

## TERAPIA MEDICA PRE-CHIRURGICA NELLA SINDROME DI CUSHING

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Nonostante la terapia di prima linea della sindrome di Cushing (SC), di qualsiasi origine, sia chirurgica, **circa il 35% dei pazienti necessita di un trattamento farmacologico (1):**

- nel 61% dei casi prima dell'intervento chirurgico;
- nel 32% dopo l'intervento chirurgico, in caso di recidiva o persistenza di malattia;
- e ovviamente nei casi in cui sussista una controindicazione all'intervento chirurgico.

In particolare, il trattamento medico pre-chirurgico è solitamente praticato per alcune settimane o mesi, allo scopo di ridurre i valori di cortisolo e attenuare la sintomatologia che ne deriva, affinché il paziente possa arrivare in sala operatoria nelle migliori condizioni possibili.

La **scelta del farmaco** deve tener conto di vari elementi:

- l'**eziologia** della malattia: alcuni farmaci sono utilizzabili solo in alcuni ambiti, per esempio il pasireotide ha indicazione solo nella malattia di Cushing di origine ipofisaria, mentre il mitotane è solitamente riservato ai pazienti con carcinoma del corticosurrene (CCS) o ai casi di SC grave;
- le **condizioni cliniche** del paziente e la gravità dell'ipercortisolismo, che condizionano la scelta del farmaco alla luce della diversa efficacia e dei possibili effetti collaterali;
- la **rapidità d'azione** del farmaco nel ridurre l'ipercortisolismo: mentre il metirapone, per esempio, mostra i suoi effetti già dopo alcune ore, il mitotane si dimostra efficace solo dopo alcune settimane.

I farmaci più usati nella terapia medica pre-chirurgica sono gli inibitori della steroidogenesi, in particolare metirapone e chetoconazolo (2). La loro rapidità di azione ed efficacia li ha resi utili strumenti per ridurre in breve tempo i valori di cortisolemia, con conseguente miglioramento sia del profilo pressorio e glicemico, sia delle varie altre alterazioni connesse alla SC (come suscettibilità alle infezioni e ipercoagulabilità) che possono complicare l'intervento chirurgico.

### Metirapone

Il metirapone inibisce l'attività della **11 $\beta$ -idrossilasi** (CYP11B1) e dell'**aldosterone-sintetasi** (CYP11B2), ultime tappe della steroidogenesi surrenalica. Questo blocco determina la riduzione dei livelli plasmatici di corticosterone e cortisolo, ma, a causa dell'aumento dell'ACTH per *feed-back* negativo, viene contemporaneamente aumentata la produzione di precursori a debole attività mineral-corticoide (11-desossicortisolo e 11-desossicorticosterone), che si accumulano nel circolo plasmatico.

Il principale vantaggio del metirapone è legato alla sua **rapidità d'azione**, con blocco enzimatico già **dopo 30 minuti** dall'assunzione. Nonostante l'effetto duri 6-8 ore, il farmaco ha **breve emivita** (eliminazione plasmatica a distanza di circa 2 ore dalla somministrazione) e ciò spiega la necessità di **multiple (2-3) assunzioni giornaliere**.

Il farmaco è commercializzato in **capsule molli da 250 mg** (Cormeto, 50 capsule per flacone), da assumere per via orale (preferibilmente con latte o dopo i pasti).

La gestione è su base individuale e tiene conto dell'eziologia della malattia (**solitamente i pazienti con adenomi o iperplasia surrenalica richiedono dosaggi più bassi**), della gravità dell'ipercortisolismo, della tollerabilità da parte del paziente e dei livelli di cortisolo raggiunti.

La **valutazione biochimica** prevede sia il dosaggio della cortisolemia (valori medi ottenuti con 5-6 campioni durante il giorno, cui eventualmente aggiungere il dosaggio del cortisolo del mattino prima dell'assunzione di terapia), sia il dosaggio del cortisolo libero urinario (CLU) sulle urine delle 24 ore. Tuttavia, è necessario usare un **metodo che garantisca l'assenza di cross-reattività con i precursori**, come la spettrometria di massa.

Il **monitoraggio clinico** (peso, pressione arteriosa, stato di benessere del paziente) e la valutazione degli elettroliti (sodio e potassio) sono fondamentali per evitare il rischio di insufficienza surrenalica.

Un'alternativa al regime con la titolazione (o "solo blocco"), soprattutto nei casi in cui è necessario un rapido incremento di dose oppure nei pazienti con SC ciclico, è il **block-and-replace**, che prevede alti dosaggi di metirapone accompagnati da terapia sostitutiva con glucocorticosteroidi per via orale.



L'efficacia del farmaco nel **setting pre-operatorio** è stata ben documentata in uno studio retrospettivo multicentrico del 2015 (3), che includeva 124 pazienti (81 di origine ipofisaria, 11 con secrezione ectopica di ACTH [EAS], 25 con adenoma surrenalico e 7 con CCS) che erano stati trattati con metirapone in monoterapia prima dell'intervento chirurgico, in media per 4 mesi. **La dose media iniziale era di 1000 mg/die, la finale di 1440 mg/die.** Tenendo conto della natura retrospettiva dello studio (non per tutti i pazienti erano disponibili tutti i parametri biochimici), all'ultima valutazione erano controllati:

- 35/70 (50%) pazienti in cui era stata effettuata la curva giornaliera della cortisolemia;
- 9/25 (35%) pazienti sottoposti a dosaggio di CLU;
- 33/82 (40%) e 59/82 (72%) pazienti in cui era disponibile il dosaggio della cortisolemia del mattino (utilizzando, rispettivamente, il *cut-off* più stringente di 12 µg/dL e quello meno stringente di 21.7 µg/dL).

Lo stesso studio ha valutato anche il **profilo di sicurezza** del farmaco, riportando in circa il 25% dei casi (48 su 195 pazienti) la comparsa di effetti collaterali spesso facilmente gestibili (88% in regime ambulatoriale), più frequenti nei primi giorni di trattamento o in corrispondenza dell'aumento di dose. I più comuni erano disturbi gastro-intestinali (GI, 23%) e iposurrenalismo (7%), quest'ultimo risolto in tutti i casi (con riduzione della dose di metirapone, oppure sospensione temporanea o definitiva). Nonostante il possibile aumento di androgeni a monte del blocco enzimatico determinato dal farmaco, nella casistica dello studio non è stato riportato nessun caso di peggioramento dell'irsutismo e solo un caso di peggioramento dell'acne. In un solo caso sono stati riportati edemi declivi (ritenuti più probabilmente dovuti all'uso contestuale di un calcio-antagonista) e in tre pazienti, già in terapia ipoglicemizzante, è stata riscontrata ipoglicemia, attribuita al miglioramento dell'ipercortisolismo.

### **Chetoconazolo**

È un derivato imidazolinico anti-fungino, utilizzato *off-label* fin dal 1981 per la terapia dei pazienti con SC e approvato nel 2014 dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) con l'indicazione al trattamento della SC endogena in adulti e adolescenti di età > 12 anni.

È un **inibitore steroidogenico ad ampio spettro**, perché agisce su vari enzimi, principalmente la 17 $\alpha$ -idrossilasi, la 11 $\beta$ -idrossilasi (con riduzione di cortisolo e aldosterone) e la 17-20 idrolasi (con riduzione degli androgeni). Avrebbe, inoltre, un effetto di blocco a livello recettoriale e un **possibile** ancora dibattuto **effetto ipofisario**. Tutti questi meccanismi portano alla **riduzione dell'ipercortisolismo in alcuni giorni**.

Il farmaco è disponibile in **comprese da 200 mg** (Ketoconazole HRA, confezione da 60 cp), da assumere per via orale, in **2-3 somministrazioni giornaliere (dose max di 1200 mg/die, cioè 6 cp/die)**.

La gestione è su base individuale e tiene conto dell'eziologia della malattia (solitamente **i pazienti con adenomi o iperplasia surrenalica richiedono dosaggi più bassi**), della gravità dell'ipercortisolismo, della tollerabilità da parte del paziente e dei livelli di cortisolo raggiunti.

L'efficacia del farmaco nel **setting pre-operatorio** trova conferma in uno studio retrospettivo multicentrico, condotto nel 2014 (4) su 200 pazienti con SC di origine ipofisaria, di cui 40 trattati in monoterapia con chetoconazolo prima dell'intervento chirurgico, in media per 4 mesi. **La dose media iniziale era di 585 mg/die, la finale di 755 mg/die.** All'ultima valutazione prima della chirurgia, 19/39 (48.7%) pazienti avevano normalizzato il CLU e 14/39 (35.6%) presentavano una riduzione del CLU >50%. Inoltre, erano migliorati la pressione arteriosa in 13/26 pazienti (50%), il diabete in 8/16 (50%) e l'ipopotassiemia in 5/13 (38.4%).

Il principale limite nell'impiego del chetoconazolo è il **rischio di tossicità epatica** e per tale motivo prima di iniziare il trattamento e prima di ogni aumento della posologia si raccomanda uno *screening* completo della funzionalità epatica (GOT, GPT,  $\gamma$ GT, fosfatasi alcalina, bilirubina). Tuttavia, l'epatotossicità è rara (1/15.000 casi), mentre l'incremento degli enzimi epatici è relativamente comune (2.5% dei casi) e migliora entro 2-12 settimane dalla riduzione della dose.

Il chetoconazolo può inoltre causare disturbi GI, eruzione cutanea, prurito, insufficienza surrenalica e negli uomini riduzione della *libido* e ginecomastia, provocati dall'inibizione della sintesi di androgeni. Tale effetto offre un ulteriore vantaggio per le donne con SC che presentano anche irsutismo e acne, con l'unica precauzione, per le pazienti in età fertile, di raccomandare un regime di contraccezione durante il trattamento.

Le principali **controindicazioni** all'uso del chetoconazolo sono:

- malattie epatiche acute o croniche e/o livelli pre-trattamento di enzimi epatici 2 volte maggiori del limite massimo di norma;
- gravidanza o allattamento;
- prolungamento dell'intervallo QTc (congenito o documentato);
- ipersensibilità al chetoconazolo e/o imidazolici o ad eccipienti.

Inoltre occorre fare attenzione ad altri trattamenti concomitanti (tab 1).

Tabella 1 Farmaci che possono interagire con chetoconazolo (KC)		
Farmaci metabolizzati da CYP3A4 o induttori/inibitori di questo (il KC non è solo metabolizzato da CYP3A4, ma lo inibisce anche fortemente)	Induttori enzimatici che riducono significativamente la biodisponibilità di KC: rifampicina, rifabutina, carbamazepina, isoniazide, nevirapina, mitotane e fenitoina	Inibitori enzimatici che possono aumentare la biodisponibilità di KC: ritonavir, darunavir con <i>booster</i> di ritonavir e fosamprenavir con <i>booster</i> di ritonavir
Farmaci substrato della pompa di efflusso P-gp (fortemente inibita dal KC, con conseguente aumento della biodisponibilità plasmatica dei farmaci a essa legati)	Digossina, ciclosporina, tacrolimus, inibitori delle proteasi HIV (indinavir, nelfinavir e saquinavir), sumatriptan, cimetidina, ranitidina, chinoloni (grepafloxacin, sparfloxacin, levofloxacin), simvastatina, pravastatina, dabigatran	
Farmaci che inducono epatotossicità		
Farmaci che prolungano l'intervallo QTc		

Tabella 2 Caratteristiche di metirapone e chetoconazolo		
	Metirapone	Chetoconazolo
<b>Forma farmaceutica</b>	Capsule molli, 250 mg	Compresse, 200 mg
<b>Dose media</b>	1500-2000 mg/die (6-8 cps/die)	600-800 mg/die (3-4 cp/die)
<b>Principale vantaggio</b>	Rapidità di azione	Inibizione di siti enzimatici multipli
<b>Precauzioni</b>	Disponibilità di metodiche di laboratorio (spettrometria) che evitino la <i>cross</i> -reattività con i precursori del cortisolo	Interazioni farmacologiche (tener conto dell'inibizione su CYP3A4 e su P-gp, e del prolungamento dell'intervallo QTc)
<b>Effetti collaterali</b>	Edemi declivi, insufficienza surrenalica, disturbi GI. Nelle donne: irsutismo, acne.	Tossicità epatica, insufficienza surrenalica, disturbi GI. Negli uomini: ipogonadismo e ginecomastia.
<b>Genere in cui è più indicato</b>	Maschi	Femmine
<b>Prescrivibilità</b>	RNRL	RNRL
<b>Rimborsabilità</b>	A/PHT	A/PHT

#### Uso combinato di metirapone e chetoconazolo

Le caratteristiche dei due farmaci sono riassunte in tabella 2.

**Nei casi di SC di grado severo** è possibile associare chetoconazolo e metirapone, ottenendo una rapida e prolungata diminuzione del cortisolo, come recentemente dimostrato (5) in uno studio in cui sono stati valutati retrospettivamente 22 pazienti con SC grave (14 con EAS e 8 con CCS), trattati con **dosi iniziali mediane di 900 mg/die di chetoconazolo e 2125 mg/die di metirapone** in combinazione, poi aggiustate in base alla clinica, ai valori di CLU e agli eventi avversi riscontrati. Dopo una settimana di trattamento, la mediana dei valori di CLU scendeva da 40 a 3.2 volte sopra il limite massimo normale nei pazienti con EAS e da 16 a 1 (cioè pari al limite

massimo normale) nei pazienti con CCS, e dopo un mese di terapia era rispettivamente 0.5 e 1 (con valori normali di CLU nel 73% e nell'86% dei pazienti, rispettivamente). A questo si aggiungevano importanti miglioramenti dell'ipopotassiemia e del profilo glicemico e pressorio, con riduzione delle terapie concomitanti. Gli effetti collaterali erano minimi e solo in due pazienti si verificava un rialzo delle transaminasi, che richiedeva la sospensione del chetoconazolo.

### Conclusioni

Metirapone e chetoconazolo rappresentano uno strumento efficace e sicuro nel *setting* pre-operatorio dei pazienti affetti da SC, di qualsiasi eziologia.

### Bibliografia

1. Valassi E, Santos A, Netea-Maier RT, et al. Presurgical medical treatment in patients with Cushing's syndrome. Results from the European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN). ICE/ENDO [2014, Chicago: OR02-04.](#)
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab [2015, 100: 2807-31.](#)
3. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al. Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 Patients. J Clin Endocrinol Metab [2015, 100: 4146-54.](#)
4. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 1623-30.](#)
5. Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, et al. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. Eur J Endocrinol [2015, 172: 473-81.](#)