

M. DI CUSHING DELL'ADULTO: RECIDIVA POST-NCH (REVISIONE SISTEMATICA)

Gli autori hanno condotto una revisione sistematica della letteratura sulla diagnosi e trattamento della recidiva e della persistenza della malattia di Cushing dopo chirurgia ipofisaria.

Sono state inizialmente analizzate tutte le pubblicazioni (717) comparse in Pubmed tra il 1980 e l'aprile 2020, utilizzando il sistema MESH con i due termini "Cushing's disease" e "recurrence". Una volta escluse le pubblicazioni riguardanti le discipline veterinarie, la popolazione pediatrica, il periodo della gravidanza, gli studi con meno di 10 casi, i *case report*, gli editoriali e i commenti, sono rimaste 134 pubblicazioni da analizzare.

Un problema che ha complicato l'interpretazione dei risultati è stata la notevole differenza nella definizione dei criteri di remissione e recidiva.

Il tasso di **recidiva aumenta con l'aumentare del follow-up** e l'intervallo temporale nella comparsa della recidiva è molto ampio, da 3 a 158 mesi, anche se circa **il 50% delle recidive avviene nei primi 50 mesi dalla chirurgia ipofisaria**.

I principali **fattori che possono influenzare la comparsa della recidiva** sono:

- le dimensioni dell'adenoma;
- l'esperienza del neurochirurgo;
- l'identificazione pre-operatoria del tumore mediante RM;
- la cortisolemia nella prima settimana dopo la chirurgia;
- la presenza di mutazioni somatiche del gene *USP8*;
- la mancata conferma istopatologica di adenoma corticotropo nel materiale inviato al patologo.

Sorveglianza dei pazienti operati

I dati raccolti non hanno registrato un accordo unanime sulle modalità e la tempistica da utilizzare nel *follow-up*. È consigliato **almeno un controllo annuale** – clinico e biochimico – **nei 10 anni che seguono l'atto chirurgico**.

- **Esami ormonali.** Sono stati proposti numerosi test per evidenziare precocemente la recidiva: cortisolo salivare notturno, cortisolo libero urinario, test di soppressione con desametasone a basse dosi, test con desmopressina, test combinato desametasone-desmopressina. Il cortisolo libero urinario si è rivelato il meno sensibile e specifico, a causa dell'ampia *cross-reattività* dei comuni dosaggi immunometrici verso altri steroidi urinari.
- **Imaging.** Come accade nella fase pre-operatoria, la RM non sempre riesce a identificare la lesione nei casi in cui vi è evidenza clinica e biochimica di recidiva di malattia. In caso di negatività della RM a 1.5 Tesla, è consigliabile eseguire la RM a 3 Tesla. Nell'ultimo decennio, alcuni studi hanno proposto di migliorare la sensibilità delle tecniche neuroradiologiche nelle recidive della malattia di Cushing utilizzando le sequenze FLAIR post-contrastografiche in RM o associando alla RM a 3 Tesla la tecnica PET (con metionina o con FDG), ma mancano ancora dati conclusivi.

Trattamento della recidiva

- **Chirurgia ipofisaria.** Dopo il primo approccio chirurgico, il tasso medio di remissione con un secondo intervento è del 54% in caso di persistenza di malattia, che sale al 64% (con un intervallo di confidenza 38-90%) in caso di recidiva. Il secondo intervento chirurgico è gravato, in generale, da un maggior rischio di ipopituitarismo (variabile tra il 19 e il 64%).
- **Trattamento radiante.** Può essere eseguito sia con **tecnica convenzionale** (in 25-30 sedute) sia con **radiochirurgia stereotassica** (in un'unica seduta). In generale, il tasso di remissione mediano è soddisfacente (80%) con la radioterapia convenzionale, ma il periodo mediano necessario per raggiungere la remissione è elevato (8 mesi). I risultati sono lievemente inferiori con la radiochirurgia stereotassica, con tassi di remissione variabili tra il 57% e il 76%: anche utilizzando questa tecnica il tempo richiesto per il raggiungimento dello stato di remissione è elevato. Pertanto, è necessario ricorrere alla terapia medica in attesa che si possa produrre il risultato atteso.



- **Trattamento farmacologico.** I farmaci disponibili possono agire su:
 - cellule ipofisarie corticotrope (pasireotide e cabergolina);
 - cellule cortico-surrenaliche (inibitori della steroidogenesi: chetoconazolo, mitotane, metirapone, etomidate, osilodrostat);
 - recettori dei glucocorticoidi (mifepristone, non disponibile in Europa).Questi farmaci possono anche essere combinati fra loro e sono relativamente sicuri, se usati correttamente monitorando la comparsa dei possibili effetti collaterali (epatotossicità, ipopotassiemia, irsutismo, aritmie). L'efficacia è molto variabile. I farmaci diretti contro le cellule corticotrope possono essere utilizzati principalmente nelle forme lievi e moderate. Il tasso di controllo dell'ipercortisolismo mediante pasireotide si attesta attorno al 40%; è di poco inferiore con cabergolina, ma la risposta tende progressivamente a svanire nel 22% dei pazienti che rispondono inizialmente al farmaco. In generale, l'effetto della terapia farmacologica è abbastanza rapido, soprattutto nel caso si utilizzino gli inibitori della steroidogenesi. Oltre agli effetti collaterali, altri svantaggi includono l'elevato costo se usati a lungo e il fatto che non costituiscono una terapia definitiva. Sono in fase avanzata di studio (fase II e fase III) nuovi inibitori della steroidogenesi e bloccanti il recettore dei glucocorticoidi: levo-chetoconazolo, relacorilant.
- **Surrenectomia bilaterale.** È proposta in caso di fallimento degli altri trattamenti oppure quale terapia di emergenza nel caso di grave ipercortisolismo incontrollato. La mortalità operatoria è bassa (3%). Gli svantaggi sono la possibile comparsa della sindrome di Nelson (8-29% dei casi) e l'insufficienza surrenalica permanente. La radioterapia profilattica per ridurre il rischio di sindrome di Nelson non è una pratica molto diffusa, poichè non ne è stato ancora dimostrato il reale vantaggio.

Raccomandazioni nelle recidive di lieve entità

Casi dubbi, in cui la recidiva non è certa: è raccomandato un atteggiamento di vigile attesa, ripetendo i test diagnostici.

Forme accertate di recidiva, anche se clinicamente e biochimicamente lievi e con RM negativa: è raccomandato di iniziare il trattamento medico precocemente, per migliorare la qualità di vita e ridurre il rischio di complicanze.

Recidiva di malattia documentata anche dalla RM: è consigliato di considerare la possibilità del secondo intervento chirurgico.

Bibliografia

1. Braun LT, Rubinstein G, Zopp S, et al. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine* [2020, 70: 218-31](#).