

# La gestione di una paziente con malattia di Cushing in terapia con Osilodrostat con ricrescita del residuo e rialzo dell'ACTH

Simone Antonini<sup>1</sup>, Alessandro Brunetti<sup>1</sup>, Benedetta Zampetti<sup>2</sup>, Renato Cesare Cozzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology, Diabetology and andrology Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, <sup>2</sup>ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Endocrinology Department

simone.antonini@humanitas.it

## Introduzione del caso

Nella pratica clinica la recente approvazione di Osilodrostat, ha permesso di garantire un efficace controllo biochimico di malattia anche in soggetti che non raggiungevano una risposta soddisfacente con le terapie già disponibili. Tuttavia, i trial e recenti case report hanno evidenziato il potenziale effetto di Osilodrostat sulle lesioni ipofisarie residue in pazienti con malattia di Cushing. Pertanto, il caso in esame può essere utile per meglio gestire pazienti analoghi nel setting clinico.

## Presentazione

Una paziente di 35 anni di origini egiziane giunge alla nostra attenzione per un aumento di peso di 10 kg in alcuni mesi e deflessione timica, con anamnesi muta. Gli esami mostravano ACTH (101 pg/ml, vn 5-52 pg/mL) e CLU (4,1x, 5,6x and 6,9x ULNr su tre campioni) aumentati, perdita del ritmo nictemerale del cortisolo e assenza di soppressione al test di Nugent. La diagnosi di malattia di Cushing è stata confermata al CRH test e dopo DST 8 mg; alla RMN encefalo venne descritto un microadenoma ipofisario di 9 mm a destra, adiacente al seno cavernoso.

## Esito

La paziente venne sottoposta a intervento via TNS di exeresi, con conferma istologica di adenoma ACTH secernente (Ki67 < 1%), con diabete insipido transitorio post-operatorio.

## Follow-up

Nel post-operatorio vi è permanenza di malattia, con ACTH e CLU elevati (56,8 pg/ml e 13x ULNr, rispettivamente), mentre la RMN ipofisi evidenziava un minimo residuo.

Per questi motivi la paziente ha iniziato la terapia con Osilodrostat al dosaggio di 2 mg per 2 volte al giorno, con follow-up biochimico e clinico ogni 15 giorni.

Al primo controllo la paziente lamentava astenia, cefalea e ipotensione, con un CLU ai limiti bassi e cortisolo al mattino di 5,36 mcg/dl; la dose di Osilodrostat venne ridotta progressivamente a 1 mg al giorno. Nei successivi 6 mesi il CLU è rimasto in range, mentre l'ACTH è progressivamente aumentato fino a 101 pg/ml, mentre la paziente non mostrava segni clinici di ripresa di malattia. Il controllo strumentale a 6 mesi ha evidenziato un importante aumento dimensionale del residuo.

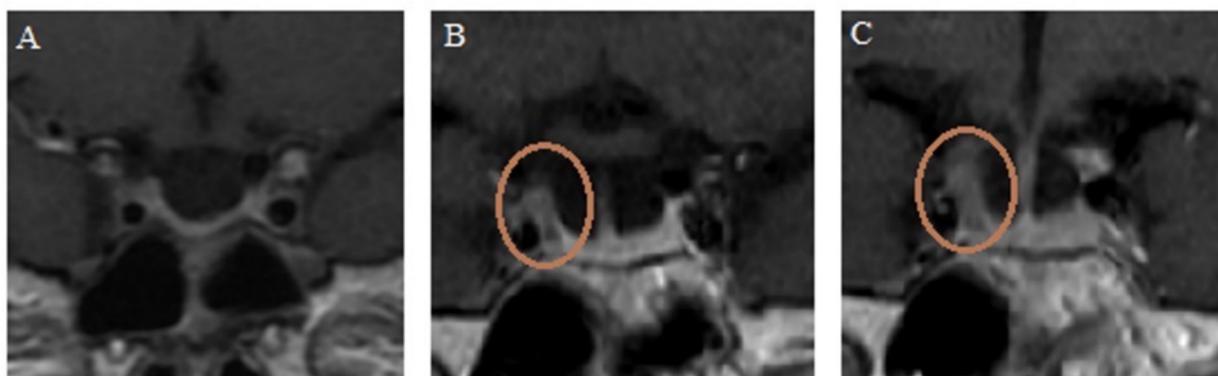


Fig. 1: RMN della regione sellare: immagini T1-pesate scansione coronale; da sx a dx: A) Marzo 2021, B) Novembre 2021, C) Maggio 2022

## Take home messages

- I livelli di CLU non predicano la dose di Osilodrostat necessaria per la normalizzazione dei valori
- Il farmaco ha un effetto adrenolitico rapido, per cui è necessario stretto monitoraggio del CLU per evitare iposurrenalismo iatrogeno
- Monitoraggio biochimico (livelli di ACTH) e strumentale (RMN ipofisi) periodico per verificare eventuali incrementi dimensionali del residuo ipofisario

## Discussione

Nel caso descritto è utile notare come sebbene la paziente avesse livelli di CLU estremamente elevati prima dell'inizio della terapia medica, il controllo dell'ipercortisolismo è stato ottenuto con il minimo dosaggio possibile di farmaco; come segnalato anche nei trial LINC3 e LINC4 infatti, non esiste una correlazione tra la severità dell'ipercortisolismo pre-trattamento e il dosaggio necessario per controllare l'ipercortisolismo. In secondo luogo, bisogna sottolineare la rapidità della terapia nel controllo dei livelli di cortisolo in tempi molto brevi, con segni e sintomi di iposurrenalismo dopo solo due settimane. Infine è utile evidenziare come la paziente abbia sperimentato un rialzo dei livelli dell'ACTH e una crescita del residuo tumorale dopo l'inizio dell'Osilodrostat; il rialzo dell'ACTH è atteso e veniva descritto anche nel trial LINC3, mentre non veniva riportata una significativa variazione della dimensione del residuo in corso di terapia. Pertanto pare utile raccomandare anche un periodico controllo dei livelli di ACTH e della RMN ipofisi al fine di obiettivare quanto prima un aggravarsi del carico di malattia residua.