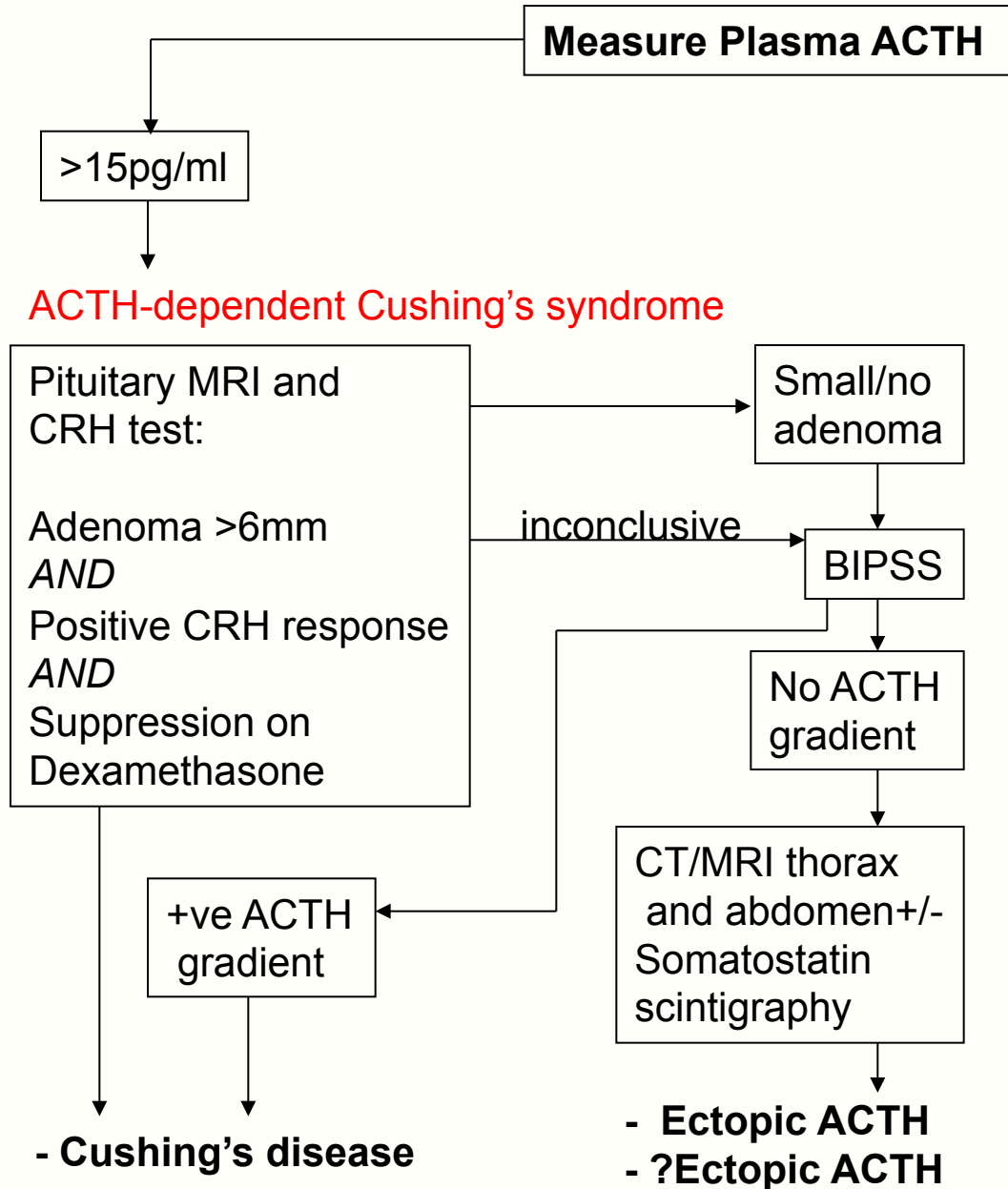
-RMN ipofisi: slivellamento del pavimento sellare dal lato di destra; ipofisi asimmetrica, deviazione a sinistra del letto capillare pituitario all'iniezione di mdc paramagnetico, non sicure disomogeneità di impregnazione contrastografica

Altro?

- Cateterismo seni petrosi
- Imaging surrenalico
- Chiamo NCH



Cushing's syndrome confirmed



Esegue:



- **Imaging surrenalico: surreni regolari (TC addome)**
- **Chiamo NCH**



Nel frattempo..



- Dimessa con chetoconazolo 200 mg x 2
- Al controllo a tre mesi: UFC 40 mcg/die, cortisolo alle 24.00 10 mcg/dl, ha perso 7 kg (96 kg)
- **Intervento di adenomectomia ipofisaria per via TNF. Successivi controlli con documentazione di “guarigione di malattia” senza deficit di secrezione anteroipofisaria.**

- Dopo 4 anni riferita tendenza all'incremento ponderale, astenia; ciclo mestruale regolare. Controllo ormonale con conferma di TSH aumentato (3,8 mcU/ml)
- Si presenta a visita successiva 2 anni dopo riferendo negli ultimi mesi progressivo incremento degli episodi emicranici e rilievo di valori pressori francamente elevati. Episodi presincopali con accesso in PS (in concomitanza con valori pressori francamente elevati, 170/105; da circa 6 mesi posta in terapia con betabloccante (Tenormin ½ cpr).
- **Al controllo ACTH 24, cortisolo 31.2, dopo Nugent 4.2.**
- **Obiettivamente non franchi segni di ipercortisolismo**



Come procedo?

1. Follow up clinico e ormonale stretto
2. Eseguo test di Liddle I e/o cortisolo salivare midnight e/o CLU
3. RMN ipofisi





E' stato effettuato test CRH dopo inibizione con desametazone ad alte dosi:

- ACTH basale 10; dopo CRH 18 µg/ml
- **Cortisolo basale 2,8**; dopo CRH 12,8 µg/dl
- Cortisolo urinario (durante desametazone) 24 µg/24 ore; bassi valori di DEAS = 300

- ematochimici generali di norma, ad eccezione di colesterolo totale 282 mg/dl

- **RMN ipofisi: non segni di recidiva. Sella vuota parziale secondaria.**

Tre anni dopo (nel frattempo ha pensato e non effettuato un intervento di chirurgia bariatrica)..



- 3 dosaggi di cortisolo salivare notturno con risultato univoco di valori >3
- studio ormonale con cortisolemia notturna >>norma (16), test Nugent (cortisolo 9) e Liddle 1 (4.1) positivi. ACTH non soppresso.
- RMN ipofisi: dubbia piccola area tissutale patologica a destra

Rioperata TNS dopo 11 anni dal primo intervento. Post-intervento con rinoliquorrea.

A tre mesi:

- ACTH 19 pg/ml, cortisolo 14.1 mcg/dl, Nugent 1.5
- LH 1.1 UI/L, E2 36 pg/ml
- IGF – I 44 ng/ml
- **RMN ipofisi: dubbia piccola area tissutale patologica in sede ipofisaria posterolaterale dx in stretti rapporti con sifone carotideo; livello aria liquido in seno sfenoidale**

Diagnosi recidiva M. di Cushing:

CONCLUSIONI

➤ Nel paziente operato per m. di Cushing, anche in presenza di iposurrenalismo, parlare di «remissione» più che di guarigione

➤ No linee guida su tempi e modi per il follow-up



Per gli esami:

- Nugent e cortisoluria: i più usati
- Cortisolo salivare ore 24: promettente per diagnosi precoce

Per la tempistica considerare:

- tipo di remissione + altri fattori di rischio per recidiva
- quadro clinico

➤ Follow-up a lungo termine.... per tutta la vita.

Definizione di remissione del morbo di Cushing operato

□ **Remissione:** regressione dei segni/sintomi di ipercortisolismo con cortisolemia < 5 ug/dl e/o soppressione del cortisolo dopo test Nugent.

Esami nella 1 settimana post-int.

➤ **Remissione precoce:**

- pazienti con cortisolo < 5 µg/dl nell'immediato post.intervento

Esami dopo 6 mesi

➤ **Remissione persistente**

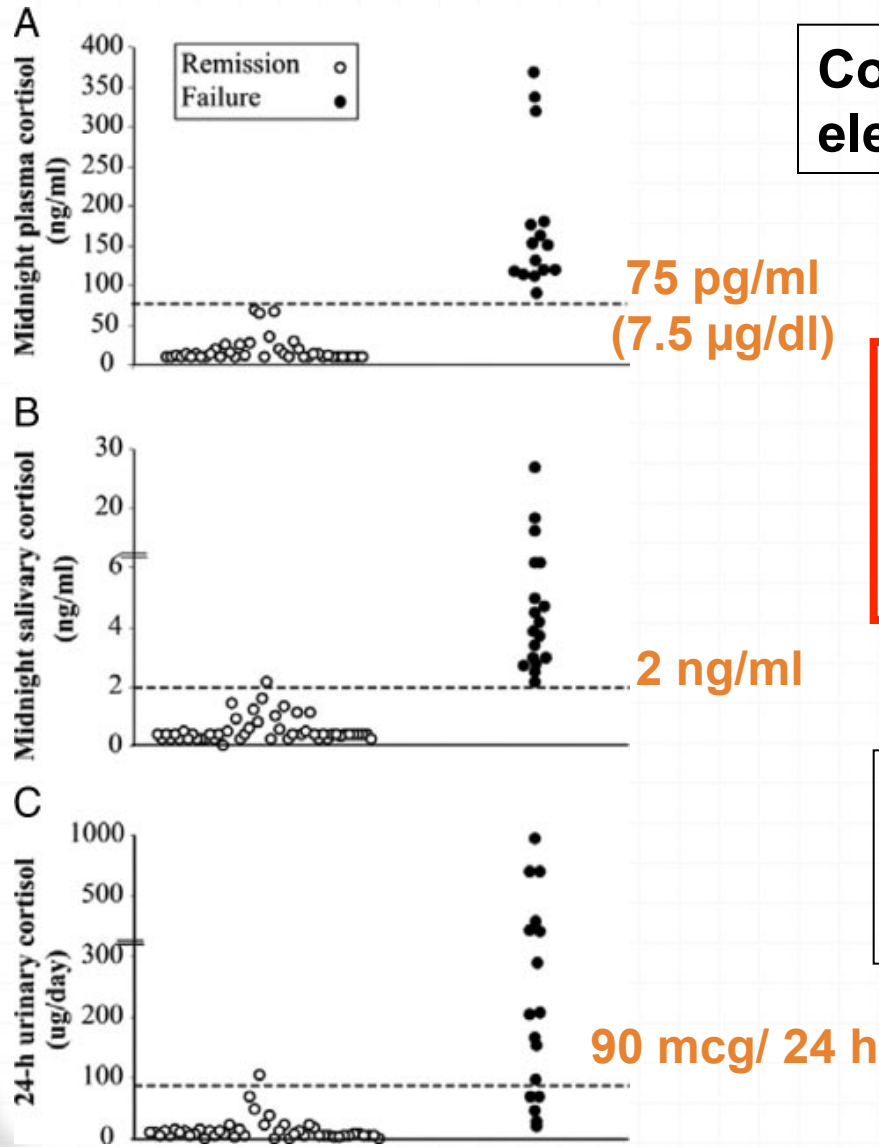
- pazienti con necessità di terapia GC sostitutiva per almeno 6 mesi e successiva evidenza clinica/biochimica di normale funzione surrenalica

Esami dopo 1- 3 - 6 mesi

➤ **Remissione «delayed»**

- pazienti con livelli di cortisolemia- cortisoluria normale o elevata nell'immediato post-int; ripristino di normale funzione surrenalica dopo 4- 180 giorni (media 38 ± 50 giorni)

Diagnosi recidiva M. di Cushing: Quali esami? Cortisolo salivare ore 24



Cortisolo plasmatico ore 24: sensibilità elevata, ma non praticabile nel follow-up

Cortisolo salivare ore 24: sensibilità del 90-100% nel rilevare una recidiva (o la persistenza dopo intervento). Test semplice, basso costo.

Cortisolo urinario 24 h: molti falsi negativi; bassa sensibilità per persistenza o recidiva forme *mild*

Raff H, *Pituitary* 15: 64-70, 2012

Raff H et al, *JCEM* 94: 3647-3655, 2009

* Carrasco CA et al, *JCEM* 93: 4728-34, 2008

Diagnosi recidiva M. di Cushing

Quali esami ? **Test di Nugent**

➤ Quale cut-off per il test di Nugent ?

Cortisolo < 2 ug/dl (< 56 nmol/l) nel 1° mese post-int.

Cortisolo < 3 ug/dl (< 84 nmol/l) nel lungo termine

Cortisolo > 5 ug/dl (> 140 nmol/l):

ricidiva

remissione

Yamada S et al, World Neurosurg 2012, 3/4: 525-532

Valori tra 2 – 5 ug/dl, sono da valutare nel contesto clinico e correlare con altri parametri ormonali /test.

Diagnosi recidiva M. di Cushing

Test di stimolo sull'ACTH ?

CRH test e DDAVP test possono essere utilizzati:

**CRH: Lindsay JR, JCEM 2011
DDAVP: Losa M, JCEM 2009**

➤ Nell'immediato post-intervento.

La risposta dell'ACTH dopo stimolo può essere fattore predittivo aggiunto, ma la specificità e il valore predittivo dei test sono bassi (nessun valore di ACTH basale o dopo stimolo può identificare con certezza i pazienti che andranno incontro a recidiva).

Bou Khalil R, EJE 2011

➤ Nel corso del follow-up

Tritos NA, Nat Rev Endocrinol 2011

➤ Nella rivalutazione diagnostica per sospetta recidiva

Diagnosi recidiva M. di Cushing: **QUANDO ?**

- **No linee guida**
- **Considerare i fattori di rischio per recidiva:**
 - Livelli di cortisolo post-int. + eventuali test
 - Terapia sostitutiva o meno con GC
 - Età del paziente, dimensioni dell' adenoma, caratteristiche RMN, invasività, istologico...

La programmazione del follow-up va personalizzata: esami biochimici + valutazione clinica a lungo termine...

- ✓ **Nell'immediato post-int. (1-5 gg, entro una settimana)**
- ✓ **Dopo 1 mese, 3- 6 mesi**
- ❖ **Ogni 6 mesi per 5 anni**
- ❖ **Annualmente, o su spunto clinico, dopo 5 anni dall'intervento**

Come procedo?

1. Follow up clinico e ormonale stretto e
Controllo periodico di RMN ipofisi
2. Radioterapia
3. Inizio terapia medica



... in corso di follow-up



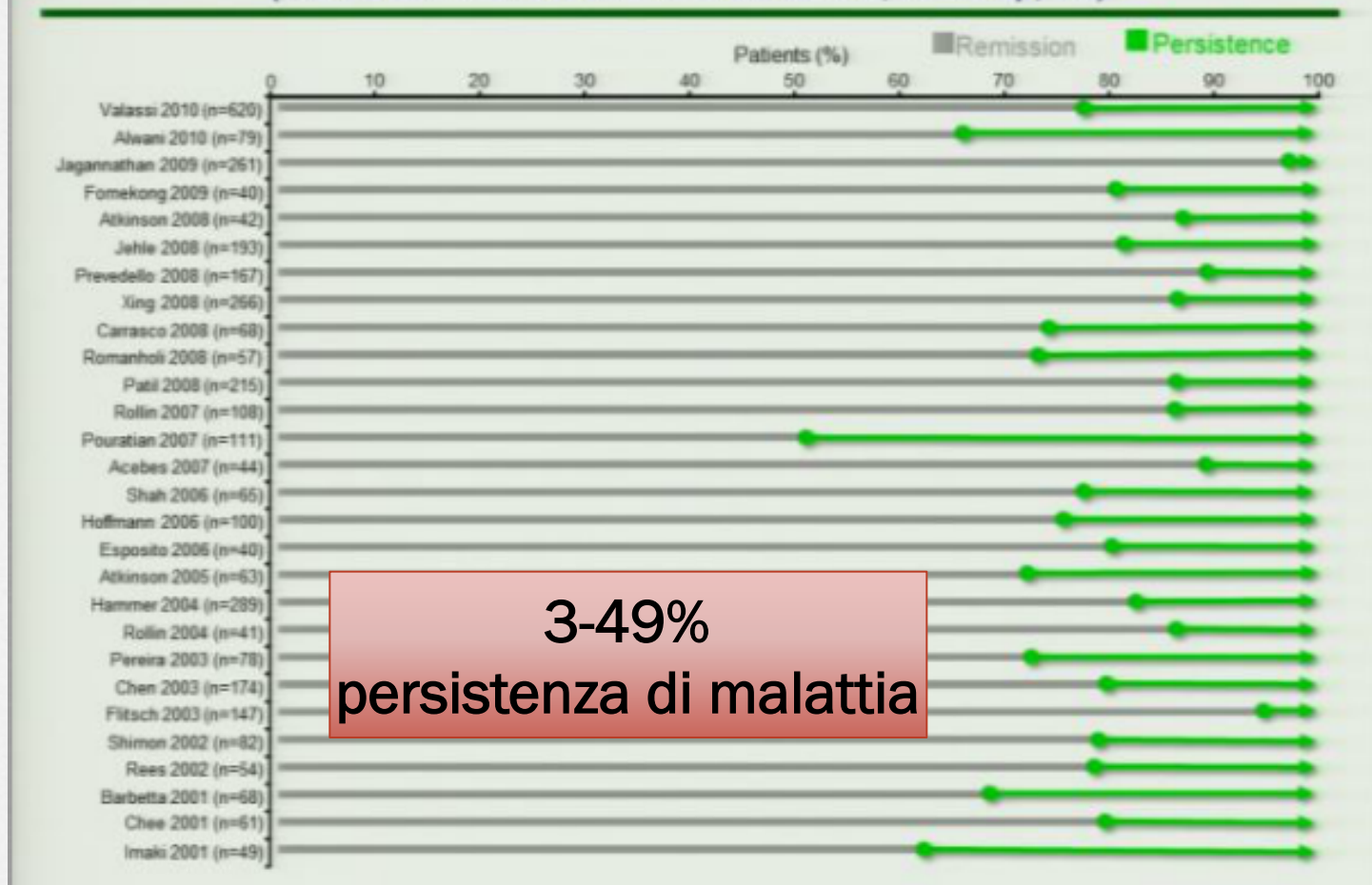
- Nugent 8.7...
- Liddle I 3.8

1. Follow up clinico e ormonale stretto e Controllo periodico di RMN ipofisi
2. Radioterapia
3. Inizio terapia medica



Persistent Cushing's after transsphenoidal surgery

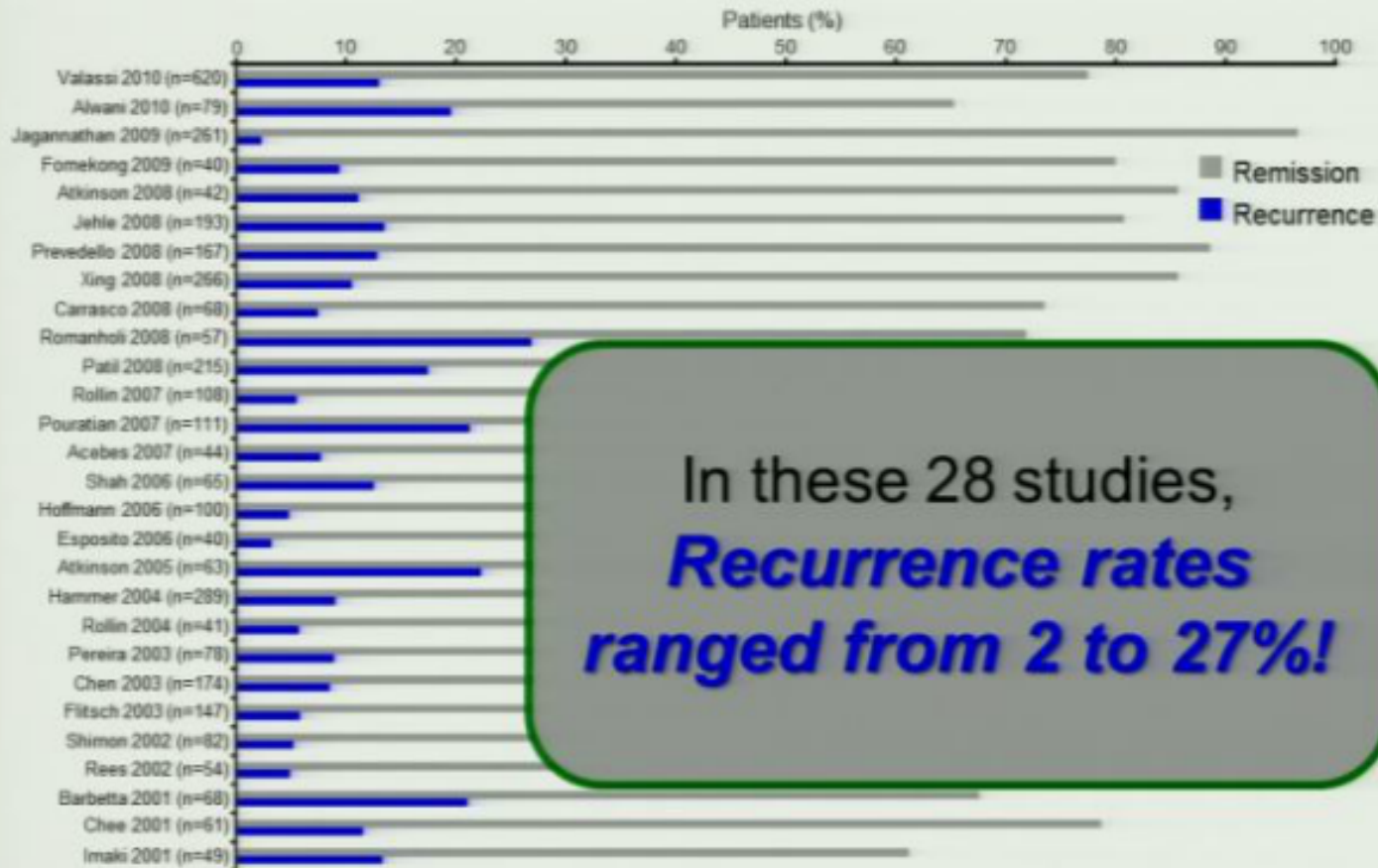
(Varied definitions of biochemical control, follow up, Ns)



3-49%
persistenza di malattia

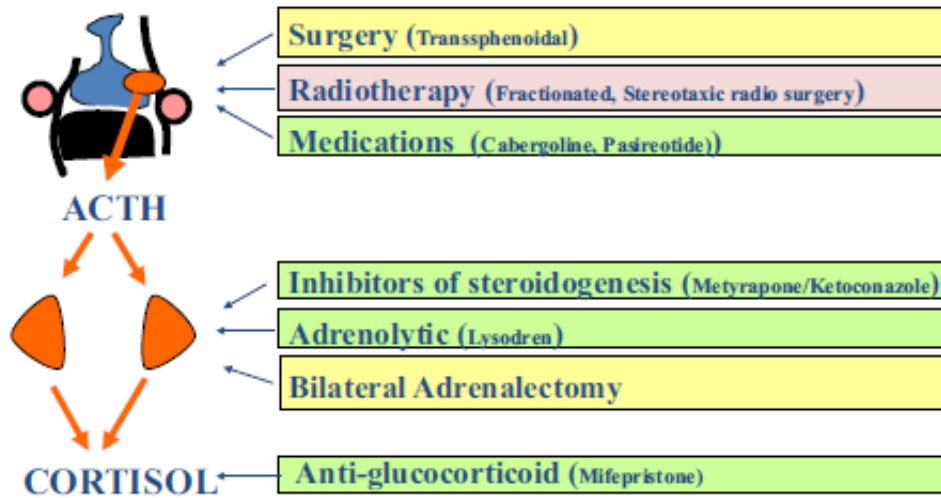
Recurrent Cushing's after transsphenoidal surgery

(Varied definitions of biochemical control, follow up, Ns)

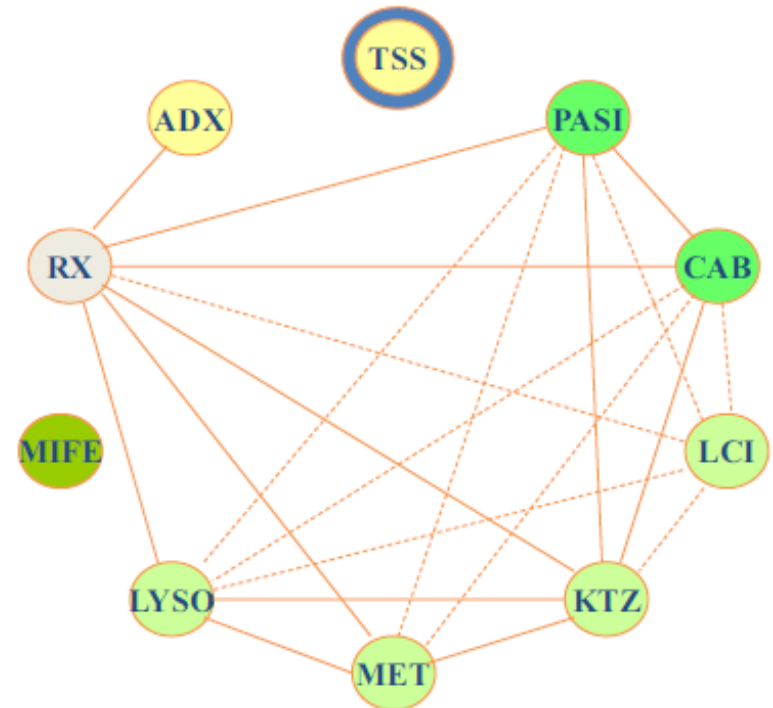


In these 28 studies,
Recurrence rates
ranged from 2 to 27%!

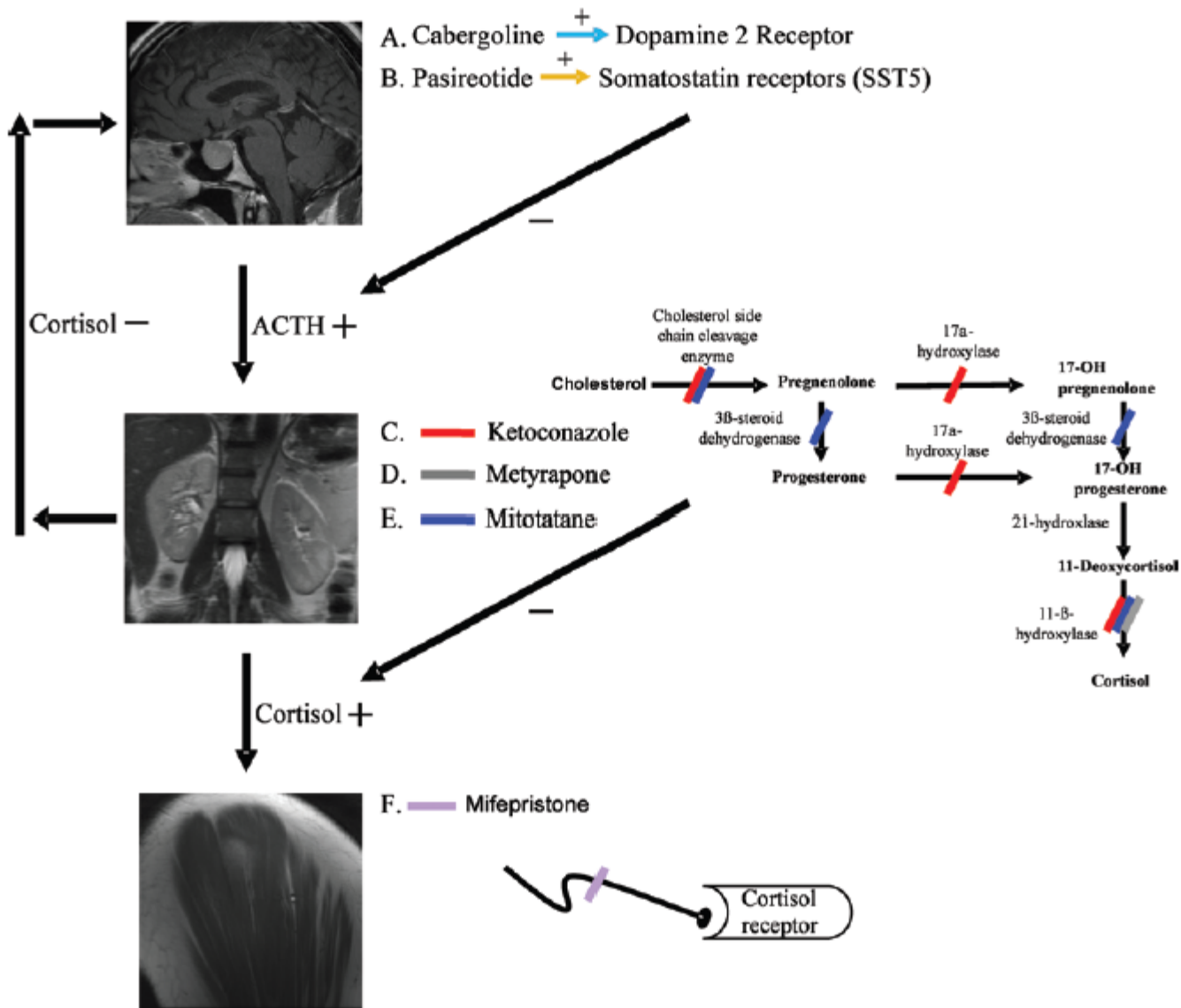
How to Choose? How to Evaluate? The Impossible Algorithm!



The Cushinggame



Xavier Bertagna and Laurence Guignat,
JCEM 2013



Dosi ed effetti collaterali

Steroidogenesis inhibitors

Ketoconazole
Fluconazole

400–1200 mg/day
200 mg/day

Hepatitis, cholestasis, gynecomastia, gastrointestinal upset, edema, skin rash. Hypogonadism in men. Fluconazole may be better tolerated

Metyrapone

0.5–4.5 g/day

Acne, hirsutism, lethargy, dizziness, ataxia, nausea, hypertensive crisis, hypokalemia, edema, and adrenal insufficiency

Mitotane

2–5 g/day

Gastrointestinal distress, impaired concentration and dizziness, gynecomastia, hepatitis, cholestasis, hyperlipidemia, prolongation of bleeding time, and adrenal insufficiency. Effect antagonized by spironolactone

Etomidate

Bolus 0.03 mg/kg i.v.;
followed by
0.1–0.3 mg/kg per h

Nephrotoxicity, sedation, pain at the infusion site, anaphylactic reactions, coughing, hiccups, nausea, vomiting, and myoclonus

LCI699

4–100 mg/day
(investigational drug)

Fatigue, nausea, headache, and hypokalemia

Centrally acting drugs

Cabergoline
Bromocriptine
Pasireotide

0.5–7 mg/week
1–30 mg/day
750–2400 µg/day

Nasal congestion, nausea, postural hypotension, and headache. Gradual increase minimizes side effects

Gastrointestinal-related conditions, hyperglycemia, cholelithiasis, nausea, abdominal pain, fatigue, headache, hypotension, and adrenal insufficiency

Retinoic acid

10–80 mg/day
(research drug)

Xerophthalmia and arthralgias

Glucocorticoid receptor antagonist

Mifepristone

300–1200 mg/day

Hypokalemia, worsening of hypertension, adrenal insufficiency, endometrial hyperplasia, fetal loss, gastrointestinal complaints, fatigue, nausea, headache, arthralgia, vomiting, and edema. Contraindicated in women planning pregnancy

Cosa possiamo utilizzare in Italia

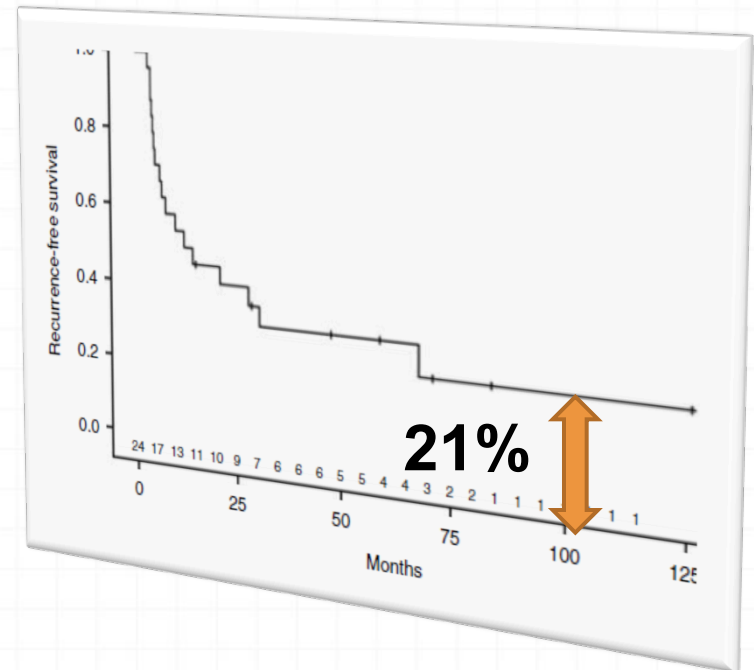
- Pasireotide (Signifor): trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace
- Legge 648
 - Chetoconazolo: Trattamento dei pazienti con Sindrome di Cushing.
 - Mitotane: Sindrome di Cushing grave (trattata con terapia radiante o in preparazione all'intervento chirurgico).

Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center

Baudry et al, EJE 2012

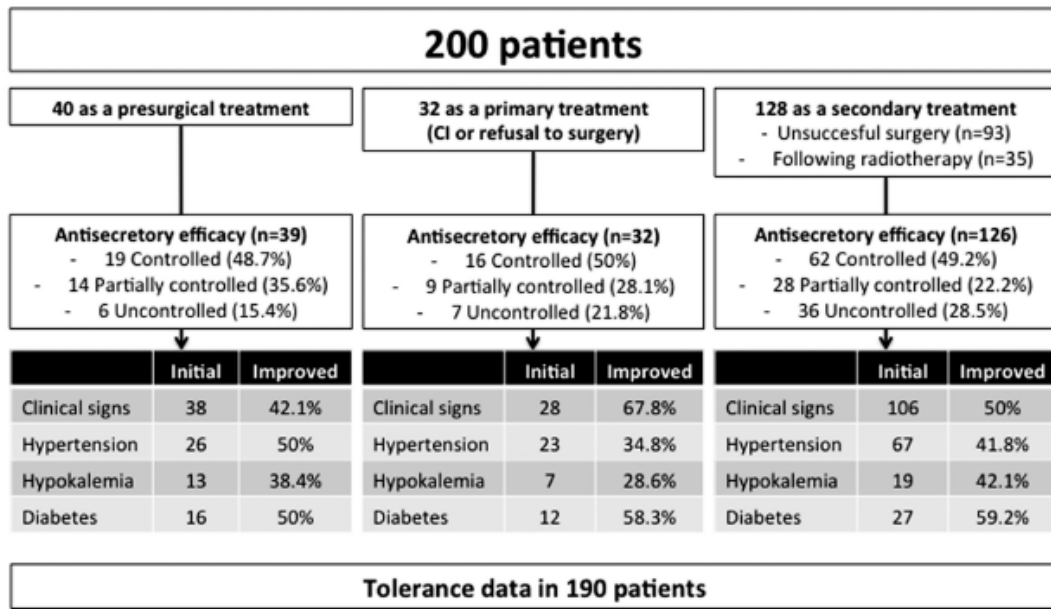
- 0 Remission was achieved in 48 (72%) of the 67 long-term treated patients, after a median time of 6.7 (5.2–8.2) months.
- 0 Mean plasma mitotane concentration at the time of remission was 10.5 ± 8.9 mg/l, with a mean daily dose of 2.6 ± 1.1 g

	Mild intolerance	Serious intolerance
Gastrointestinal signs	36 (47.4%)	5 (6.6%)
Increased transaminases	13 (17.1%)	1 (1.3%)
> ULN	11	
> 3×ULN	2	
Increased GGT	36 (47.4%)	
> 3×ULN	24	
> 5×ULN	12	
Neurologic signs	23 (30.3%)	6 (9%)
Lipid disorders	54 (71.1%)	
LDL-cholesterol (> 3.35 mmol/l)	15 (19.7%)	
LDL-cholesterol (> 5.16 mmol/l)	19 (25%)	
Triglycerides (> 2.28 mmol/l)	25 (32.9%)	
Mild neutropenia	5 (6.6%)	
Skin rash	3 (3.9%)	5 (6.6%)
Gynecomastia (men)	3 (17.6%)	2 (2.6%)
Other		



KETOCONAZOLE IN CUSHING'S DISEASE: IS IT WORTH A TRY?

Castinetti et al. JCEM 2014



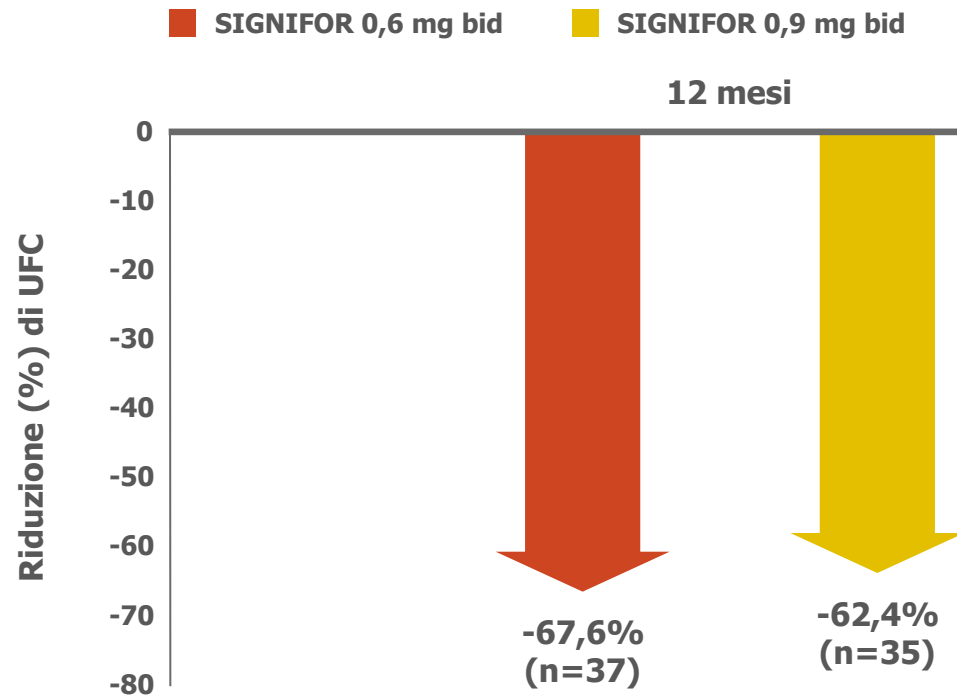
Risultati		
	Controllo	Miglioramento
Tattamento pre-chirurgico	48.7%	50%
Tattamento primario	50%	67.8%
Tattamento post-chirurgico	49.2%	50%

- 0 I risultati sono a favore dell'uso del farmaco e confermano che, in casi selezionati, il trattamento medico della malattia di Cushing possa essere una reale opportunità.
- 0 Occorre comunque un attento monitoraggio delle complicanze, in particolare a breve termine dall'inizio del trattamento (un controllo di enzimi epatici settimanale per un mese).
- 0 Va considerato come una percentuale rilevante di pazienti abbia sospeso il trattamento in corso di *follow-up* (quasi il 75%, di cui quasi il 60% per inefficacia o comparsa di effetti collaterali).

ORIGINAL ARTICLE

A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease

Annamaria Colao, M.D., Ph.D., Stephan Petersenn, M.D.,
John Newell-Price, M.D., Ph.D., James W. Findling, M.D., Feng Gu, M.D.,
Mario Maldonado, M.D., Ulrike Schoenherr, Dipl.-Biol., David Mills, M.Sc.,
Luiz Roberto Salgado, M.D., and Beverly M.K. Biller, M.D.,
for the Pasireotide B2305 Study Group*



Pasireotide: profilo di sicurezza

Colao et al. NEJM 2012

- Simile agli altri analoghi della somatostatina, ad eccezione dell'iperglicemia
 - Eventi avversi gastrointestinali i più frequenti
 - Nessun decesso durante il trattamento
 - 8% ha avuto un episodio di iposurrenalismo
 - Regressione dopo riduzione della dose e/o inizio di terapia sostitutiva steroidea
 - 72.8% ha avuto almeno un episodio di iperglicemia (nessun caso di chetoacidosi o coma iperosmolare)

EFFECTIVENESS OF PASIREOTIDE TREATMENT IN PATIENTS WITH CUSHING'S DISEASE: A NATIONAL EXPERIENCE BASED ON CLINICAL PRACTICE

Rosario Pivonello, Giorgio Arnaldi, Carla Scaroni, Carla Giordano, Salvo Cannavò, Alessia Cozzolino, Laura Trementina, Maria Luisa Zilio, Valentina Guarnotta, Adriana Albani, Marco Boscaro, Annamaria Colao

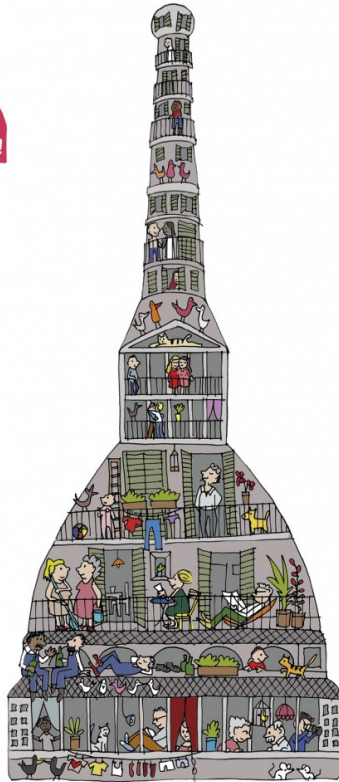


- o 6-months pasireotide treatment
- o CD patients with mild to moderate disease.
- o 27 patients with CD were treated by starting pasireotide at the beginning of the study.
- o 3 patients discontinued treatment after 2-4 weeks for gastrointestinal disturbances (2), or death (1, unrelated to the drug)
- o Decrease of UC ($p=0.01$) and a trend to a significant decrease in plasma ACTH levels

These results confirmed the usefulness of pasireotide in controlling CD especially in patients with mild disease.

- o The decrease of UC levels was accompanied by a significant decrease in weight ($p=0.002$) and body mass index ($p=0.001$). There was a trend to a decrease in waist circumference ($p=0.09$).
- o During pasireotide treatment, hyperglycaemia was normalized or nearly normalized in 10 out of 15 (67.7%) patients.
- o Hyperglycaemia or deterioration of diabetes was documented in 41% whereas gastrointestinal disturbances, mainly diarrhoea, were documented in 30% of patients during the period of pasireotide treatment.

MICAELA E GIUSEPPE VI RINGRAZIANO



Alexandra von Bassewitz | Torino - Italia | Menzione Speciale Fondazione Torino Smart City | Edizione 2014



TORINO 2015
CAPITALE EUROPEA DELLO SPORT