

## TERAPIA DEL MORBO DI CUSHING

La malattia di Cushing è una **grave condizione morbosa** in cui l'eccessiva esposizione agli ormoni glicocorticoidi determina alterazioni metaboliche, cardio-cerebrovascolari, scheletriche, psichiche e cognitive, che causano aumento di morbilità, mortalità e determinano compromissione della qualità di vita.

Gli studi disponibili tendono ad evidenziare la **persistenza di alcune alterazioni** proprie della malattia **anche dopo la correzione dell'ipercortisolismo**. È quindi molto importante che la diagnosi sia posta precocemente e sia instaurata tempestivamente una terapia efficace.

In generale il trattamento di prima scelta è la neurochirurgia curativa con rimozione selettiva dell'adenoma ipofisario ACTH-secernente; questa non sempre è possibile, per cui sono disponibili forme di terapia di seconda scelta, tra cui la chirurgia più estensiva, la radioterapia, la terapia farmacologica, la bisurrenectomia.

### TERAPIA NEUROCHIRURGICA

#### Adenomectomia

L'adenomectomia ipofisaria selettiva con rimozione di un adenoma ACTH-secernente (microadenoma nel 90% dei casi) è idealmente la **terapia ottimale** della malattia di Cushing, in quanto ne rimuove la causa primitiva, non dovrebbe indurre deficit ipofisari aggiuntivi e ripristina la normale funzione surrenalica, generalmente dopo un periodo di iposurrenalismo di durata variabile.

Elementi **determinanti dell'efficacia** della procedura sono l'esperienza dell'operatore e la correttezza della diagnosi di origine della malattia, ovvero la corretta identificazione della sede di origine di iperproduzione di ACTH. L'efficacia dell'atto chirurgico è anche correlata alla dimensione dell'adenoma ACTH-secernente.

Sebbene la scelta dei parametri che definiscono l'efficacia dell'atto chirurgico a breve-medio termine differisca fra diversi autori (normalizzazione dell'escrezione di cortisolo urinario, remissione dei sintomi di malattia, media di molteplici cortisolemie valutate nell'arco della giornata), vi è unanime consenso che l'evidenza di **ipocortisolismo** (dalla letteratura valori  $< 2 \mu\text{g/dL}$  o  $50 \text{ nmol/L}$ ) nel periodo **immediatamente seguente l'intervento** chirurgico (prima settimana) è il segno biochimico precoce più **predittivo di remissione a lungo termine** di malattia. Valori di cortisolemia nell'immediato periodo post-operatorio nel range di normalità o borderline bassi, che pure esprimono remissione di malattia, anticipano una maggiore probabilità di recidiva a distanza.

**Raramente** l'intervento di adenomectomia è seguito da una **progressiva** (anziché immediata) **riduzione** della produzione di **cortisolo**, come espressione di un certo grado di autonomia surrenalica o di necrosi progressiva di residue cellule tumorali ipofisarie; in questo caso solo dopo alcuni giorni-settimane si raggiungono valori di cortisolemia inferiori alla norma. È opportuno tenere conto di questa infrequente evenienza prima di dare un giudizio definitivo sull'esito dell'intervento ed assumere ulteriori provvedimenti, estendendo l'osservazione del paziente oltre l'immediato periodo post-operatorio.

La **valutazione post-operatoria** va effettuata in assenza di terapia steroidea (idealmente per più di un giorno), potendo osservare il paziente per prevenire ipocortisolismo sintomatico.

La probabilità di successo chirurgico in caso di microadenoma è stimata fra 65 e quasi 90%, ma nel caso di macroadenoma (> 10 mm) si riduce sensibilmente (fino al 12.5% in rapporto all'uso di un criterio di guarigione molto stringente). L'iperplasia diffusa delle cellule corticotrope è estremamente infrequente.

Indipendentemente dalla dimensione dell'adenoma, **elementi** possibilmente **predittivi di insuccesso** sono il carattere invasivo del tumore (dura, seni cavernosi), la localizzazione ectopica o nel peduncolo ipofisario di un microadenoma, la mancata visualizzazione del tumore in corso di intervento, la mancata dimostrazione istologica della presenza di tessuto tumorale nel materiale rimosso.

Con il prolungarsi dell'osservazione dei pazienti operati, aumenta la prevalenza di **recidiva** di malattia, come risulta evidente dalle casistiche chirurgiche riportate in letteratura, anche quando sono stati utilizzati criteri di guarigione molto stringenti; l'età giovane dei pazienti alla diagnosi è fattore predittivo di rischio di recidiva. In singole casistiche si rileva un trend per un maggiore e più precoce rischio di recidiva nei pazienti con macroadenoma rispetto a quelli con microadenoma ACTH-secernente, ma non vi è una sicura dimostrazione della significatività di questo dato.

### **Ipofisectomia**

L'ipofisectomia parziale o totale trova indicazione nei casi in cui intra-operatoriamente non sia reperito il microadenoma e comunque è un'opzione che deve essere individuata in rapporto ad età, sesso del paziente, considerazione del rischio di infertilità. La scelta di ipofisectomia deve essere compresa e condivisa preventivamente dal paziente. L'ipofisectomia si accompagna ad un'incrementata probabilità di **ipopituitarismo** rispetto alla adenomectomia selettiva, che si associa a nuovi deficit ormonali in meno del 10% dei casi.

In una discreta percentuale di pazienti (22% in una ampia serie chirurgica americana, 1) si instaura **diabete insipido** transitorio, mentre la forma definitiva riguarda una piccola percentuale dei pazienti operati; la presenza di diabete insipido stabile si accompagna frequentemente ad altri deficit ipofisari.

L'implementazione dell'**uso dell'endoscopio** potrebbe rappresentare un avanzamento nella chirurgia ipofisaria della malattia di Cushing; il confronto fra la tecnica endoscopica e la tecnica tradizionale (transettale), limitato sino ad ora ad un numero esiguo di pazienti, non consente di trarre conclusioni (2). Alcuni dati preliminari con l'uso dell'endoscopio indicano efficacia sovrapponibile, ma accorciamento della degenza post-operatoria e migliore efficacia nel caso di reinterventi. Per poter esprimere un giudizio saranno necessari studi clinici randomizzati comparativi fra le due tecniche.

## Reintervento

Il reintervento a livello ipofisario nei pazienti non guariti dalla prima procedura, in genere a breve distanza da questa, è destinato al successo complessivamente in circa il 45-70% dei casi. La probabilità di successo è di circa il 70% in presenza di alcune condizioni favorevoli, quali malattia sostenuta da un microadenoma, sospetto che dal primo intervento sia residuo tessuto patologico, sospetto che non sia stata effettuata un'adeguata esposizione dell'ipofisi, lesione radiologicamente visibile. La probabilità di successo è molto inferiore nei casi in cui queste condizioni non siano presenti e venga effettuata ipofisectomia subtotale o totale (e non adenomectomia selettiva). Occorre rilevare che nel caso di reintervento la prevalenza di ipopituitarismo raggiunge il 50%. Questa opzione andrà quindi individualizzata, tenendo anche conto delle possibilità terapeutiche alternative (terapia farmacologica, radioterapia, radiochirurgia, surrenectomia), dei loro vantaggi e svantaggi a fronte della condizione clinica del paziente.

## SURRENECTOMIA BILATERALE

La surrenectomia bilaterale è una forma definitiva di trattamento, che consente il controllo immediato dell'ipercortisolismo, ma induce nel paziente una condizione di dipendenza a vita dalla terapia con glico- e mineral-corticoidi.

Nella gestione della malattia di Cushing dopo insuccesso della chirurgia ipofisaria, la surrenectomia si pone in alternativa alla radioterapia (in genere associata alla terapia medica) ed alla terapia farmacologica.

**Quando eseguire la bisurrenectomia?** Dopo intervento e, ove indicato, reintervento inefficace a livello ipofisario, la surrenectomia è una alternativa alla radioterapia o radiochirurgia se:

- il rischio di ipopituitarismo non è accettabile;
- non si ritiene che il paziente sarà in grado di assumere o trarre beneficio dalla terapia medica necessaria nel periodo in cui si attende l'efficacia della radioterapia;
- è necessaria la rapida correzione dell'ipercortisolismo.

La scelta di una terapia definitiva quale la surrenectomia deve essere individualizzata, tenendo in considerazione la condizione del paziente, le opzioni terapeutiche realmente disponibili ed i rischi ad esse connessi. La scelta della terapia dovrebbe includere anche la considerazione della **qualità di vita** del paziente: mentre vi è una segnalazione che pazienti surrenectomizzati riferiscono miglioramento della qualità di vita paragonabile a quello di soggetti sottoposti a chirurgia trans-sfenoidale, non esistono, tuttavia, studi sulla qualità di vita a seguito di altre forme di trattamento.

**Come eseguire la bisurrenectomia?** È dimostrato che l'approccio chirurgico laparoscopico è gravato da minor morbilità dell'approccio tradizionale ed è più vantaggioso in termini di durata di degenza ospedaliera, tempi di ripresa della normale attività del paziente e, secondo uno studio condotto presso la Mayo Clinic americana, complessivamente meno costoso. La surrenectomia laparoscopica deve quindi essere preferita a quella laparotomica.

Dopo bisurrenectomia, in almeno il 40% dei casi trattati vi è il rischio di progressione del tumore ACTH-secernente con sviluppo di **sindrome di Nelson**: la concentrazione di ACTH aumenta a valori sopranormali, nonostante adeguata terapia sostitutiva, e compare iperpigmentazione. Dopo surrenectomia il paziente dovrà quindi essere sottoposto a monitoraggio periodico radiologico ed ormonale, per evidenziare tempestivamente e trattare l'eventuale progressione tumorale. Non è stato dimostrato il beneficio di una radioterapia ipofisaria profilattica prima della surrenectomia.

## RADIOTERAPIA

Nella malattia di Cushing la radioterapia è utilizzata essenzialmente in caso di insuccesso dell'intervento di adenomectomia ipofisaria; può essere somministrata in dose frazionata (convenzionale, proton beam, acceleratore lineare) o in singola dose (gammaknife, cyberknife).

La radioterapia esterna frazionata convenzionale con sorgente di cobalto o, più recentemente con acceleratore lineare, è stata per decenni la principale modalità di radioterapia. Più recentemente le tecniche di radioterapia esterna mirano a ridurre la quota d'irradiazione del tessuto normale mediante strumenti (collimatori) che tendono a conformare l'irradiazione alla forma del tumore (radioterapia conformazionale).

L'utilizzo di tecniche stereotassiche ha lo scopo di aumentare la precisione della mira sulla zona da colpire con il potenziale beneficio di risparmiare il tessuto normale, ottenere maggiore rapidità d'azione e minor rischio di deficit ormonali aggiuntivi, anche se il raggiungimento di questi obiettivi è ancora da dimostrare.

### Radioterapia convenzionale

La radioterapia convenzionale esterna è somministrata alla dose totale di 40-50 Gy in dosi refratte nel corso di 4-6 settimane.

La **valutazione dell'efficacia** di questa modalità terapeutica è per lo più effettuata mediante il criterio della normalizzazione dell'escrezione di cortisolo urinario oltre che dei sintomi clinici, ma alcuni autori considerano valida anche la fase di controllo dei sintomi e dell'ipersecrezione ormonale che precede la remissione completa. Per dosi di 50 Gy, l'efficacia a 3.5-10 anni è del 53-67%, fino all'84% riportato in due studi del 1997 e 2007. Il controllo sulla crescita tumorale è generalmente elevato (circa 90%). La radioterapia convenzionale appare meno efficace se usata come unico trattamento del morbo di Cushing e quando viene somministrata a dosi < 40 Gy. In questi casi è anche elevato il rischio di recidiva. Fra i **vantaggi** della radioterapia convenzionale va anche menzionata l'ampia diffusione dei macchinari, per cui è facilmente fruibile e di costo contenuto.

L'**intervallo di tempo** per la comparsa di una risposta terapeutica, uno dei problemi principali connessi con questa scelta, è lungo: sebbene le stime oscillino ampiamente fra 4 e 60 mesi, di fatto il controllo dei sintomi inizia dopo 9-12 mesi e la remissione dopo 24 mesi. L'intervallo di tempo in cui il paziente resta sintomatico deve prevedere l'uso di una terapia adiuvante.

I **rischi** della radioterapia convenzionale sono bassi, se si esclude l'**ipopituitarismo** da verosimile danno ipotalamico, generalmente superiore al 40%, con valori fino al 76% (si ricordi che questi dati sono rilevati su pazienti precedentemente sottoposti a chirurgia ipofisaria). Per quanto riguarda gli altri rischi, i dati disponibili non sono specifici per la popolazione dei pazienti con morbo di Cushing, ma riguardano pazienti con adenoma ipofisario in genere e dimostrano un basso rischio di neuropatia ottica da radiazione (0-4%) ed altrettanto basso rischio di necrosi delle strutture cerebrali (0-2%); il rischio dello sviluppo di tumore cerebrale secondario radio-indotto per pazienti irradiati per tumore ipofisario si stima attorno al 2% a 20 anni.

La dibattuta questione riguardante il possibile aumento di rischio di **mortalità cerebro-vascolare** in pazienti con adenoma ipofisario trattati con radioterapia convenzionale non si può considerare chiarita alla luce dei dati fino ad ora disponibili ed in parte discordanti, né deve essere considerata un'evidenza contro la scelta della radioterapia come possibile opzione nella malattia di Cushing residua dopo chirurgia ipofisaria. Infatti, le osservazioni fino ad ora riportate non sono direttamente traslabili a pazienti trattati per malattia di Cushing residua, in quanto questi erano o preventivamente esclusi o, quando inclusi, poco numerosi negli studi dove è stato rilevato l'aumento di mortalità cerebro-vascolare dopo radioterapia (3).

Quanto al potenziale rischio di **deficit cognitivo** secondario a radioterapia, non vi è chiara evidenza che l'irradiazione comprometta la funzione cognitiva in maniera più significativa rispetto all'effetto della chirurgia, della presenza del tumore o delle alterazioni endocrine.

### **Radioterapia stereotassica**

Con questa tecnica la radiazione viene somministrata in modo estremamente focalizzato e quindi è particolarmente adatta quando si vogliono trattare lesioni piccole, ben circoscritte. Le tecniche a disposizione sono la radiochirurgia (SRS) e la radioterapia conformazionale stereotassica (SCRT). La differenza principale fra SRS e SCRT risiede nel numero di trattamenti (sedute) che si effettuano: il termine radiochirurgia è riservato alla radioterapia somministrata in una singola larga dose. La somministrazione di singola dose è biologicamente più efficace della medesima dose frazionata.

La **radiochirurgia** può essere effettuata utilizzando raggi multipli da un'unità di cobalto (Gammaknife) o un acceleratore lineare (Cyberknife) o più recentemente utilizzando particelle pesanti (protoni).

L'**efficacia** della procedura, per lo più riservata a pazienti già sottoposti senza successo a chirurgia ipofisaria, è variabile nelle diverse casistiche, in rapporto ai criteri di guarigione che vengono presi in considerazione: se si considerano le casistiche riportate in una metanalisi del 2004 e quelle più numerose dalla letteratura successiva si rileva una percentuale di successo del 50-60%. Soltanto uno studio riporta un'efficacia sensibilmente superiore (83%), a fronte di un'elevata percentuale di comparsa di ipopituitarismo (66%) correlabile alla strategia terapeutica utilizzata (ripetuti trattamenti radiochirurgici) ed all'impiego della procedura in un'epoca precedente la disponibilità degli attuali mezzi di imaging per la precisa localizzazione delle lesioni. Il controllo tumorale, quando valutato, è ottenuto nell'86-100% dei casi.

Come nel caso della terapia convenzionale, vi è una **latenza** nella comparsa dell'effetto terapeutico di 2-67 mesi e vi è rischio di **ipopituitarismo** (16-30%), che varia in funzione della strategia di trattamento adottata (visualizzazione e trattamento di piccoli volumi o trattamento di volumi maggiori); si è osservata di fatto una certa correlazione fra la percentuale di successo della radiochirurgia e la comparsa di ipopituitarismo.

Il **rischio** di effetti collaterali maggiori (neuropatia ottica, danno dei nervi intracranici, intracavernosi) è limitato, ad eccezione che nei pazienti già sottoposti a precedente radioterapia.

È stato rilevato un effetto sfavorevole sull'efficacia della procedura di un concomitante trattamento anticortisolico con chetoconazolo, ma questo dato necessita di essere confermato su una casistica più ampia (4). È stata anche suggerita una più rapida efficacia della radiocirurgia nella malattia di Cushing rispetto all'acromegalia.

Analogamente a quanto osservato per la radioterapia convenzionale, anche la radiocirurgia dimostra maggiore efficacia in pazienti pretrattati con chirurgia che in pazienti al primo trattamento (27% vs 48% secondo Castinetti e coll, 4).

Complessivamente la radiocirurgia è una valida opzione per il trattamento di pazienti con malattia persistente dopo chirurgia ipofisaria se sussistono alcune condizioni specifiche quali: piccolo residuo tumorale, ben definito ed adeguatamente distante dal chiasma ottico.

Sono esigui i dati di letteratura sull'efficacia della **radioterapia conformazionale frazionata stereotassica** in pazienti con malattia di Cushing: in uno studio su 12 pazienti con malattia residua o recidiva dopo chirurgia ipofisaria, la procedura è risultata efficace nel 75% dei pazienti, con una latenza mediana di 29 mesi. A differenza della radiocirurgia, la SCRT non pone le medesime restrizioni relativamente alla dimensione del residuo tumorale in rapporto alla dose radiante somministrata.

Allo stato attuale, non vi sono dati per valutare il potenziale vantaggio di utilizzare l'una o l'altra procedura.

## TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia medica riveste un **ruolo secondario** nella gestione della malattia di Cushing, anche se occorre ricordare che ha trovato una grande applicazione accanto alla bisurrenectomia prima dell'introduzione delle tecniche microchirurgiche.

La terapia farmacologica può essere molto efficace, ma non rappresenta un trattamento per il tumore ipofisario, non è dimostrato che ripristini la normale funzione dell'asse ipotalamo-ipofiso-surrenalico e non rappresenta una forma di terapia definitiva, poiché alla sospensione del trattamento fa seguito la ripresa di malattia.

**Indicazioni della terapia medica.** Attualmente viene utilizzata per il controllo della sintomatologia nei pazienti:

- che, per diversi motivi, non possano affrontare la chirurgia;
- in attesa di intervento, quando si voglia ottenere un rapido controllo dei sintomi;
- con ipercortisolismo ACTH-dipendente in cui la sorgente di ACTH non sia stata ancora identificata e siano quindi in fase di definizione;
- in cui si attenda il beneficio della radioterapia.

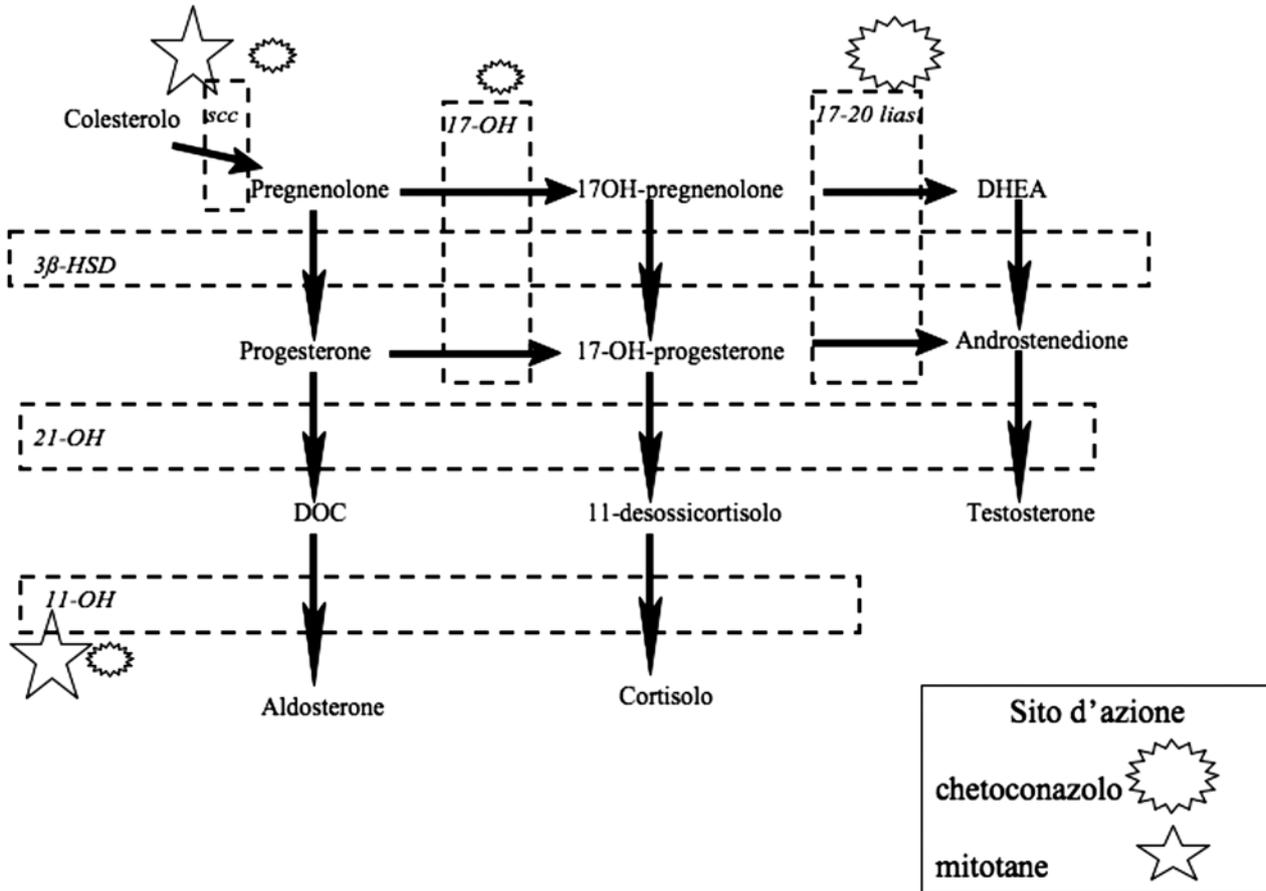
L'**obiettivo** di qualunque trattamento medico è la remissione dei segni e sintomi di malattia e la normalizzazione della produzione di cortisolo, generalmente valutata attraverso la determinazione dell'escrezione urinaria dell'ormone; il paziente deve pertanto essere sottoposto a **regolare follow-up**, in modo da verificare l'eventuale ripresa di ipercortisolismo ed anche monitorare l'eventuale comparsa di ipocortisolismo in quei pazienti che siano stati precedentemente sottoposti a radioterapia.

I farmaci impiegati appartengono a due categorie:

- farmaci inibenti la steroidogenesi surrenalica, che riducono la produzione di cortisolo attraverso un'azione adrenolitica e/o per diretta inibizione enzimatica;
- farmaci ad azione sulla secrezione di ACTH.

### Farmaci inibenti la steroidogenesi surrenalica

La figura 1 evidenzia le tappe della steroidogenesi con i relativi enzimi e i siti di azione dei principali farmaci impiegati.



### Chetoconazolo

È il farmaco di questa categoria generalmente più utilizzato.

**Meccanismo d'azione.** Il farmaco, estensivamente studiato ed utilizzato dalla metà degli anni '80, è in grado di bloccare molteplici tappe della steroidogenesi, così da inibire la produzione di glucocorticoidi e androgeni. Il suo effetto sulla secrezione di ACTH da parte delle cellule corticotrope è controverso, ma complessivamente i dati disponibili tendono ad escludere un'azione inibitoria diretta di chetoconazolo sulle cellule corticotrope ipofisarie in vivo.

**Efficacia.** Da una metanalisi di Engelhardt del 1994 (5) risulta che chetoconazolo riduce efficacemente la produzione di cortisolo nel 70% dei pazienti.

**Dose.** La dose giornaliera varia da 200 a 1600 mg al giorno ed è somministrata a partire da 200-400 mg, salendo gradualmente (sia per evitare iposurrenalismo che per monitorare la funzione epatica).

**Effetti collaterali.** Si manifestano nel 10-15% dei pazienti trattati e sono generalmente di lieve entità. Ha creato molta preoccupazione un caso di epatite mortale da chetoconazolo su base idiosincrasica. Più spesso si osservano alterazioni colestatiche degli enzimi epatici. Sono frequenti lievi incrementi dei valori di transaminasi, non superiori a 2-3 volte il livello massimo del range e reversibili, che non rappresentano una controindicazione all'uso del farmaco. Va considerato il rischio di ipogonadismo maschile, anche se non è frequente con le dosi abitualmente impiegate.

**Approvvigionamento.** Sebbene non più in commercio in Italia, può essere acquistato dalle aziende ospedaliere ed universitarie presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, che lo produce per un accordo con la Società Italiana di Endocrinologia, o può essere prodotto ed acquistato direttamente come galenico da alcune farmacie. L'insieme di queste osservazioni fa del chetoconazolo il **farmaco di prima scelta** nel trattamento dell'ipercortisolismo laddove vi sia indicazione a terapia medica.

### **Mitotane (o,p'-DDD)**

È un farmaco dotato di specifica **attività adrenolitica** e quindi altamente efficace nel controllo a lungo termine dell'ipercortisolismo. Gli **effetti collaterali** (di tipo gastrointestinale e neurologico) e la necessità del monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche del farmaco sono all'origine del suo uso poco generalizzato; ha un **tempo di latenza** che può essere anche protratto prima che si evidenzia l'effetto terapeutico.

### **Metopirone**

Attualmente non disponibile in Italia, è un inibitore dell'enzima 11- $\beta$ -idrossilasi (P450c11) e blocca la produzione di cortisolo a livello dell'ultima tappa sintetica. È stato dimostrato essere efficace nel 75% dei pazienti trattati a breve termine, a dosi variabili fra 750 e 2000 mg al giorno, e nell'83% dei pazienti trattati a lungo termine (6). Tra gli effetti collaterali segnalati, vi sono l'irsutismo e l'iposurrenalismo; il metopirone inibisce anche la sintesi di aldosterone con accumulo di precursori, da cui può derivare un effetto individualmente variabile sui livelli pressori e sull'equilibrio salino.

**Aminoglutetidimide** non è più disponibile in commercio in tutto il mondo.

### **Etomidato**

È un anestetico a breve durata d'azione, che veniva utilizzato nell'induzione dell'anestesia o per procedure diagnostiche, caratterizzato da **rapidità** di inizio ed esaurimento di azione. Il suo effetto si esplica sugli enzimi 11 $\beta$ -idrossilasi e P450-SSC della steroidogenesi. Nel 1990 Schulte e Allolio hanno dimostrato l'effetto dell'infusione di etomidato (alla dose di 0.3 mg/Kg/h per 24 ore) su 6 pazienti con ipercortisolismo, di cui 3 con malattia ipofisaria. È l'unico inibitore della steroidogenesi somministrabile per via parenterale e pertanto utilizzabile in presenza di situazioni di emergenza che precludano la somministrazione orale di un farmaco analogo. Due report dalla letteratura ne documentano l'efficacia in questo contesto anche per periodi prolungati.

### **Mifepristone (RU486)**

È un farmaco dal meccanismo d'azione differente dai precedenti, in quanto si lega competitivamente ai recettori glicocorticoidi, androgeni e progestinici, inibendo l'azione dei ligandi endogeni. Non vi è esperienza rilevante sull'uso nella malattia di origine ipofisaria. È importante notare che l'uso del farmaco si accompagna ad un incremento della concentrazione sia di cortisolo che di ACTH, pertanto il giudizio sull'efficacia della terapia si può basare esclusivamente sulla valutazione di parametri biochimici o clinici glicocorticoidi-dipendenti.

### **Farmaci attivi sulla secrezione di ACTH**

Il paradigma di questa terapia sarebbe un farmaco dotato di attività inibitoria sulla secrezione di ACTH, ma anche sulla crescita tumorale; purtroppo le terapie fino ad ora valutate non si sono dimostrate di generale efficacia.

### **Agonisti di PPAR $\gamma$** (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ )

Rosiglitazone e pioglitazone, considerati inizialmente farmaci a potenziale azione antitumorale in quanto attivi su PPAR $\gamma$ , un membro della famiglia dei recettori nucleari attivo come fattore di trascrizione espresso nei tumori corticotropi, si sono dimostrati di **limitata efficacia** nella pratica clinica, sia per la percentuale di successi (<40%) che per la durata dell'effetto. Non si può escludere che siano attivi soltanto in alcuni sottogruppi di pazienti con malattia di Cushing ed occorre rilevare che le dosi usate nella clinica, le massime consentite per l'uso di questi farmaci, sono molto inferiori a quelle utilizzate nell'animale da esperimento. Per escludere completamente il ruolo terapeutico di questi farmaci sarebbero necessari studi con dosi maggiori, che non sono attuabili.

### **Analoghi della somatostatina**

Studi di biologia molecolare ne supportano l'uso nel trattamento degli adenomi corticotropi, in quanto questi tumori esprimono i sottotipi recettoriali SSTR<sub>1</sub>, SSTR<sub>2</sub> e SSTR<sub>5</sub>, con prevalenza di questi ultimi.

Gli analoghi finora disponibili in commercio, octreotide e lanreotide, hanno prevalente affinità per SSTR<sub>2</sub> e si sono dimostrati generalmente inefficaci nel trattamento della malattia di Cushing.

Recentemente è stato sintetizzato **pasireotide** (SOM 230), con affinità 30, 5 e 40 volte maggiore di octreotide per i recettori SSTR<sub>1</sub>, SSTR<sub>3</sub> e SSTR<sub>5</sub> e 2.5 volte inferiore per SSTR<sub>2</sub>. Studi in vitro dimostrano la quasi selettiva espressione di SSTR<sub>5</sub> in corticotropinomi umani e l'efficacia di pasireotide nell'inibire la secrezione di ACTH basale e stimolata da CRH (anche in condizioni in cui octreotide non è efficace). Questo agente viene proposto, anche per il suo profilo di durata d'azione protratta (emivita di 23 ore che lo rende adatto per l'applicazione clinica) come una potenziale terapia per la malattia di Cushing. Sono stati recentemente presentati i risultati dello studio multicentrico in cui pasireotide è stato somministrato per 15 giorni a 9 pazienti alla dose di 600  $\mu$ g sc per due volte al giorno, valutando i livelli di ACTH, cortisolo e cortisolo urinario. Dei 6 pazienti valutabili, uno normalizzava l'escrezione urinaria di cortisolo e 5 mostravano riduzioni fra il 17 e 61% (7). È attualmente in corso uno studio multicentrico internazionale volto a stabilire l'efficacia ed il profilo di sicurezza di questo farmaco nella malattia di Cushing.

### **Farmaci dopaminergici**

Recettori dopaminergici D2 sono presenti in oltre il 75% degli adenomi corticotropi. La revisione di Miller e Crapo su 17 studi con bromocriptina nel trattamento della malattia di Cushing, che includono piccole casistiche in cui il farmaco era stato somministrato per almeno tre settimane, riportava un'efficacia in circa il 40% dei casi nel normalizzare la produzione di cortisolo e del 27% nel normalizzare o ridurre del 50% ACTH. Solo due studi hanno valutato prospetticamente la responsività al trattamento con bromocriptina, con un risultato inferiore al 25%.

Più recentemente l'efficacia dei farmaci dopaminergici è stata rivalutata mediante l'impiego di **cabergolina**, ad attività specifica sul recettore D2 e dotato di maggiore affinità e più lunga durata d'azione rispetto a bromocriptina. In un recente studio si dimostra l'efficacia di cabergolina (alla dose di 1-3 mg alla settimana per tre mesi) nel normalizzare la cortisoloria nel 40% di una popolazione di pazienti con malattia di Cushing, che, per essere stata selezionata sulla base della disponibilità di tessuto da testare in vitro, potrebbe non essere rappresentativa della popolazione dei pazienti con malattia di Cushing in generale (8).

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Nemergut EC, Zuo Z, Jane jr J, Laws ER. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. [J Neurosurg 2005, 103: 448-54.](#)
2. Netea-Maier RT, van Lindert EJ, den Heijer M, et al. Transsphenoidal pituitary surgery via the endoscopic technique: results in 35 consecutive patients with Cushing's disease. [Eur J Endocrinol 2006, 154: 675-84.](#)
3. Erfurth EM, Bulow B, Svahn-Tapper G, et al. Risk factors for cerebrovascular deaths in patients operated and irradiated for pituitary tumours. [J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 4892-9.](#)
4. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. [Eur J Endocrinol 2007, 156: 91-8.](#)
5. Engelhardt D & Weber MM. Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. [J Ster Biochem Molec Biol 1994, 49: 261-7.](#)
6. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. [Clin Endocrinol 1991, 35: 169-78.](#)
7. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. [J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 115-22.](#)
8. Pivonello R, Ferone D, De Herder WW, et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. [J Clin Endocrinol Metab 2004, 89: 2452-62.](#)