

ITALIAN EXPERT POSITION SULLA TERAPIA MEDICA NELLA SINDROME DI CUSHING (forme ACTH-dipendenti e ACTH-indipendenti)

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Parte prima

- Premesse
- Introduzione
 - Epidemiologia sul territorio italiano
 - Classificazione eziologica
 - Clinica
 - Percorsi diagnostici

Parte seconda

- Terapia medica
- Schede sulle opzioni farmacologiche
 - Chetoconazolo
 - Metirapone
 - Pasireotide

Parte terza

- Percorsi di utilizzo del trattamento farmacologico
 - in fase pre-chirurgica
 - in fase post-chirurgica
 - come unica terapia
- Conclusioni

PREMESSE

La sindrome di Cushing (CS), che comprende forme ACTH-dipendenti (causate dall'ipersecrezione di ACTH da un adenoma ipofisario, malattia di Cushing – CD –, o da un tumore ectopico) e forme ACTH-indipendenti, è una **malattia rara, la cui gestione terapeutica va riservata ai centri che si occupano specificamente** di questa patologia.

L'approccio terapeutico alla CS è prevalentemente chirurgico, mentre il trattamento farmacologico viene considerato nelle fasi pre- o post-chirurgiche, nelle recidive e nei casi non suscettibili di terapia chirurgica.

Finora i farmaci impiegati in tali patologie venivano utilizzati in accordo alla legge 648/96, che consente di erogare a carico del Sistema Sanitario Nazionale, quando non vi è alternativa terapeutica valida, previo parere della Commissione consultiva Tecnico-Scientifica dell'AIFA, medicinali:

- innovativi in commercio in altri Stati, ma non sul territorio nazionale;
- ancora non autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica;
- da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Oggi ci sono farmaci con indicazione specifica nell'ambito della CS (sia per le forme ACTH-dipendenti che ACTH-indipendenti) e lo specialista si trova a poter operare scelte di trattamento guidate soprattutto dall'eziologia della sindrome, ma anche da molti altri fattori dipendenti dalle caratteristiche individuali del paziente. La terapia farmacologica della CS è quindi destinata a divenire negli anni una terapia personalizzata.

Il presente documento non ha la pretesa di fornire schemi di trattamento, ma piuttosto di proporre le basi scientifiche ed eventuali suggerimenti nell'impiego dei farmaci disponibili.



Vincenzo Toscano¹ (vincenzo.toscano@ospedalesantandrea.it), **Massimo Terzolo**², **Massimo Mannelli**³, **Marco Boscaro**⁴, **Francesca Pecori Giraldi**⁵, **Antonio Stigliano**¹

¹UOC Endocrinologia, Dip. Medicina Clinica e Molecolare, La Sapienza Università di Roma, AO S. Andrea

²Divisione di Medicina Interna I, Ospedale San Luigi, Orbassano, Università di Torino

³Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze

⁴Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Ospedale Universitario di Padova

⁵Dipartimento di Scienze Cliniche e di Salute Comunitaria, Università di Milano

INTRODUZIONE

Epidemiologia sul territorio italiano

In Italia non sono disponibili dati epidemiologici aggiornati sull'ipercortisolismo ACTH-indipendente (CS), mentre è disponibile un numero maggiore di dati sull'ipercortisolismo ACTH-dipendente (CD), la forma più frequente.

Una pubblicazione risalente a più di venti anni fa stimava per l'Italia settentrionale un tasso d'incidenza per il CD di 0.7 casi/milione/anno (1); sulla base di altri studi condotti in Europa, si può stimare, per la CS, un'incidenza variabile da 0.7 a 2.4 casi/milione/anno (2,3).

Per quanto riguarda la prevalenza, sono disponibili dati sul CD (stima di 39.1 casi/milione) (3), mentre per la CS è riportata nel portale delle Malattie Orfane (*Orphanet*) una prevalenza molto variabile (10-90 casi/milione) (4).

Il Registro Europeo Ercusyn (*European Register on Cushing's Syndrome*) indica che la percentuale dei casi attribuibile al CD è pari al 66% del totale (5). In Italia si può quindi stimare che ci siano circa 120-150 nuovi casi/anno di CS con una prevalenza di circa 2.537 pazienti.

Secondo Ercusyn il rapporto M/F è di 1:4 e l'età media alla diagnosi è di 47 ± 14 anni (*range*: 15-75 anni) per gli uomini e 44 ± 14 anni (*range*: 15-84) nelle donne (5).

Alla luce dei dati epidemiologici, la CS è considerata una malattia rara (prevalenza < 5 casi/10.000).

Il *trend* epidemiologico della CS sembra in aumento, probabilmente grazie a un miglioramento delle capacità diagnostiche (6). Mentre **le forme floride** sono rare, quelle **lievi sono più frequenti e spesso misconosciute**, nascoste tra casi di ipertensione arteriosa resistente alla terapia, forme di diabete tipo 2 in pazienti senza familiarità e con scarso compenso metabolico, casi di osteoporosi con crolli vertebrali precoci o di irsutismo ingravescente in pazienti di sesso femminile.

Classificazione eziologica

La produzione eccessiva di gluco-corticoidi da parte della corteccia surrenalica può essere dovuta a diverse cause (7-10) (tabella 1).

Tabella 1 Distribuzione eziologica delle diverse forme di sindrome di Cushing		
Tipo	Sottotipo	Frequenza
Iperproduzione di ACTH		85%
	Adenoma ipofisario ACTH-secerne (CD)	circa 70%
	Tumore ACTH-secerne extra-ipofisario	circa 15%
	Tumore secernente CRH	molto raro
Forme ACTH-indipendenti		15-20%
	Adenoma del corticosurrene	circa 10%
	Carcinoma del corticosurrene	circa 5%
	Iperplasie cortico-surrenaliche:	rare
	• Macro-nodulare	
• Micro-nodulare isolata		
• Micro-nodulare bilaterale pigmentata o PPNAD		
• Mista (in pazienti affetti da Mc Cune Albright e Beckwith-Wiedemann)		

Da ricordare che le **CS ACTH-indipendenti più frequentemente incontrate nella pratica clinica sono, in realtà, forme iatrogene da terapia corticosteroidica.**

Clinica

Le manifestazioni della CS sono dovute all'esposizione a un'eccessiva secrezione endogena prolungata di cortisolo. La CS è caratterizzata dall'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (ad eccezione delle forme

ACTH- o CRH-secermenti) e, in generale, dalla perdita del normale ritmo di secrezione circadiano del cortisolo. Alcuni **segni clinici** sono **patognomonic** di tutte le forme di ipercortisolismo:

- *facies* a luna piena
- *striae rubrae*
- disposizione centripeta dell'adipe
- ridotto trofismo della muscolatura degli arti.

Altre volte la presentazione della patologia è meno specifica e spesso può essere variabile da soggetto a soggetto.

Dal punto di vista **metabolico** queste forme sono caratterizzate da: intolleranza al glucosio o franco diabete e, nei bambini, aumento di peso con arresto accrescitivo.

La patologia è poi gravata da un insieme variegato di segni/sintomi, che possono portare il paziente a consultare diverse figure specialistiche, prima di arrivare all'attenzione dell'endocrinologo. Tra quelli più frequenti sono annoverabili:

- a livello cutaneo: riduzione dello spessore del derma, ecchimosi, acne, irsutismo e alopecia;
- a livello neuro-psichiatrico: depressione maggiore, disturbi del sonno, aggressività, alterazioni della sfera cognitiva, tendenze suicidarie (11);
- a livello riproduttivo: irregolarità mestruali nelle femmine, disfunzione erettile nei maschi, calo della *libido* in ambedue i sessi;
- a livello muscolo-scheletrico: cifo-scoliosi per fratture vertebrali, osteoporosi non correlata all'età, debolezza muscolare prossimale con amiotrofia;
- a livello urologico: nefrolitiasi;
- a livello immunitario: sensibilità alle infezioni e aumentato rischio di sepsi;
- a livello cardio-vascolare: ipertensione arteriosa, alterazione del quadro lipidico, ateromasia, disionia (principalmente ipokaliemia), elevato rischio trombo-embolico per alterazione parametri emo-coagulativi.

Percorsi diagnostici

La diagnosi dell'ipercortisolismo e l'individuazione dell'eziologia che ne sottende, sono percorsi complessi che sono stati analizzati da precedenti *Consensus* Internazionali cui si fa riferimento (12-14).

BIBLIOGRAFIA

1. Ambrosi B, Faglia G & Multicenter Pituitary Tumor Study Group, Lombardia Region. Epidemiology of pituitary tumors. In: Pituitary Adenomas: new trends in basic and clinical research; Eds Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Travaglini P & Spada A. Excerpta Medica, Amsterdam 1991, vol 5: pp 159–168.
2. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* [2001, 86: 117-23](#).
3. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol* [1994, 40: 479-84](#).
4. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=8667&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cushing & Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Malattia(e)/gruppo di malattie=sindrome-di-Cushing&title=sindrome-di Cushing&search=Disease_Search_Simple
5. Valassi E, Santos A, Yaneva M, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol* [2011, 165: 383-92](#).
6. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med* [2012, 25: 199-208](#).
7. Newell-Price J, Trainer P, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* [1998, 19: 647-72](#).
8. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* [1995, 332: 791-803](#).

9. Bertagna X, Raux-Demay MC, Guilhaume B, et al. Cushing's disease. In: Melmed S, ed. The pituitary, 2nd ed. Blackwell, Malden (MA) 2002: 592–612.
10. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. Lancet [2001, 357: 783–91](#).
11. Guldiken S, Guldiken B. Subclinical Cushing's syndrome is a potential cause of metabolic dementia and rapidly progressive Alzheimer-type dementia. Med Hypotheses [2008, 71: 703-5](#).
12. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab [2003, 88: 5593-602](#).
13. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. Eur J Endocrinol [2010, 163: 9-13](#).
14. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab [2008, 93: 2454–62](#).