

## IPERCORTISOLISMO ENDOGENO: TRATTAMENTI DI PRIMA E SECONDA SCELTA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### INTRODUZIONE

La sindrome di Cushing (CS) è una condizione clinica legata all'esposizione cronica a un eccesso di glucocorticoidi.

La forma più comune è quella derivante dall'assunzione di corticoidi esogeni, mentre la forma endogena è piuttosto rara, con un'incidenza stimata di 0.2-5 casi/milione/anno. È possibile dividere le **cause** di CS endogene in:

- **ACTH-dipendenti** (circa 80% dei casi): la più comune è un adenoma ipofisario ACTH-secerne (malattia di Cushing, CD), mentre sono meno frequenti i tumori ectopici secernenti ACTH (circa 15-20%) o CRH (< 1%);
- **ACTH-indipendenti**: l'eccesso di cortisolo prodotto da adenomi o carcinomi surrenalici unilaterali sopprime l'ACTH; questi tumori rappresentano circa il 20% dei casi di CS endogena; più rare le forme bilaterali da iperplasia macro- o micro-nodulare primaria, nella sua variante pigmentata e non.

La CS è una condizione potenzialmente letale, che determina una **mortalità** circa 4 volte superiore a quella della popolazione generale; per questo motivo è necessario un trattamento rapido ed efficace, che elimini la causa primaria dell'iperproduzione ormonale e consenta un miglioramento dei segni e sintomi della malattia, delle comorbidità e della qualità di vita.

### CHIRURGIA

La chirurgia rappresenta il **trattamento di prima scelta** per tutte le forme di SC.

Nella forma ipofisaria la chirurgia per via **trans-sfenoidale** (TSS), se eseguita da un neurochirurgo esperto (dedicato alla chirurgia ipofisaria e che esegua almeno 50 interventi/anno), può garantire la remissione iniziale nel 70-90% dei casi, indipendentemente dalla presenza o meno di un adenoma visibile alla RM. Non è corretto parlare di guarigione nei pazienti con CD, poiché nel *follow-up* post-chirurgico si osservano **recidive** nel 20-25% dei casi, anche a distanza di oltre 10 anni dall'intervento.

La **surrenectomia** garantisce il successo nella totalità dei casi nelle forme surrenaliche monolaterali. Nelle forme surrenaliche bilaterali macro-nodulari la chirurgia può essere monolaterale almeno inizialmente, in caso di prevalenza di un lato in termini di volume alla TC o di ipercaptazione alla scintigrafia surrenalica e, qualora non risolutiva, può garantire un miglioramento della sintomatologia e permettere una più facile gestione con basse dosi di inibitori della steroidogenesi anche per anni. Quando il controllo non risulta efficace, resta l'opzione della bisurrenectomia (vedi oltre), così come per le forme bilaterali micro-nodulari.

### Seconda chirurgia

Rappresenta una buona opzione per pazienti affetti da CD con persistenza o recidiva di malattia; va, tuttavia, considerato che il tasso di remissione è minore rispetto al primo intervento (50-70%), con possibili maggiori complicanze (fistola liquorale, ipopituitarismo), per cui i pazienti vanno accuratamente selezionati e informati. Tale opzione risulta particolarmente indicata in coloro che presentino segni di incompleta resezione dopo il primo intervento o una lesione ancora visibile alla RM.

### TERAPIA MEDICA

Pur non essendo in genere considerata un trattamento di prima linea, la terapia medica può essere impiegata per ridurre i valori ormonali prima dell'intervento, al fine di migliorare il controllo delle comorbidità e ridurre i rischi legati alla chirurgia. I farmaci maggiormente impiegati a questo scopo sono gli inibitori della steroidogenesi per la loro rapidità d'azione. Il maggior utilizzo della terapia medica resta, tuttavia, in pazienti in cui la chirurgia non sia risultata risolutiva. Queste sono le tipologie di farmaci in base al loro bersaglio:

1. azione centrale: pasireotide, cabergolina;
2. azione surrenalica: chetoconazolo, metirapone, mitotane;
3. azione antagonista del recettore dei glucocorticoidi: mifepristone.



### Inibitori della steroidogenesi

Il **chetoconazolo** è un derivato azolico, usato in passato come anti-fungino, di cui viene sfruttata l'azione di inibizione su diverse tappe della steroidogenesi (17,20-liasi, 11 $\beta$ -idrossilasi e 17 $\alpha$ -idrossilasi). È stato usato per più di 30 anni *off-label*, fino all'emissione nel 2013 da parte dell'EMA di un allarme sull'**epato-tossicità**. In realtà studi retrospettivi su ampie casistiche hanno mostrato come il rischio di epato-tossicità fatale sia remoto, mentre l'incremento di transaminasi si verifica in circa il 15% dei casi, per cui si raccomanda di valutare la funzionalità epatica dopo ogni incremento di dose. Le **dosi** utilizzate vanno da 200 a 1200 mg/die, frazionati in 2-3 somministrazioni. L'**assorbimento** avviene in **ambiente gastrico acido**, per cui andrebbe assunto lontano dai pasti, evitando il concomitante uso di inibitori di pompa protonica. Intervendendo anche sulla via che porta alla formazione di androgeni, risulta più indicato nel trattamento di SC nel sesso femminile, per il **potenziale effetto anti-androgenico**, mentre risulta mal tollerato nel maschio, in particolare per dosi  $\geq 600$  mg/die, dato lo sviluppo di ginecomastia e altri disturbi da ipogonadismo. Negli studi retrospettivi, il farmaco si è dimostrato **efficace nel normalizzare i livelli di cortisolo in circa il 50% dei pazienti**.

Il **metirapone** è recentemente tornato prescrivibile anche in Italia in fascia A, su prescrizione dello specialista endocrinologo. È un inibitore dell'enzima 11 $\beta$ -idrossilasi, che catalizza l'ultima tappa di formazione del cortisolo (da 11-desossicortisolo a cortisolo), ma rientra anche nella via di sintesi dell'aldosterone, con conseguente accumulo di precursori con attività mineral-corticoide a monte della tappa enzimatica bloccata (con **possibile incremento di pressione arteriosa, ipokaliemia ed edema**). Il blocco dell'11 $\beta$ -idrossilasi determina anche un aumento degli androgeni surrenalici, con **possibile irsutismo** nel sesso femminile. Si è dimostrato **efficace nel normalizzare la secrezione di cortisolo nel 45-75% dei pazienti**, con **azione molto rapida**, entro poche ore, ed **emivita breve**, per cui è necessaria la somministrazione frazionata in 3-4 volte al giorno, solitamente **dopo un pasto o spuntino** per ridurre gli effetti avversi gastro-intestinali (nausea). La **dose** iniziale dipende dal grado di ipercorticismi (500-1500 mg/die) e va titolata in base alla risposta, fino alla dose massima di 6000 mg/die.

L'**osilodrostat** (LCI699) è un farmaco non ancora in commercio, con azione analoga al metirapone, ma più potente; la più lunga emivita ne consente il frazionamento in sole 2 somministrazioni. È stato valutato in uno **studio di fase II**, che ha mostrato una **normalizzazione del cortisolo urinario nel 79% dei pazienti dopo 22 settimane di trattamento**. Attualmente è in corso lo studio di fase III per confermare tali promettenti risultati.

Il **mitotane**, utilizzato prevalentemente per la sua azione **adrenolitica**, si è dimostrato efficace anche nel trattamento dei pazienti con CS ACTH-dipendente. Le **dosi** usate a questo scopo sono in genere minori (2-5 g/die in 2-3 somministrazioni) rispetto a quelle usate a scopo adiuvante e i fenomeni di *escape* sembrano meno frequenti rispetto a quelli osservati con altri inibitori della steroidogenesi. È tuttavia un farmaco che presenta importanti **effetti avversi** (GINECOMASTIA, dislipidemia, disturbi gastrointestinali e neurologici) e viene ancora poco impiegato in questo campo, anche per la potenziale compromissione a lungo termine della funzionalità surrenalica.

Il **monitoraggio** dell'uso di questi inibitori enzimatici richiede metodi accurati per il dosaggio del cortisolo (con estrazione o meglio in spettrometria di massa), per il rischio che i precursori accumulati a monte del blocco enzimatico interferiscano nella rilevazione dei livelli di cortisolo.

Va infine tenuto presente che **sia chetoconazolo che mitotane sono potenti inibitori del CYP3A4**, per cui particolare attenzione va posta in pazienti che assumono farmaci metabolizzati da tale citocromo (statine, anti-coagulanti orali, ciclosporina, tacrolimus, mifepristone), per il possibile aumento delle loro concentrazioni ematiche.

### Farmaci ad azione centrale

I dopamino-agonisti, in particolare la **cabergolina**, sono stati usati nel trattamento della CD sfruttando il loro legame a livello del recettore D2 della dopamina, espresso in circa l'80% delle cellule di adenoma ACTH-secrenente. L'uso è *off-label* e presenta un'efficacia del **30-40% nel medio-lungo termine**. Non infrequenti i fenomeni di **escape**, che possono essere in parte evitati aumentando la dose del farmaco. La dose impiegata nella CD è in genere maggiore rispetto a quella usata per il trattamento dell'iperprolattinemia (tra 1 e 7 mg/settimana); per questo motivo può essere indicato un periodico controllo ecocardiografico, per escludere una valvulopatia farmaco-indotta.

Il **pasireotide**, primo farmaco approvato per il trattamento della CD dell'adulto, è un analogo della somatostatina di seconda generazione, che presenta affinità elevata per 4 dei 5 tipi di recettore della somatostatina, in particolare per il tipo 5 che, a differenza del 2, non risulta inattivato dagli elevati livelli di cortisolo. Proprio tale fenomeno di *down-regulation* dei recettori di tipo 2 è responsabile del fallimento terapeutico degli analoghi di prima generazione (octreotide e lanreotide) nella CD. Sono attualmente disponibili in commercio 3 **dosaggi** (300, 600 e 900 µg), in fiale per iniezione sottocutanea da somministrare ogni 12 h. La dose iniziale è generalmente 600 µg x 2/die. Il farmaco è prescrivibile attualmente con **piano terapeutico**, attraverso il portale AIFA, con rinnovo bimensile, per pazienti in cui la chirurgia non sia stata risolutiva, non risulti indicata per comorbidità o nel caso in cui non sia accettata dal paziente. Dopo i primi due mesi il farmaco risulta confermabile solo se è stata ottenuta la normalizzazione della cortisolemia o una riduzione > 50%. Si raccomanda un attento controllo dei valori glicemici, in particolare in pazienti già diabetici o con alterata glicemia a digiuno, nelle prime settimane di trattamento, per il **rischio di iperglicemia**. È prevista una riduzione di dose in caso di iperglicemia non controllabile, anche se questa non sembra dose-dipendente. Nello studio registrativo **il farmaco si è dimostrato efficace nel 20%** circa dei casi, con **effetti indesiderati** paragonabili a quelli degli altri analoghi, ad eccezione dell'iperglicemia, manifestata in circa il 75% dei casi. Studi *post-marketing* hanno mostrato un'efficacia maggiore (> 50% dei pazienti trattati) grazie a una miglior selezione dei pazienti: i migliori candidati alla terapia con pasireotide sembrano quelli con CS moderato. La formulazione *long-acting* mensile ha dimostrato efficacia nel normalizzare i livelli di cortisolemia nel 40% dei pazienti trattati a sei mesi dall'inizio del trattamento, con profilo di sicurezza simile alla sottocutanea, e ne è prossima l'immissione in commercio anche in Italia con indicazione al trattamento della CD.

### Terapie mediche combinate

Farmaci con azioni a livelli differenti possono essere combinati tra loro, con l'obiettivo di ottenere un miglior controllo ormonale utilizzando dosi minori di ciascun farmaco e quindi limitando gli effetti collaterali. Le combinazioni più utilizzate prevedono l'utilizzo di un farmaco ad azione centrale + 1 o 2 inibitori della steroidogenesi (metirapone e chetoconazolo). La triplice combinazione pasireotide + cabergolina + chetoconazolo ha mostrato un'efficacia prossima al 90% in uno studio della durata di 80 giorni; tale esperienza resta tuttavia isolata, poiché l'associazione di pasireotide e chetoconazolo viene fortemente sconsigliata per il potenziale effetto di allungamento del tratto QT, con conseguente rischio di aritmie fatali.

### Antagonista del recettore dei glucocorticoidi

Il **mifepristone** si lega al recettore dei glucocorticoidi con affinità 10 volte superiore a quella del cortisolo, bloccandone l'azione a livello dei tessuti periferici. È approvato negli USA per il trattamento di pazienti con SC con diabete o intolleranza glucidica. **Non è semplice da maneggiare**, poiché l'aggiustamento della terapia può essere fatto solo sulla base della risposta clinica, non essendo di alcun aiuto il dosaggio del cortisolo. Grazie alla rapidità d'azione e lunga emivita, è possibile la mono-somministrazione giornaliera a **dosi** comprese tra 300 e 1200 mg/die. È prudente iniziare il trattamento con dosaggi bassi e titolare progressivamente la dose in base alla risposta clinica; un eccesso di terapia, infatti, è un'evenienza grave che si manifesta con segni e sintomi di **crisi iposurrenalica** e necessita di trattamento con desametasone ev ad alti dosaggi per spiazzare il farmaco dal recettore.

## RADIOTERAPIA

La radioterapia stereotassica o la radiochirurgia a livello ipofisario rappresentano **opzioni di seconda linea** in pazienti in cui la neurochirurgia non sia risultata risolutiva. Tale trattamento in genere è efficace solamente in una metà dei casi e non prima di 18 mesi; pertanto, il trattamento medico deve essere continuato, controllando il quadro ormonale ogni 6 mesi. Va inoltre considerato che il rischio di sviluppare ipopituitarismo limita l'utilizzo di questa metodica in soggetti giovani in cui va preservata la fertilità. Trascurabile risulta invece il rischio di seconde neoplasie, in particolare con le nuove tecniche.

## SURRENECTOMIA BILATERALE

Viene in genere **riservata ai pazienti in cui gli altri trattamenti si siano rivelati inefficaci**. Nonostante lo sviluppo di nuovi approcci farmacologici, la surrenectomia bilaterale risulta ancora indicata nei pazienti con forma occulta o avanzata di SC ectopica, in cui la terapia medica non sia efficace, e in pazienti con CD sottoposti a diversi trattamenti risultati inefficaci. Il maggior inconveniente è legato alla necessità di una terapia sostitutiva gluco- e mineralcorticoide a vita, che espone il paziente al rischio di crisi surrenaliche.

Dopo la surrenectomia va **proseguito nel tempo il controllo**:

- a livello ipofisario nei pazienti con CD, per il rischio di sviluppo di sindrome di Nelson, più elevato nei giovani, con macroadenoma e non sottoposti a radioterapia;
- con *imaging* toraco-addominale nei pazienti con secrezione ectopica di ACTH, in quanto portatori di tumore con potenziale attività metastatica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet [2015, 386: 913-27](#).
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. Cuevas-Ramos D, Lim DST, Fleseriu M. Update on medical treatment for Cushing's disease. Clin Diabetes Endocrinol [2016, 2: 16](#).
4. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al; Pasireotide G2304 study group. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12-month clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol [2018, 6: 17-26](#).
5. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. Endocr Rev [2015, 36: 385-486](#).
6. Guerin C, Taieb D, Treglia G, et al. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism? Endocr Relat Cancer [2016, 23: R131-42](#).
7. Autori vari. Terapie ipercortisolismo. [Endowiki](#).