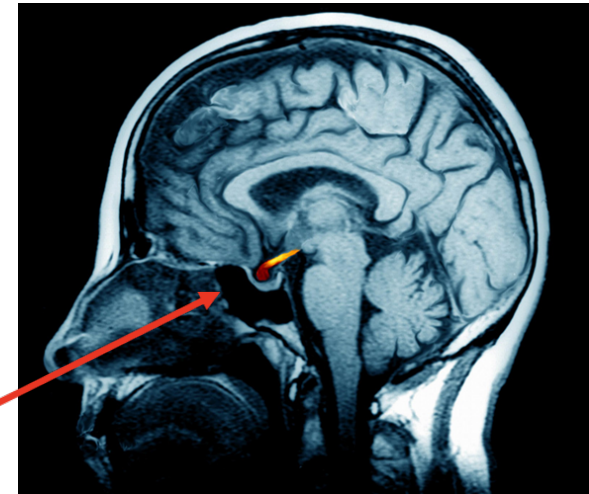


Diagnosi della recidiva del morbo di Cushing

**Guarito
o non guarito?**

**Remissione temporanea
o permanente?**



Diagnosi della recidiva del morbo di Cushing

✓ Definizione di remissione e recidiva

❖ Recidiva di malattia: come fare diagnosi?



❖ Quando fare gli esami ?

❖ Per quanto tempo continuare il follow-up ?

Criteri di remissione o persistenza del morbo di Cushing operato

Cortisolo $< 2 \mu\text{g/dl}$ ($< 50 \text{ nmol/l}$)

Se persistente: remissione,
basso rischio recidiva

Cortisolo tra 2 e $5 \mu\text{g/dl}$ (tra 50 e 140 nmol/l)

Se persistente: remissione,
basso rischio recidiva

Cortisolo $> 5 \mu\text{g/dl}$ ($> 140 \text{ nmol/l}$)

Se > 6 settimane: ulteriori
valutazioni.
Considerare tp con KC pre-int

❖ Cortisoluria $< 20 \mu\text{g}/24\text{h}$

Possibile remissione

❖ Cortisoluria tra 20 e $100 \mu\text{g}/24\text{h}$

Dubbia remissione

❖ Cortisoluria $> 100 \mu\text{g}/24$

Persistenza di malattia

Definizione di remissione del morbo di Cushing operato

□ Remissione: regressione dei segni/sintomi di ipercortisolismo con cortisolemia $< 5 \mu\text{g/dl}$ e/o soppressione del cortisolo dopo test Nugent.

Esami nella 1 settimana post-int.

➤ **Remissione precoce:**

- pazienti con cortisolo $< 5 \mu\text{g/dl}$ 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)

Morbo di Cushing operato: remissione «delayed»

620 pazienti operati TNS

- Remissione immediata (post-int) 70.5%
- Persistente ipercortisolismo 23.9%
- Remissione «delayed» (\downarrow F tra 4 e 180 gg) 5.6%

Cause: - iperplasia surrenalica con parziale autonomia
- necrosi tardiva del residuo dell' adenoma ACTH +

Messaggio: aspettare fino a che il cortisolo raggiunga il nadir, prima di considerare un secondo trattamento (chirurgico o medico)

Valassi E et al. JCEM 2010, 95: 601-610.

Diagnosi della recidiva del morbo di Cushing

Definizione Recidiva:

- «**Caratteristiche cliniche e biochimiche di ipercortisolismo che compaiono dopo almeno 6 mesi dall' iniziale remissione**»

McLaughlin N et al, Can J Neurol Sci 2011, 38: 12- 21

- «**Ricomparsa di ipercortisolismo dopo almeno 3 mesi di iposurrenalismo o normofunzione surrenalica post-intervento NCH.**

Bou Khalil R. et al, EJE 2011, 165: 729-737

- «**Iniziale remissione di malattia seguita da ripresa di ipercortisolismo e sviluppo di inadeguata soppressione del cortisolo plasmatico dopo test con dex 1 mg overnight**

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

Diagnosi della recidiva del morbo di Cushing

✓ Definizione di remissione e recidiva

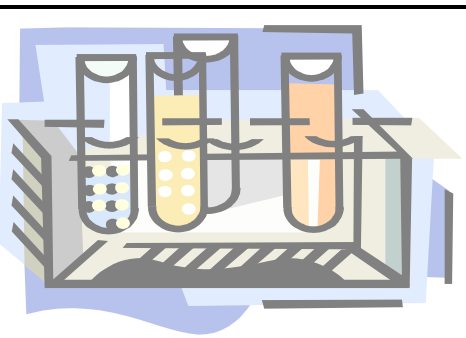
- ✓ **Come** fare diagnosi di recidiva ?
Follow-up come?



- ❖ **Quando** fare gli esami ?
- ❖ **Per quanto tempo** continuare il follow-up ?

Follow-up m. di Cushing operato

Quali esami ?



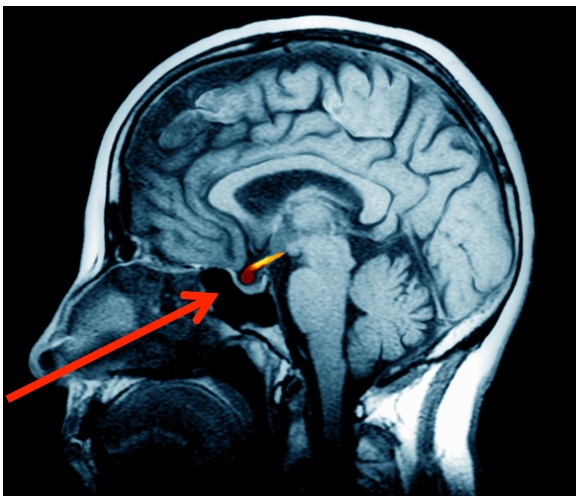
Esami riportati in letteratura per stabilire la remissione di malattia e la recidiva:

- Cortisolo plasmatico ore 8 (utile soprattutto nel post-intervento e nel follow-up per valutare la ripresa dell'asse HPA).
- Test di Nugent (cortisolo dopo Dex 1 mg overnight)
- **Cortisolo urinario 24 h**
- Cortisolo ore 24 (salivare)
- ACTH ore 8

- ❖ Test Liddle I (cortisolo dopo Dex 0.5 mg x per 2 gg)
- ❖ Test CRH, Test DDAV

Follow-up m. di Cushing operato

Quali esami richiedere?



Due situazioni nel follow-up post-intervento:

1) Iposurrenalismo

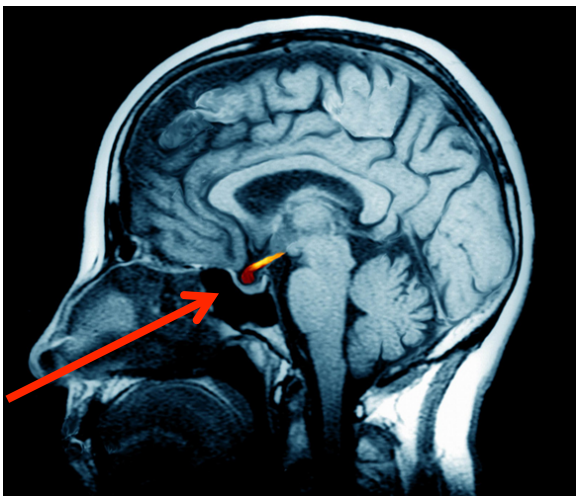
2) Cortisolo normale - subnormale

1) Iposurrenalismo. Valutazione di:

- **Cortisolo ore 8** (dopo 18-24 h dall'ultima dose di cortone/HC) serve per valutare la ripresa dell'asse HPA e stabilire terapia steroidea sostitutiva.
Considerare: → Cortisolo ore 8: $< 2 \mu\text{g/dl}$ o $< 5 \mu\text{g/dl}$?
→ Deficit isolato o panipopituitarismo?
- **Cortisolo dopo ACTH test:** da valutare se cortisolo dosabile ($>2 -5 \mu\text{g/dl}$)
- **ACTH basale ore 8:** poco utile

Follow-up m. di Cushing operato

Quali esami richiedere?



Due situazioni nel follow-up post-intervento:

1) Iposurrenalismo

2) Cortisolo normale - subnormale

1) Iposurrenalismo. Valutazione di:

- **Cortisolo ore 8** (dopo 18-24 h dall'ultima dose di cortone/HC)
serve per valutare la ripresa dell'asse HPA e stabilire terapia
steroidica sostitutiva.

Considerare: → Cortisolo ore 8: $< 2 \mu\text{g/dl}$ o $< 5 \mu\text{g/dl}$?
→ Deficit isolato o panipopituitarismo?

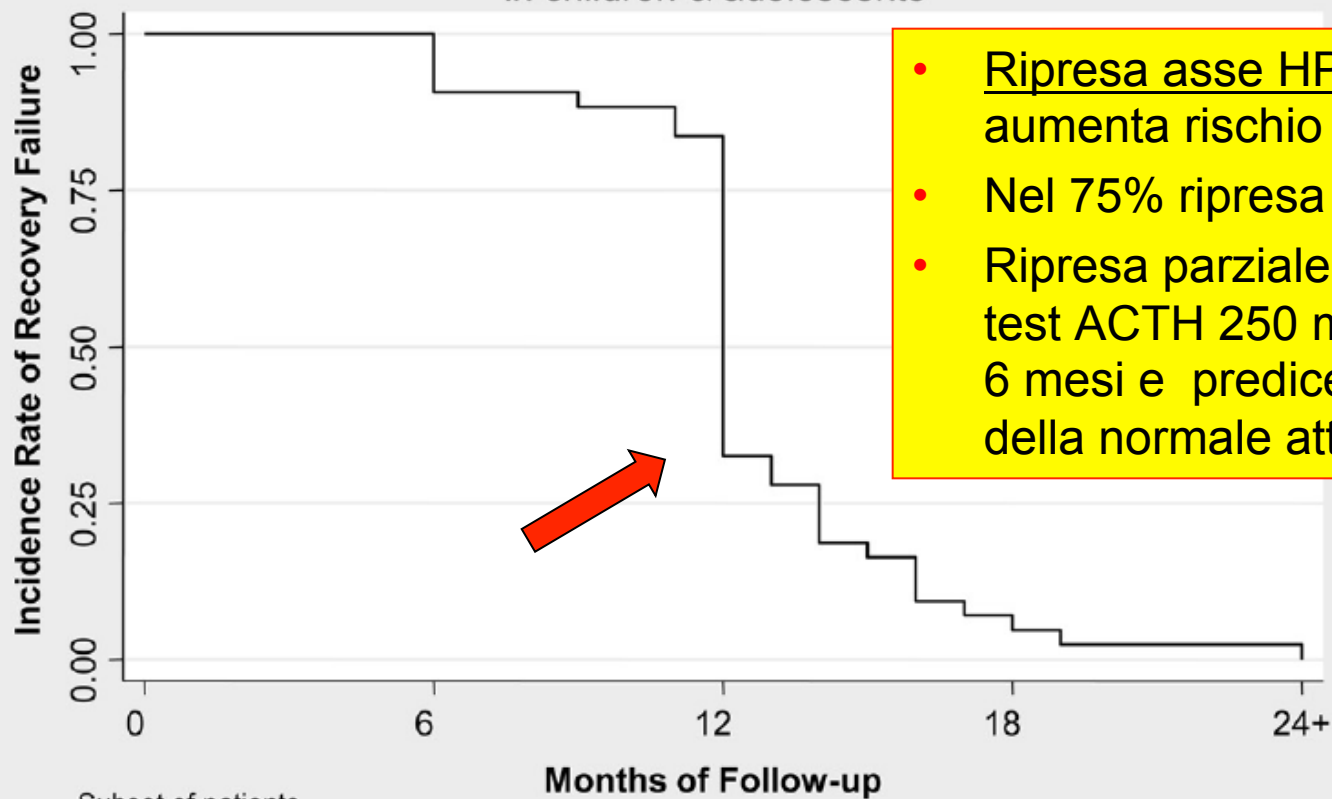
NB: Non fidarsi della ↓ cortisolemia per escludere la recidiva

- ACTH basale ore 8: poco utile

Follow-up m. di Cushing operato

Cortisolo dopo ACTH test

A Recovery of the HPA axis after TSS of Cushing disease
in children & adolescents



- Ripresa asse HPA prima di 6 mesi: aumenta rischio recidiva
- Nel 75% ripresa dopo 12- 18 mesi
- Ripresa parziale (F= 7-10 ug/dl, dopo test ACTH 250 mcg ev), spesso entro i 6 mesi e predice successivo ripristino della normale attività dell' asse HPA

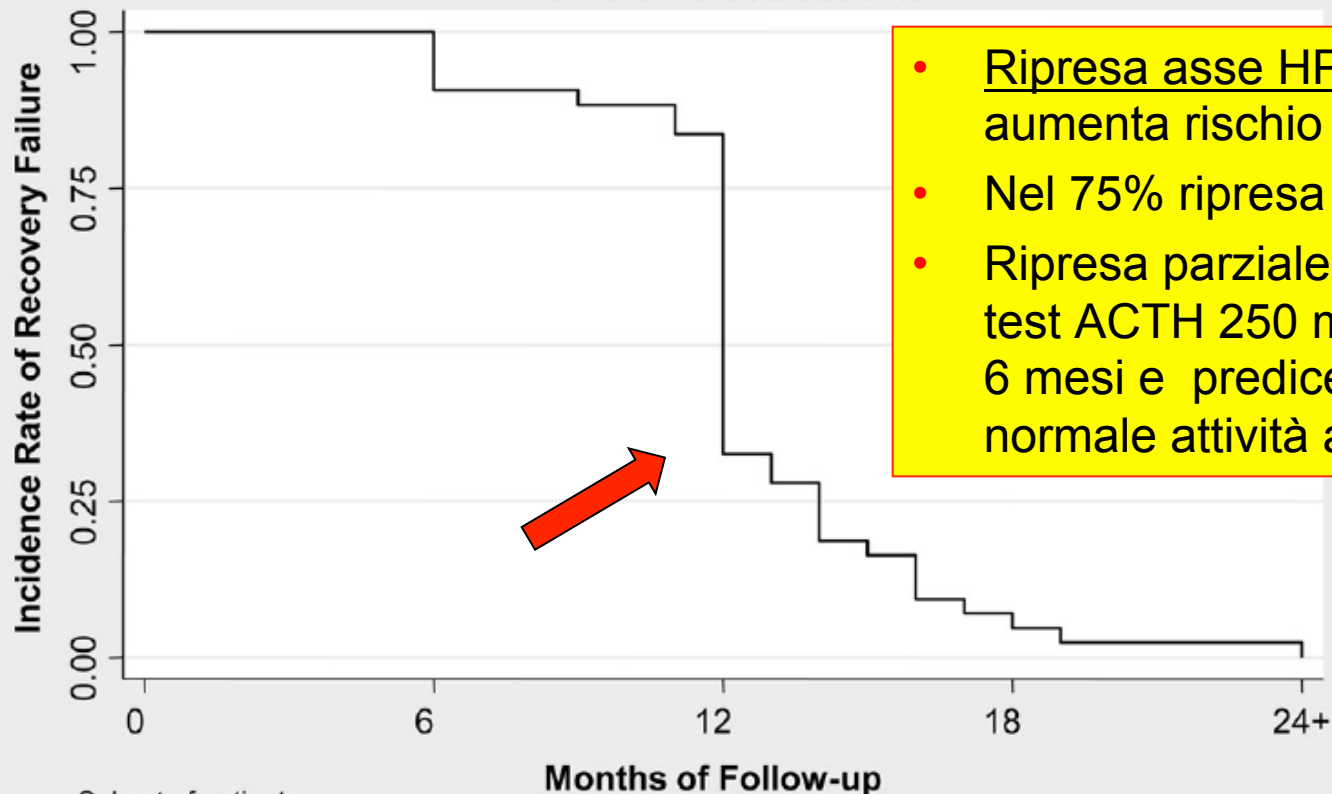
Algorithm with ↓steroides dopo 4 mesi

Subset of patients with ultimate full recovery of HPAA axis (n=43) tested during each interval:
 n=12 n=34 n=12 N=2

Follow-up m. di Cushing operato

Cortisolo dopo ACTH test

A Recovery of the HPA axis after TSS of Cushing disease
in children & adolescents



- Ripresa asse HPA prima di 6 mesi: aumenta rischio recidiva
- Nel 75% ripresa dopo 12- 18 mesi
- Ripresa parziale (F= 7-10 ug/dl, dopo test ACTH 250 mcg ev), spesso entro i 6 mesi e predice successivo ripristino normale attività asse HPA

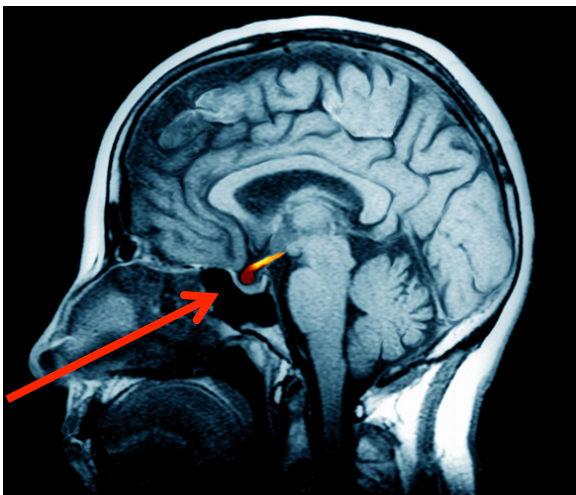
↓
 Algoritmo con
 ↓steroide dopo
 pochi mesi

NB: Nell' adulto la ripresa dell' asse HPA può esser lenta (media 24 mesi, range 7 mesi – 54 mesi)

Klose M et al, Clin Endocrinol 2004, 61: 394-399

Follow-up m. di Cushing operato

Quali esami richiedere?



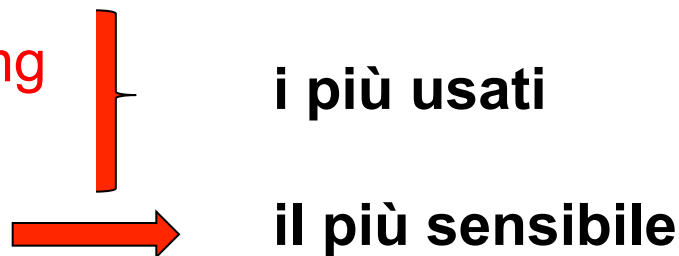
Due situazioni nel follow-up post-intervento:

- 1) Iposurrenalismo
- 2) Cortisolo normale - subnormale

2) Valutazione di:

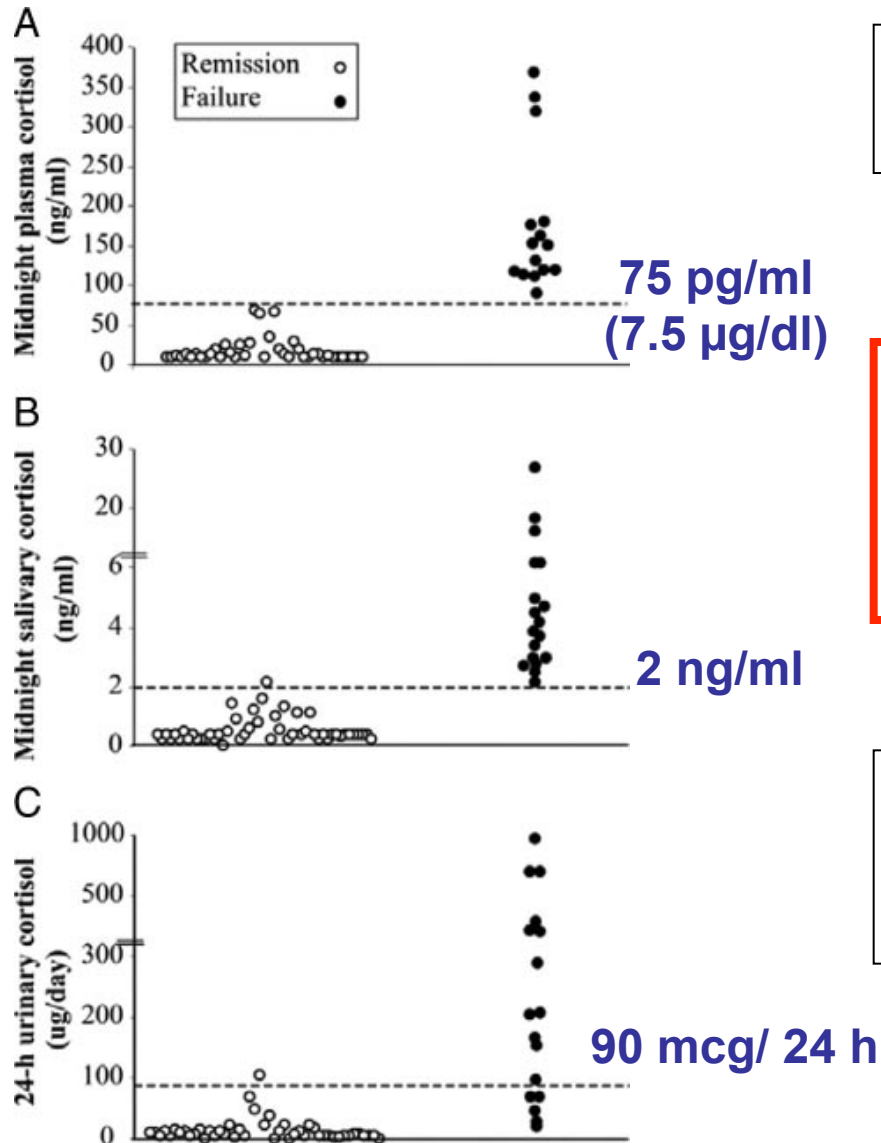
Cortisolo ore 8 e ACTH ore 8: poco utili per diagnosi di recidiva

- Cortisolo ore 8 dopo Dex 1 mg
- Cortisoluria 24 h
- Cortisolo ore 24



CRH e/o DDAVP nel post-op. o nella rivalutazione della recidiva

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):

recidiva

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

CLINICAL STUDY

Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery

Roula Bou Khalil¹, Camille Baudry^{1,2,3,4}, Laurence Guignat¹, Carmen Carrasco^{1,2}, Jean Guibourdenche^{3,5}, Stéphane Gaillard⁶, Xavier Bertagna^{1,2,3} and Jérôme Bertherat^{1,2,3}

101 pazienti; recidiva nel 21%

1. ↑ **ACTH dopo CRH test e/o DDAVP** (persistenza o ricomparsa): alterazione più precoce, in caso di recidiva
2. ↑ **Cortisolo ore 24**: segue l'alterata risposta ai test di stimolo
3. ↑ **Cortisoluria 24H**: ultimo parametro che si modifica

NB: non valutato Test di Nugent

NB: Talvolta la clinica può precedere le alterazioni dei test !

Diagnosi della recidiva del morbo di Cushing

✓ Definizione di remissione e recidiva

- ✓ Come fare diagnosi di recidiva ?
Follow-up come?



- ✓ **Quando** fare gli esami ?

- ❖ **Per quanto tempo** continuare il follow-up ?

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**



Bertagna X et al, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009

Diagnosi della recidiva del morbo di Cushing

✓ Definizione di remissione e recidiva

- ✓ Come fare diagnosi di recidiva ?
Follow-up come?



- ✓ Quando fare gli esami ?
- ✓ **Per quanto tempo continuare il follow-up ?**

Diagnosi recidiva M. di Cushing: FOLLOW-UP: per quanto tempo ?

➤ Follow-up a lungo termine

Nella pianificazione del follow-up (tempi e modalità) occorre considerare il rischio di recidiva, in base ai diversi fattori predittivi.

Non esiste fattore predittivo sicuro, per escludere recidiva

In letteratura riportate % di recidiva dal 3 al 48%

1/4 dei pazienti

- **pazienti basso rischio:** 5-10% a 5 anni; 10- 25% a 10 anni
- **pazienti ad alto rischio:** > 35%

***Tempo medio:** 36- 56 mesi (range 4 mesi – 16 anni)

§ Descritte recidive anche dopo 20 anni...

** Liubinas SV et al, J Clin Neuroscience 2011, 18: 7-12*
§ Tritos NA et al, Nat Rev Endocrinol 2011, 7: 279-289
Biller BMK et al, JCEM 2008, 93: 2454-2462

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.