

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

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

PERCORSI DI UTILIZZO DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Obiettivo primario del trattamento è normalizzare i livelli di cortisolo per correggere le manifestazioni cliniche da ipercortisolismo.

La terapia chirurgica, quando possibile, è l'approccio primario nel trattamento della CS (forme ACTH-dipendenti e -indipendenti), mediante chirurgia ipofisaria (1), del surrene o del tumore secernente ACTH, in relazione alle diverse forme eziologiche. La diminuzione del cortisolo conseguente al trattamento è un indice prognostico di remissione dell'ipercortisolismo.

Ponendo quindi la centralità dell'approccio chirurgico quale terapia eziologica primaria, nell'ambito del trattamento medico si possono distinguere due momenti:

- in fase pre-chirurgica
- in fase post-chirurgica

Talvolta il trattamento chirurgico non è eseguibile tempestivamente o non è risolutivo a lungo termine, oppure presenta delle controindicazioni legate alle scadenti condizioni cliniche del paziente. In questi casi è necessario trattare il paziente farmacologicamente, in ragione delle condizioni cliniche del paziente. I tre scenari sono brevemente analizzati di seguito.

Trattamento medico in fase pre-chirurgica

Il trattamento medico pre-chirurgico è solitamente di **breve durata**, con l'obiettivo di ridurre l'ipercortisolemia e i sintomi collegati, **per preparare adeguatamente il paziente all'atto operatorio**. Diversi fattori ne influenzano la scelta:

1. la forma eziologica di base;
2. le condizioni cliniche generali e lo stato di gravità clinica del paziente;
3. la rapidità d'azione da parte del farmaco nel ridurre i livelli di cortisolo, fattore che riveste una particolare importanza nel ridurre i tempi necessari a rendere il paziente candidabile all'intervento chirurgico.

La necessità di correggere o ridurre rapidamente le alterazioni metaboliche indotte dall'ipercortisolismo (soprattutto ipertensione, diabete, difetti della coagulazione, suscettibilità alle infezioni, psicosi) è particolarmente importante nei casi gravi, in cui i pazienti arrivano all'attenzione del centro specialistico frequentemente con un notevole ritardo diagnostico, o nelle forme da secrezione ectopica di ACTH, che presentano repentini aumenti di cortisolo, o ancora nelle forme surrenaliche più gravi.

Nel caso in cui non sia possibile accedere in tempi brevi alla terapia chirurgica, il trattamento medico può servire a mantenere stabilizzato il paziente.

Secondo un *consensus statement* sulle forme di CS ACTH-dipendenti (1), la maggior parte delle esperienze nella terapia medica pre-chirurgica è stata acquisita con gli inibitori della steroidogenesi (chetoconazolo e metirapone). Questi farmaci risultano efficaci, in maniera dose-dipendente, nella maggior parte dei pazienti, e nella maggior parte dei casi sono utili nel mitigare rapidamente i sintomi gravi della malattia di base. In particolare, la rapidità d'azione e la maneggevolezza del metirapone sono utili nei casi di forme con ipercortisolemia severa. Ai fini di una rapida gestione pre-operatoria bisogna considerare la necessità di monitoraggio epatico intensivo, richiesto per il chetoconazolo.



Vincenzo Toscano¹ (vincenzo.toscano@ospedalesantandrea.it), Massimo Terzolo², Massimo Mannelli³, Marco Boscaro⁴, Francesca Pecori Giraldi⁵, Antonio Stigliano¹

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

Trattamento medico in fase post-chirurgica

Malgrado l'intervento chirurgico, possono presentarsi recidive:

- da adenoma surrenalico;
- da carcinoma surrenalico;
- da adenoma ipofisario;
- da tumori non ipofisari ACTH-secernenti.

Le recidive sono molto rare nel caso di adenoma surrenalico, mentre possono presentarsi nei casi di carcinoma surrenalico o anche nei casi da ACTH ectopico. Nel CD il 25-35% dei casi sottoposti a intervento chirurgico viene trattato farmacologicamente dopo la chirurgia per recidiva o persistenza di malattia. In questi casi pasireotide ha la sua indicazione d'elezione.

Nella fase post-chirurgica la scelta del farmaco è influenzata dalle condizioni cliniche del paziente, ma risente della durata prevista del trattamento. Con gli inibitori della steroidogenesi (metirapone, chetoconazolo) sono riportati *follow-up* anche di anni che mantengono il controllo sulla produzione di cortisolo. Nei soggetti di sesso maschile, l'inibizione cronica della sintesi degli androgeni causata dal chetoconazolo causa effetti estrogenizzanti.

I farmaci sono utilizzabili anche in combinazione, sia per ridurre più efficacemente l'ipercortisolemia bloccando la cascata sintetica enzimatica a più livelli, sia per impiegare un dosaggio inferiore dei singoli farmaci, minimizzandone gli effetti collaterali.

Nelle forme ipofisarie la terapia farmacologica può essere utilizzata anche nell'attesa dell'efficacia, di durata variabile, della terapia radiante (2).

Trattamento medico come unica terapia

Pur essendo il trattamento chirurgico centrale nella gestione del paziente con CS, alcuni pazienti non possono essere sottoposti all'intervento e vengono trattati solo con terapia medica, come nei casi con una massa tumorale non accessibile, nelle forme neoplastiche metastatiche di stadio avanzato, nei casi in cui le condizioni generali del paziente appaiono compromesse e, infine, nel caso in cui il paziente rifiuti o non sia candidabile all'intervento chirurgico (3).

La scelta della terapia farmacologica si basa sulla forma eziologica, sulle condizioni generali del paziente, sulla gravità della forma clinica, sulla rapidità d'azione e sulla tollerabilità dei farmaci, in considerazione di un possibile trattamento prolungato nel tempo.

Nei pazienti *responder* può essere valutata la prosecuzione del trattamento a dosaggi più bassi.

Nei pazienti non *responder*, o pauci-responsivi o che nel tempo subiscono un *escape*, il farmaco di prima scelta può essere sostituito o associato a un altro farmaco.

Il trattamento farmacologico può essere modificato anche in caso di problemi di tollerabilità.

La sostituzione o l'associazione farmacologica sono decise su base individuale.

La poli-terapia potrebbe trovare indicazione qualora il tentativo con un secondo preparato farmacologico risulti poco efficace. L'associazione potrebbe considerare l'abbinamento di farmaci con diversa rapidità d'azione, ad esempio farmaci a rapido effetto (metirapone e/o chetoconazolo) associati a farmaci più lenti (come mitotano) (4), come è stato verificato in un gruppo di pazienti con CD.

Nel CD è stata sperimentata l'associazione tra farmaci con meccanismi d'azione diversi come chetoconazolo (farmaco inibitore della steroidogenesi) associato a cabergolina e pasireotide (farmaco ad azione diretta sul tumore) (5).

CONCLUSIONI

Il trattamento dell'ipercortisolismo endogeno (ACTH-dipendente e -indipendente) sta vivendo un periodo di rinnovamento grazie alla presenza di nuove opzioni terapeutiche autorizzate per la specifica indicazione.

La gestione terapeutica è riservata ai centri specialistici. Le molecole oggi a disposizione del medico hanno proprietà farmacologiche e meccanismi d'azione molto diversi, così come controindicazioni, in alcuni casi, peculiari. Tutto ciò porta a un utilizzo "personalizzato" della terapia farmacologica, in base alle caratteristiche cliniche e al momento della storia clinica del paziente in cui deve agire il trattamento medico.

Ruotando attorno all'atto chirurgico, momento centrale della gestione del paziente, sono particolarmente delicati il periodo pre-operatorio, post-operatorio, e, ovviamente, il trattamento dei casi che, per diverse ragioni, non sono affrontabili chirurgicamente.

Le difficoltà e il ritardo diagnostico fanno arrivare all'atto chirurgico pazienti con complicanze internistiche spesso rilevanti. La possibilità di "controllare" la malattia e i suoi sintomi prima dell'intervento chirurgico, in tempi rapidi, è quindi di fondamentale importanza.

Nel caso delle recidive post-chirurgiche, il trattamento farmacologico deve poter rispondere a esigenze di durata del trattamento molto variabili, essendo utilizzato in attesa di un secondo intervento o dell'effetto terapeutico della terapia radiante, o, addirittura, come unica opzione.

La terapia farmacologica assume infine un ruolo centrale, laddove rappresenta l'unica possibilità percorribile.

Infine nei casi non *responder* o di *escape* al trattamento medico, la presenza di più opzioni farmacologiche, diverse tra loro, permette eventuali combinazioni o sostituzioni, come nel caso di effetti collaterali non gestibili.

BIBLIOGRAFIA

1. 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](#).
2. Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 1307-18](#).
3. Nieman LK. Update in the medical therapy of Cushing's disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [2013, 20: 330-4](#).
4. Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 2796-804](#).
5. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med* [2010, 362: 1846-8](#).