

GUIDA ALLA CURA DEL CUSHING IN EPOCA DI PANDEMIA COVID-19

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

INTRODUZIONE

L'epidemia di COVID-19 ha stravolto in maniera drammatica e improvvisa il nostro quotidiano in tanti modi. Dal punto di vista professionale, molti di noi sono passati dai tranquilli ambulatori endocrino-metabolici alla trincea dei cosiddetti "reparti COVID" e hanno dovuto accantonare i loro pazienti da un giorno all'altro.

I nostri pazienti endocrinopatici continuano comunque ad avere bisogno di noi, che siamo punti di riferimento per le loro malattie, mentre alcuni hanno dovuto adattarsi alla pandemia affrontando la patologia in una maniera completamente nuova. Ora **per ogni paziente dobbiamo pesare con maggiore attenzione se l'esame che stiamo richiedendo in quel momento, magari al telefono, è realmente indispensabile**, oppure se la richiesta di una certa procedura espone il paziente a rischi che in questo momento non sono necessari. In più tra i pazienti endocrinopatici ce ne sono alcuni particolarmente fragili, nei quali lo *stress* del periodo attuale o della malattia COVID-19 rende necessario un adeguamento immediato delle terapie.

Partendo da queste riflessioni, la Società Europea di Endocrinologia ha pensato di proporre una serie di manoscritti, in cui *opinion leader* europei consigliano gli **accorgimenti da mettere in atto durante l'emergenza COVID-19, laddove la gestione ordinaria dei pazienti endocrini non sia possibile senza aumentare il rischio di contagio**.

Il primo manoscritto tratta la gestione del paziente con sindrome di Cushing. Buona lettura!

PRINCIPI GENERALI

L'ipercortisolismo (SC) è una condizione di elevata fragilità clinica, caratterizzata da immuno-depressione legata all'eccessiva produzione endogena di cortisolo, che comporta maggiore facilità a contrarre infezioni e minore risposta alle appropriate terapie anti-batteriche e anti-virali.

In questo periodo di pandemia i pazienti con SC sospetta o nota vanno trattati con estrema attenzione e richiedono percorsi diagnostico-terapeutici adattati alla realtà storica che stiamo vivendo:

- **sospetta SC moderata o severa: valutazione e trattamento in urgenza**, isolamento sociale fortemente raccomandato;
- sospetto modesto di SC: la valutazione clinica può essere ritardata a quando la diffusione della pandemia sarà meno rilevante, ma anche in questi casi va incoraggiato l'isolamento sociale.

Le indagini diagnostiche vanno programmate in modo da ridurre la possibile esposizione al SARS-CoV-2: **le indagini di diagnosi differenziale e gli interventi chirurgici vanno rimandati**.

Va **iniziato subito il trattamento medico** per minimizzare il rischio infettivo di questi pazienti immuno-depressi e perché la prognosi a breve-medio termine dipende nella maggior parte dei casi dall'entità dell'ipercortisolismo SC e non dalla sua causa.

Il rapporto rischio/beneficio di queste raccomandazioni dovrà essere rivalutato a distanza (2-3 mesi), zona per zona, in base all'andamento della pandemia.

PRINCIPI DI CURA

- Minimizzare il rischio di malattia COVID-19 per pazienti e *staff* dell'ospedale, utilizzando controlli telefonici o video per la maggior parte dei pazienti.
- Normalizzare rapidamente l'ipercortisolismo per minimizzare il rischio di infezione.
- Trattare in maniera aggressiva le comorbidità (diabete e ipertensione).
- Minimizzare la richiesta di esami radiologici.
- Rimandare gli esami (sia radiologici che di laboratorio) nei pazienti stabilizzati e fare affidamento sul giudizio clinico.
- Mantenere una buona comunicazione con i pazienti.
- Condividere i casi "difficili" o dei pazienti che abitano lontano da Centri di Riferimento, chiedendo "aiuto" telefonicamente o per *e-mail* a colleghi esperti della SC.

DIAGNOSTICA

Prima diagnosi di SC

- Dare importanza agli aspetti clinici chiave della SC e indirizzare gli esami a pazienti che lo richiedono con maggiore urgenza; rimandare (a 3-6 mesi) la valutazione in coloro in cui la diagnosi è meno probabile.
- Il giudizio di gravità della SC può essere fatto anche telefonicamente o con un video-consulto per la valutazione dell'aspetto clinico.
- I pazienti con incidentaloma surrenalico vanno indagati quando è presente un sospetto di carcinoma surrenalico, oppure quando sono presenti segni/sintomi di SC grave, mentre negli altri casi la valutazione può essere differita.

Diagnosi biochimica

Eeguire il dosaggio di:

- cortisolo libero urinario (CLU) e test di Nugent; elettroliti, PCR, emocromo, glicemia e HbA1c;
- ACTH (diagnosi differenziale per SC ACTH-dipendente o indipendente);
- **evitare cortisolo salivare** (pericolo potenziale di contaminazione del tampone).

NB: in pazienti con marcati segni di SC e in assenza di *stress* maggiori (per esempio sepsi) valori molto alti di cortisolemia (> 1000 nmol/L o 37 μ g/dL) possono essere sufficienti a confermare il sospetto clinico, soprattutto in presenza di ipopotassiemia e neutrofilia (facendo però attenzione alle pazienti in terapia con estrogeni, in cui i valori elevati del cortisolo sierico sono dovuti all'aumento della CBG). Anche un valore molto elevato di CLU (5x il valore basale) è molto indicativo di SC.

Diagnosi differenziale

Posta diagnosi di SC e visti i valori di ACTH, il paziente deve eseguire una **TC** del torace (spessore 1 mm), addome e pelvi (2-5 mm) per escludere un carcinoma surrenalico o altra neoplasia evidente responsabile di produzione ectopica di ACTH. La TC torace darà anche informazioni su altre comorbilità (fratture vertebrali, foci infettivi, embolia polmonare, aterosclerosi).

La malattia di Cushing ipofisaria è la causa più frequente di SC. La RM sellare dovrebbe essere eseguita subito se sono presenti deficit visivi all'esame clinico o cefalea (però un macroadenoma ipofisario ACTH-secernente è una causa rara di SC grave). Quando non c'è deficit visivo conclamato, è ragionevole invece differire la RM, perché l'apparecchio RM rappresenta un veicolo potenziale di trasmissione del virus, specie nelle aree COVID-19 positive. In questi casi va iniziato il trattamento medico.

Tutti gli altri esami, tra cui i test con CRH e DDAVP, **possono essere evitati in questo periodo**, in quanto non porterebbero a un trattamento efficace: è preferibile evitare la chirurgia ipofisaria perché la procedura porta alla formazione di aerosol con elevato rischio di trasmissione virale.

Una volta che la pandemia si attenuerà, si interromperà il trattamento medico e si completeranno i test diagnostici prima di inviare il paziente alla neurochirurgia.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Durante i periodi di alta contagiosità virale, nella maggior parte delle strutture ospedaliere dovrebbe essere evitato ogni intervento chirurgico per SC:

1. per il rischio dei pazienti di contrarre COVID-19;
2. perché un intervento maggiore determina immuno-depressione in un paziente già immuno-depresso;
3. per il rischio elevato di infettare il *team* sanitario in fase peri-chirurgica (aerosol).

Quando il paziente presenta una grave SC resistente al trattamento medico, oppure questo determina gravi effetti collaterali, il beneficio dell'intervento trans-sfenoidale supera il rischio. La chirurgia va effettuata usando protezione appropriata (tampone ripetutamente negativo per COVID-19, maschere FFP3, neurochirurgo altamente esperto). Invece nei casi in cui sia presente un danno visivo per compressione del chiasma ottico si potrebbe prendere in considerazione una craniotomia limitata in regione sopraciliare per evitare la formazione di aerosol che si verifica durante la chirurgia trans-naso-sfenoidale.

Nei casi di tumore neuroendocrino ben differenziato la chirurgia può essere rimandata. In questi casi si potranno prendere in considerazione, oltre agli inibitori della steroidogenesi surrenalica, anche gli analoghi della somatostatina, anche senza aver effettuato esami strumentali per la presenza di recettori per la somatostatina. Nei pazienti in cui la secrezione ectopica di ACTH è sostenuta da un cancro, sarà necessario un trattamento individualizzato sulla base della decisione di un *team* multi-disciplinare, in cui si discuteranno pro e contro di ogni terapia.

La chirurgia dovrà essere riconsiderata quando la fase pandemica si starà attenuando.

TERAPIE FARMACOLOGICHE

Generalità

Vanno trattate attivamente le comorbilità. Nei pazienti ipertesi si consiglia di evitare l'inizio della terapia con ACE inibitori e sartani finché la loro influenza sulla suscettibilità all'infezione da COVID-19 non sarà chiarita, mentre il trattamento va mantenuto nei pazienti già in trattamento con questi farmaci.

I pazienti con SC grave dovrebbero ricevere **profilassi antibiotica** con trimetoprim/sulfametossazolo per il *Pneumocystis Jivoreci*.

Nei pazienti con tosse, febbre, dispnea, bisogna differenziare la diagnosi di COVID-19 da altre infezioni polmonari che possono presentarsi con quadri TC sovrapponibili, per assicurare il trattamento più appropriato.

Nei pazienti con SC moderata-severa si raccomanda il trattamento con **eparina a basso peso molecolare** fino al trattamento definitivo della SC.

Gli inibitori della steroidogenesi sono il perno del trattamento, in quanto sono indicati in tutti i tipi di SC.

Nei pazienti che richiedono un controllo biochimico urgente, non è raccomandata la mono-terapia con cabergolina o analoghi della somatostatina.

È raccomandato un regolare *follow-up* tramite chiamate telefoniche o video, per monitorare peso corporeo, glicemia e pressione arteriosa, risposta al trattamento, eventuali sintomi di iposurrenalismo.

Monitoraggio e inizio della terapia medica

Nei pazienti con SC più grave o ciclica, quando vengono impiegati gli inibitori della steroidogenesi, viene suggerita la terapia *"block and replace"*, che consiste nell'ottenere iposurrenalismo sopprimendo farmacologicamente al massimo la secrezione endogena di cortisolo e quindi aggiungere, anche semplicemente in base al sintomo clinico, terapia sostitutiva corticosteroidica per iposurrenalismo (*NdR: questa strategia, non condivisa largamente dagli esperti, si propone lo scopo di evitare di dover procedere ad aggiustamenti periodici del trattamento farmacologico inibitorio che, specialmente nei casi con ampia variabilità della produzione giornaliera di cortisolo o con ciclicità della secrezione, può essere difficile da raggiungere, oltre che richiedere determinazioni frequenti di CLU. In questo modo si potrebbe limitare il bisogno di monitoraggio biochimico e ridurre il rischio di insufficienza surrenalica*).

Il dosaggio del CLU permette il monitoraggio da remoto, tranne che nei pazienti in regime *"block and replace"*. Soprattutto in questi ultimi può essere utile il dosaggio della cortisolemia del mattino, da valutare prima della dose di inibitori della steroidogenesi e della dose mattutina di glucocorticoidi.

Pazienti già in terapia cronica

Se il controllo clinico e biochimico recente era stabile e soddisfacente, lasciare invariato il trattamento.

In tutti i pazienti con SC il precedente trattamento **può** essere modificato a *"block and replace"* se questo permette un miglior controllo e una maggiore facilità di gestione della malattia.

L'intervallo tra i controlli successivi dovrebbe essere allungato.

I pazienti vanno educati a riconoscere i momenti di iposurrenalismo e a trattarli in maniera adeguata. Per queste evenienze sono preferibili istruzioni scritte. **Ai pazienti va sempre ricordata la necessità di avere con sé dosi stress di steroidi per crisi iposurrenaliche.**

Quando un paziente con SC in terapia medica con inibitori della steroidogenesi viene infettato dal SAR-CoV-2, si raccomanda che vengano somministrate dosi stress di steroidi.

Pazienti che devono cominciare il trattamento

È preferibile l'impiego di metirapone (M) a quello di chetoconazolo (K), perché ha inizio d'azione più rapido e interferisce meno con altri farmaci (K inibisce il CYP3A4 e richiede il monitoraggio frequente delle transaminasi). K non può essere somministrato con gli inibitori di pompa (richiede un ambiente acido per essere assorbito). Per evitare che l'utilizzo di M possa esacerbare una condizione di ipopotassiemia, a M vanno associati supplementi di potassio. Nei casi più gravi K e M si possono associare.

BIBLIOGRAFIA

1. Newell-Price J, Lynnette K, Nieman LK, Reincke M, Tabarin A. Cushing's syndrome: clinical management guidance during the COVID-19 Pandemic. Eur J Endocrinol [2020, DOI: org/10.1530/EJE-20-0352](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0352).