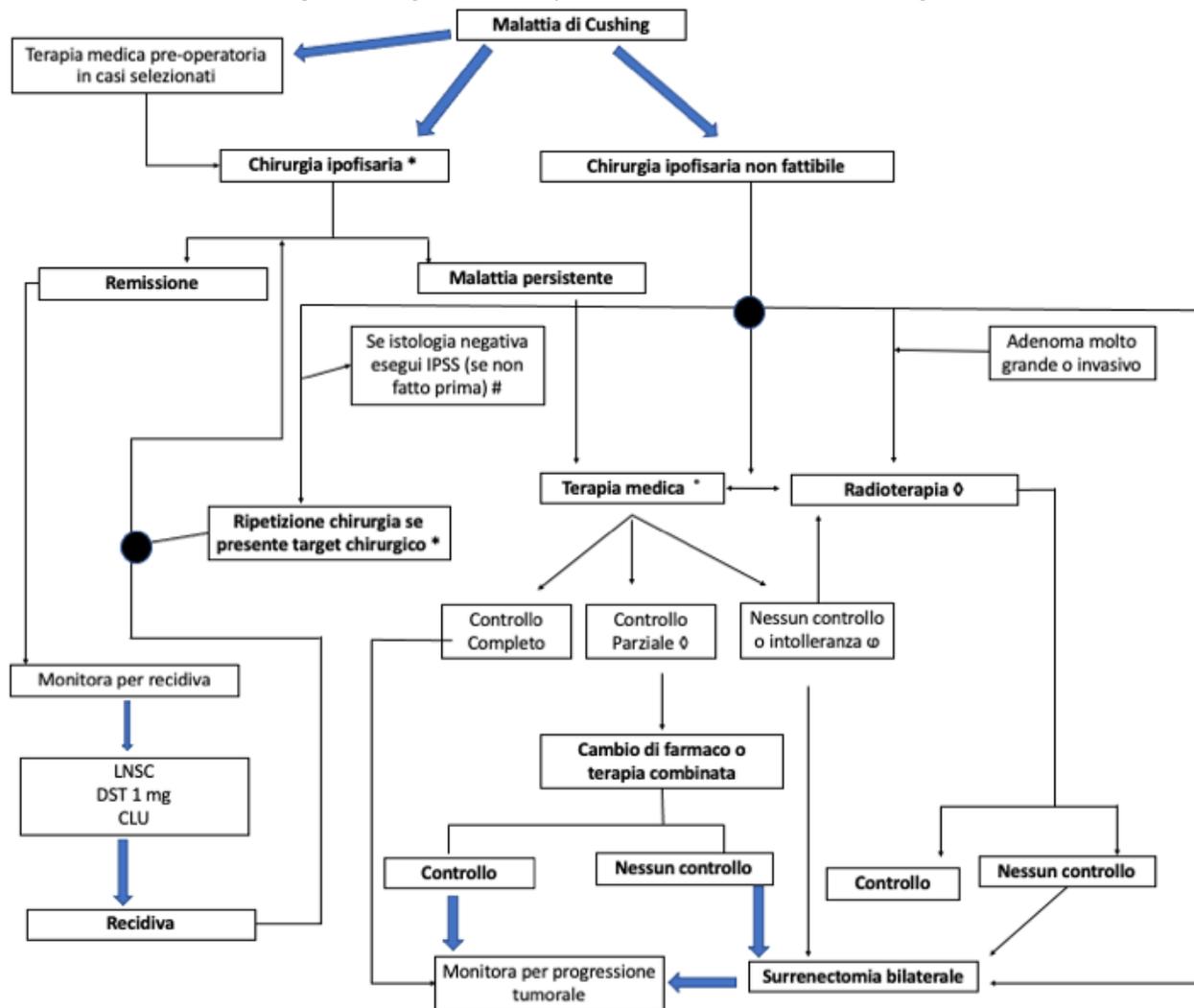


CONSENSUS SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI CUSHING: TRATTAMENTO

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

La gestione terapeutica della malattia di Cushing è riepilogata nella figura 2.

Figura 2. Algoritmo terapeutico della Malattia di Cushing.



* La chirurgia ipofisaria dovrebbe essere effettuata da un chirurgo esperto

◊ Monitoraggio per tutta la vita del paziente per eventuale comparsa di ipopituitarismo o di seconde neoplasie nella regione irradiata

Se assenza di adenoma ipofisario con positività per ACTH all'istologia

° Vedi la tabella 3 per indicazioni relative alla terapia

ω Alla massima dose tollerata di farmaco

CHIRURGIA IPOFISARIA

La chirurgia trans-naso-sfenoidale (TNS) dell'adenoma ipofisario è il trattamento di prima linea in caso di MC. Quando l'intervento viene effettuato da un chirurgo esperto, si ottiene la **remissione**, definita da valori post-chirurgici di cortisolemia < 2 µg/dL, nell'80% dei pazienti con micro-adenoma e nel 60% di quelli con macro-adenoma (1-2). Le percentuali di remissione aumentano quando la chirurgia viene effettuata in centri ad alto volume e in caso di adenomi ipofisari identificati con la RM, con diametro maggiore < 10 mm e non invasivi.



Maria Rosaria Ambrosio, Ludovica Aliberti & Commissione Ipofisi

Coordinatore Maurizio Poggi (poggimaurizio@yahoo.it)

Mattia Barbot, Silvia Camerini, Sabrina Chiloiro, Francesca Dassie, Ernesto De Menis,

Marco Faustini Fustini, Marta Franco, Rita Indirli, Elisabetta Lavezzi, Francesco Logoluso & Irene Samperi

Le **complicanze** post chirurgiche più frequenti sono: ipopituitarismo (< 10%), trombosi venosa (< 5%), diabete insipido persistente e rino-liquorea, mentre la mortalità peri-operatoria è < 1%. Il rischio di complicanze è più basso in caso di chirurgia effettuata da **chirurghi esperti**: i più bassi tassi di complicanze si verificano con neurochirurghi che abbiano effettuato in totale più di 200 interventi TNS (3). Si raccomanda pertanto, quando possibile, che i pazienti con MC effettuino chirurgia TNS con un neurochirurgo esperto e in centri specializzati nella gestione delle patologie ipofisarie, in cui sia possibile un *follow-up* da parte di un *team* multi-disciplinare (alta qualità, raccomandazione forte).

Monitoraggio per comparsa di recidiva

Livelli di cortisolo bassi o indosabili nell'immediato post-operatorio rappresentano un buon criterio di remissione, sebbene non permettano di predire la possibilità di recidiva.

La frequenza di **recidiva** varia dal 5 al 35%: circa la metà compare entro i primi 5 anni dalla chirurgia, l'altra metà dopo 10 o più anni. Il *follow-up* dovrebbe pertanto proseguire per tutta la vita (qualità moderata, raccomandazione forte).

I **test dinamici post-operatori** possono predire la possibilità di recidiva (bassa qualità, raccomandazione discrezionale), ma la loro utilità nella pratica clinica rimane da stabilire. Tra i test disponibili, il cortisolo salivare è l'esame più sensibile per l'identificazione delle recidive e dovrebbe essere effettuato annualmente, dopo il recupero dell'asse corticotropo nel post-operatorio (qualità moderata, raccomandazione forte). La scelta del test da utilizzare si basa anche su quale fosse alterato al momento della diagnosi (qualità moderata, raccomandazione forte).

In caso di lievi alterazioni biochimiche nel post-operatorio in assenza di chiari segni e sintomi clinici, può essere effettuato uno stretto monitoraggio biochimico con il trattamento delle comorbidità piuttosto che quello dell'ipercortisolismo (bassa qualità, raccomandazione discrezionale).

Ripetizione della chirurgia ipofisaria

Il re-intervento può essere indicato in caso di recidiva con lesione ipofisaria ben visibile all'*imaging*, in assenza di controindicazioni chirurgiche, specialmente se il primo intervento non era stato eseguito in centri specializzati (bassa qualità, raccomandazione discrezionale).

Prima di candidare il paziente ad un secondo intervento, devono essere considerati le dimensioni tumorali, l'estensione extra-sellare e l'esperienza del chirurgo, in quanto tali parametri possono influenzare i risultati chirurgici. In presenza di recidiva di ipercortisolismo con *imaging* negativo, il re-intervento può essere indicato se ritenuto fattibile da un chirurgo esperto operante in centri ad alto volume e se presente gradiente all'IPSS prima della chirurgia iniziale o con esame istologico del primo intervento compatibile con ACTHoma (bassa qualità, raccomandazione discrezionale).

Le **frequenze di remissione** dopo re-intervento variano dal 37% all'88% a seconda degli studi, verosimilmente per i diversi criteri utilizzati per definire la remissione e per la diversa durata del *follow-up*. Sebbene alcuni studi abbiano riportato maggiore con il re-intervento incidenza di complicanze chirurgiche (meningite, fistola rino-liquorale) ed endocrinologiche (diabete insipido e ipopituitarismo), la probabilità di complicanze severe è rara in mani esperte.

TERAPIA FARMACOLOGICA

I farmaci attualmente utilizzabili per la MC comprendono inibitori della steroidogenesi (ketoconazolo, metirapone, mitotano, etomidato e osilodrostat), ligandi del recettore della somatostatina (pasireotide), analoghi del recettore della dopamina (cabergolina) e bloccanti del recettore dei glucocorticoidi (GC) (mifepristone) (tabella 3).

È difficile stabilire quale sia la terapia ottimale, in quanto gli studi differiscono per criteri di inclusione/esclusione, *end-point* primari, schemi di titolazione e bracci di controllo, rendendo complesso il confronto tra i diversi trattamenti, sia per efficacia che per sicurezza. Prendendo in considerazione la normalizzazione del CLU, l'osilodrostat ha il più alto **tasso di efficacia** (studi clinici prospettici), seguito dal metirapone (dati retrospettivi e prospettici), dal ketoconazolo (dati retrospettivi), dal pasireotide (dati prospettici) e dalla cabergolina (dati retrospettivi e prospettici).

Tabella 3				
Riepilogo dei farmaci in uso per la malattia di Cushing				
Farmaco	Dosi comunemente usate	Efficacia	Eventi avversi	Considerazioni chiave
Inibitori della steroidogenesi				
Ketoconazolo	400-1600 mg/die in 2-3 somministrazioni orali	Miglioramento segni e sintomi di ipercortisolismo. Studi retrospettivi: circa il 65% dei pazienti ha avuto iniziale normalizzazione di CLU, ma il 15-25% ha sviluppato "escape".	Disturbi GI, aumento degli enzimi epatici, ginecomastia, ipogonadismo, eruzione cutanea, insufficienza surrenalica. L'incremento degli enzimi epatici non sembra dose-dipendente e rientra entro 2-12 settimane dalla sospensione/riduzione del dosaggio.	Approvazione EMA per la sindrome di Cushing endogena, <i>off-label</i> in USA. Necessità di acidità gastrica per assorbimento (evitare PPI). Possibilità di dover incrementare il dosaggio per controbilanciare l' <i>escape</i> . Rischio di ipogonadismo. È necessario monitoraggio periodico livelli di testosterone nell'uomo. È preferibile l'uso nelle donne. Rischio di epato-tossicità (10-20%, per lo più transitoria e asintomatica), per cui è necessario monitoraggio settimanale della funzionalità epatica. Rischio di prolungamento del QTc. Necessità di ricognizione farmacologica per evitare interazioni farmacologiche (azione su citocromi epatici).
Osilodrostat	4-14 mg/die (max 30), in 2 somministrazioni orali. Alcuni pazienti richiedono dosaggi iniziali di 2 mg/die.	Miglioramento segni e sintomi di ipercortisolismo. Studi randomizzati di fase 3: normalizzazione CLU nell'86% dei casi.	Aumento dei precursori androgenici e mineralcorticoidi (irsutismo, ipertensione arteriosa, ipokaliemia), disturbi GI, astenia, anemia, insufficienza surrenalica.	Approvazione per la MC nei casi in cui la chirurgia non sia risultata curativa o non sia fattibile. Approvazione EMA e in Giappone per la sindrome di Cushing (sebbene non sia ancora ampiamente disponibile). Rapida riduzione di CLU. Rischio di ipocortisolismo, ipokaliemia e prolungamento QTc. 11-desossi-cortisolo (precursore) può <i>cross</i> reagire con gli immuno-dosaggi per il cortisolo. Attento monitoraggio per comparsa di

				iperandrogenismo nelle donne.
Metirapone	0.5-6 g/die in 3-4 somministrazioni orali.	Studi retrospettivi: normalizzazione CLU nel 70% dei casi, ma "escape" nel 18%. Studi prospettici: normalizzazione CLU nel 47% dei casi. Miglioramento delle comorbilità associate alla SC (66% in uno studio prospettico), in particolare pressione arteriosa, metabolismo glucidico, disturbi psichiatrici e debolezza muscolare.	Aumento dei precursori androgenici e mineralcorticoidi (irsutismo, ipertensione arteriosa, ipokaliemia). Disturbi GI. Insufficienza surrenalica. Vertigini. Artralgie, astenia, dolore addominale e dermatite atopica sono riportati meno frequentemente.	Approvazione EMA per sindrome di Cushing endogena, ma <i>off-label</i> in USA Rapida riduzione del CLU, solitamente nel 1° mese. 11-desossi-cortisolo (precursore) può <i>cross</i> reagire con gli immunodosaggi per il cortisolo. Attento monitoraggio per comparsa di iperandrogenismo nelle donne, specialmente se usato per lunghi periodi.
Mitotano	0.5-4 g/die, in 3 somministrazioni orali. In alcuni casi di MC può essere utilizzato fino a 5 g/die.	Studi retrospettivi: normalizzazione del CLU nell'80% dei casi. Azione adrenolitica più prolungata.	Disturbi GI. Vertigini. Insufficienza surrenalica. Alterazioni cognitive. Aumento degli enzimi epatici (stop al trattamento se rialzo > 5 volte ULN)	Approvato da EMA e FDA per i carcinomi surrenalici associati a sindrome di Cushing. Lenta insorgenza di azione. Ampia variabilità nella biodisponibilità. Stretta finestra terapeutica (titolazione sulla base dei livelli di mitotanemia). 11-desossi-cortisolo (precursore) può <i>cross</i> reagire con gli immunodosaggi per il cortisolo. Tossicità neurologica, che può essere un aspetto limitante. Azione teratogena e pro-abortiva e lunga emivita. Il suo uso può essere limitante in donne con futuro desiderio di gravidanza. Solitamente utilizzata strategia "block and replace" considerato il rischio elevato di insufficienza surrenalica

Ligandi del recettore della somatostatina				
Pasireotide	0.6-1.8 mg/die in 2 somministrazioni sc	Studi di fase 3: normalizzazione di CLU nel 15-26% dei casi e miglioramento peso, BMI, circonferenza vita e qualità di vita. La ricerca di mutazione <i>USP8</i> potrebbe predire la risposta al farmaco (circa 1/3 degli adenomi ipofisari ACTH-secerntenti presenta tale mutazione, che determina una maggiore disponibilità del recettore della somatostatina di tipo 5 sull'adenoma rispetto alla forma <i>wild type</i>).	Iperglicemia e diabete mellito. Nausea e diarrea. Dolori addominali. Colelitiasi. Astenia.	Approvazione per la MC nei casi in cui la chirurgia non sia risultata curativa o non sia fattibile. Possibilità di riduzione dell'adenoma ipofisario. Attento monitoraggio per il rischio di iperglicemia (inibizione della secrezione di insulina e di incretine, in combinazione con un grado minore di inibizione della secrezione di glucagone). L'utilizzo di GLP-1 analoghi o di DDP-4 inibitori può essere un'utile strategia per combattere l'iperglicemia. Possibilità di prolungamento del QTc.
Agonisti del recettore della dopamina				
Cabergolina	0.5-7 mg/settimana, somministrazione orale	Studi retrospettivi: normalizzazione del CLU nel 40% dei casi. Possibilità di <i>escape</i> nel 25-40% dei casi. Miglioramento dei segni e sintomi.	Cefalea. Congestione nasale. Ipotensione. Vertigini. Depressione.	Uso <i>off-label</i> nella MC. Riduzione delle dimensioni adenomatose fino al 50% dei pazienti valutati. Scarsa risposta potrebbe essere dovuta a sottotitolazione del farmaco. Rischio di comparsa di disturbo del controllo degli impulsi. Rischio non chiaro di eventuale comparsa di valvulopatia.
CLU: cortisolo urinario delle 24h; GI: gastrointestinali; EMA: <i>European Medicines Agency</i> ; FDA: <i>Food and Drug Administration</i>				

La **terapia medica** va **individualizzata** in base allo scenario clinico, alla severità dell'ipercortisolismo (necessità o meno di rapida azione), alle comorbidità, alla disponibilità/tollerabilità dei trattamenti, alla durata e ai costi (qualità moderata, raccomandazione forte):

- pazienti con malattia lieve e assenza di tumore visibile alla RM: i farmaci preferiti sono ketoconazolo, osilodrostat o metirapone (qualità moderata, raccomandazione forte);
- malattia lieve-moderata e con residuo tumorale: sono indicati pasireotide o cabergolina, specialmente per la possibilità di *shrinkage* tumorale (qualità moderata, raccomandazione forte);
- per il pasireotide, va effettuata una selezione accurata dei pazienti, considerato il rischio di iperglicemia;
- la cabergolina solitamente è meno efficace rispetto ad altri composti, ha insorgenza di azione più lenta e non dovrebbe essere utilizzata in soggetti con disturbi bipolari, sebbene abbia tra i vantaggi una somministrazione orale meno frequente (qualità moderata, raccomandazione forte);
- nelle forme severe: in caso di necessità di rapida correzione dei livelli di cortisolo, andrebbero preferiti gli inibitori della steroidogenesi. Osilodrostat, metirapone e ketoconazolo hanno rapida insorgenza di azione e possono essere somministrati oralmente (qualità alta, raccomandazione forte). Osilodrostat permette di ottenere alte percentuali di normalizzazione del cortisolo con minor numero di somministrazioni quotidiane

rispetto al metirapone; l'uso di entrambi i farmaci non è limitato dalla comparsa di ipogonadismo negli uomini (qualità alta, raccomandazione forte). Il ketoconazolo presenta facile titolazione, ma è spesso sotto-dosato per la paura di epato-tossicità, si associa a ipogonadismo nell'uomo e necessita di monitoraggio periodico degli enzimi epatici (qualità moderata, raccomandazione forte).

Il **mifepristone** migliora l'iperglicemia e il peso corporeo, sebbene il suo uso in pratica clinica sia di difficile gestione per l'assenza di marcatori di monitoraggio. Pertanto, dovrebbe essere utilizzato con il controllo di un endocrinologo esperto (qualità bassa, raccomandazione discrezionale).

Il **mitotano** è raramente utilizzato in monoterapia nella MC (bassa qualità, raccomandazione discrezionale).

In caso di forme severe o in caso di risposta parziale alla monoterapia, è altresì possibile una **combinazione** di inibitori della steroidogenesi, pur mancando studi a supporto delle terapie combinate (alta qualità, raccomandazione forte). Molti esperti suggeriscono l'uso di ketoconazolo + metirapone o ketoconazolo + osilodrostat, per massimizzare il blocco surrenalico e ridurre le dosi di entrambi i farmaci rispetto alla monoterapia (qualità bassa, raccomandazione discrezionale). Ketoconazolo + cabergolina o ketoconazolo + pasireotide sono ulteriori combinazioni possibili, specialmente in caso di presenza di residuo tumorale (qualità bassa, raccomandazione discrezionale). Altre possibili terapie di combinazione sono: pasireotide + cabergolina + ketoconazolo e metirapone + ketoconazolo + mitotane (bassa qualità, raccomandazione discrezionale). L'utilizzo combinato di più farmaci, tuttavia, potrebbe potenziare alcuni eventi avversi, quali il prolungamento del QT.

Un'ulteriore opzione di trattamento potrebbe essere un regime "**block and replace**" nelle forme severe di ipercortisolismo, nel Cushing ciclico e nei pazienti non candidabili a chirurgia o impossibilitati a eseguire controlli ravvicinati (es. come in periodo di pandemie o in mancanza di trasporti). Occorre tuttavia avere cautela, evitando il sovradosaggio di GC.

In **donne gravide o con desiderio di gravidanza**, andrebbe preferita la terapia con cabergolina o metirapone (bassa qualità, raccomandazione discrezionale), sebbene tutti i farmaci in uso per la sindrome di Cushing siano *off label* in gravidanza. Si sottolinea poi come i livelli di cortisolo aumentino fisiologicamente in gravidanza, motivo per cui dovrebbero essere utilizzati *cut-off* diversi (solitamente valori > 1.5 volte il limite superiore di normalità).

In caso di mancata risposta al trattamento medico va presa in considerazione la surrenectomia bilaterale.

MONITORAGGIO

La **risposta al trattamento** deve essere definita sulla base del miglioramento clinico (peso, glicemia, pressione arteriosa, qualità di vita) e biochimico (qualità moderata, raccomandazione discrezionale). Il monitoraggio del cortisolo andrebbe effettuato tramite CLU (tranne in caso di utilizzo di mifepristone) (qualità moderata, raccomandazione forte), mentre possono essere utilizzati come alternative la cortisolemia del mattino e il LNSC. Tuttavia, considerata la perdita del ritmo circadiano del cortisolo, non è chiaro se il dosaggio della cortisolemia mattutina o del LNSC siano utili per definire la secrezione giornaliera di cortisolo (bassa qualità, raccomandazione discrezionale).

In corso di terapia con ketoconazolo, la presenza di rialzo lieve/moderato degli enzimi epatici (< 3 volte il limite superiore di normalità), stabile nel tempo, non richiede la sospensione del trattamento (2). Osilodrostat e metirapone non necessitano del controllo della funzionalità epatica e non inducono ipogonadismo nei maschi. In corso di trattamento con inibitori della steroidogenesi, è necessario monitorare la comparsa di insufficienza surrenalica e gli effetti dell'accumulo di androgeni.

Nel corso del *follow-up*, la **RM** andrebbe richiesta 6-12 mesi dopo l'inizio del trattamento e ripetuta periodicamente in base allo scenario clinico (qualità moderata, raccomandazione forte).

In corso di trattamento con inibitori della steroidogenesi c'è la possibilità che si verifichi una crescita dell'adenoma ipofisario a causa dell'aumento dei valori di ACTH. Per tale motivo, si suggerisce il monitoraggio dell'ACTH: rialzi significativi possono far sospettare crescita tumorale, ponendo indicazione a ripetizione della RM (bassa qualità raccomandazione discrezionale). Occorre ricordare che la secrezione di ACTH è fluttuante e che il suo rialzo non riflette necessariamente un aumento dimensionale dell'adenoma (bassa qualità, raccomandazione discrezionale). In caso di crescita tumorale, andrebbe sospeso l'inibitore della steroidogenesi in uso e rivalutata la strategia terapeutica (qualità moderata, raccomandazione forte).

La diagnosi di **insufficienza surrenalica** in corso di terapia è prevalentemente clinica. Il dosaggio del CLU non è utile, è più indicato il dosaggio della cortisolemia mattutina (qualità moderata, raccomandazione forte).

In caso di riduzione (ma non normalizzazione) del cortisolo, si può optare per una terapia combinata, monitorando la comparsa di eventuali eventi avversi ed interazioni farmacologiche (bassa qualità, raccomandazione discrezionale). È importante escludere che lo scarso controllo dell'ipercortisolismo dipenda dal sotto-dosaggio del farmaco. In caso di **resistenza al trattamento**, si suggerisce di passare a una differente terapia (qualità bassa, raccomandazione discrezionale).

RADIOTERAPIA (RT)

È utilizzata come terapia adiuvante in pazienti con ipercortisolismo persistente dopo chirurgia TNS, specialmente in caso di tumori aggressivi/invasivi con tendenza alla crescita o quando il tumore non è resecabile (alta qualità, raccomandazione forte).

Circa 2/3 dei pazienti ottengono una **remissione biochimica** dopo radioterapia convenzionale (solitamente 45-50 Gy somministrati in frazioni < 2 Gy) o radiochirurgia stereotassica (dose singola o frazionata di 20 Gy) dopo un tempo medio di 19.9 mesi (4). La radiochirurgia stereotassica è verosimilmente più conveniente per via del minor numero di sessioni richieste, ma è necessario evitare l'irradiazione del chiasma ottico (qualità alta, raccomandazione forte) (4). In caso di adenomi distanti 3-5 mm dal chiasma, è raccomandata una dose < 8 Gy per limitare i danni oculari.

Con la radiochirurgia stereotassica, circa il 95% dei pazienti ottiene riduzione o stabilizzazione del **volume adenomatoso**, permettendo di raggiungere alti tassi di controllo della crescita tumorale.

Viene descritto come la radiochirurgia potrebbe essere inoltre utilizzata come prima linea di trattamento, in casi selezionati di pazienti con MC ad alto rischio chirurgico o che rifiutano la chirurgia (5,6).

Infine, un piccolo studio monocentrico ha mostrato come la terapia con protoni abbia determinato una risposta completa, con normalizzazione dei livelli di ACTH e cortisolo in pazienti con MC o sindrome di Nelson dopo un *follow-up* di 62 mesi, associandosi a bassa morbilità.

Poiché la RT non ha effetto immediato, è necessario **associare una terapia farmacologica** per controllare l'ipercortisolismo, effettuando periodi di sospensione per rivalutare la secrezione ormonale. Poiché ci sono alcuni dati che indicano come il trattamento con ketoconazolo o cabergolina possa influenzare l'efficacia della radiochirurgia, tali farmaci dovrebbero essere sospesi temporaneamente al momento del trattamento radioterapico.

L'**effetto collaterale** più comunemente registrato è l'ipopituitarismo (25-50%), con percentuali che aumentano con la durata del *follow-up*. È raccomandato il monitoraggio a lungo termine in tutti i pazienti irradiati, per valutare la presenza di deficit ipofisari e di recidiva tumorale (alta qualità, raccomandazione forte). Il rischio di seconde neoplasie, danno ai nervi cranici e *ictus* è molto basso con la radiochirurgia stereotassica rispetto alla RT convenzionale. Va comunque considerato l'uso di *imaging* per l'eventuale sviluppo di una seconda neoplasia nella zona irradiata (qualità alta, raccomandazione forte).

SURRENECTOMIA BILATERALE

Offre immediato controllo dell'ipercortisolismo in pazienti selezionati con forma severa non responsiva alla terapia medica, sebbene induca insufficienza surrenalica e necessità di terapia cronica con glucocorticoidi e mineralcorticoidi. Tale intervento è considerato una procedura di ultima scelta, in caso di fallimento di tutte le altre opzioni terapeutiche (qualità moderata, raccomandazione forte). Tuttavia, la surrenectomia bilaterale può essere proposta anche precocemente, in caso di necessità immediata di controllo definitivo dell'ipercortisolismo severo (qualità moderata, raccomandazione forte).

Nell'80% dei pazienti sono stati riportati miglioramenti del BMI, del DMT2, dell'ipertensione arteriosa e della miopatia steroidea.

La surrenectomia bilaterale si associa a una frequenza di **complicanze** del 10-18% e a mortalità < 1%. Dopo l'intervento è stata descritta progressione dell'adenoma ipofisario nel 25-40% dei casi dopo 5-10 anni di *follow-up*, mentre la gravidanza non ha avuto alcun ruolo sulla progressione tumorale in donne surrenectomizzate. Per tale motivo, la surrenectomia bilaterale può essere un'opzione in donne con immediato desiderio di gravidanza (qualità moderata, raccomandazione forte).

Dopo l'intervento è necessario un **monitoraggio** biochimico (ACTH) e radiologico (RM sellare), ad intervalli dettati dallo scenario clinico e con primo *follow-up* dopo 6 mesi dalla chirurgia (qualità moderata, raccomandazione forte).

MALATTIA DI CUSHING NEI BAMBINI

L'ipercortisolismo endogeno è raro in soggetti di età < 18 anni. Mutazioni germinali in *MEN1*, *RET*, *AIP*, *PRKAR1A*, *CDKN1B*, *CABLES1* e geni SDH-relati possono predisporre i bambini allo sviluppo di ipercortisolismo.

La **causa** più frequente di ipercortisolismo nei bambini < 6 anni è di origine surrenalica (es. sindrome di McCune Albright, iperplasia nodulare surrenalica, complesso di Carney), mentre dopo i 6 anni è la MC (7).

Tutti i test di **screening** possono essere utilizzati per la diagnosi anche in età pediatrica, mentre il Dex-CRH non è utile e l'IPSS ha un uso limitato.

La prima linea di **trattamento** nella MC prevede l'asportazione chirurgica dell'adenoma in centri specializzati. In caso di necessità di terapia medica, ketoconazolo e metirapone sono i farmaci più utilizzati (eventualmente "*block and replace*" con metirapone); il pasireotide non è raccomandato e non ci sono dati su osilodrostat in età pediatrica.

Dopo l'intervento deve essere eseguita valutazione della crescita staturale ogni 3-6 mesi.

In caso di riscontro di sindrome genetica, è obbligatorio il *counselling* genetico con il paziente e i familiari.

BIBLIOGRAFIA

1. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2021, 9: 847-75](#).
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 2807-31](#).
3. Mortini P, Nocera G, Roncelli F, et al. The optimal numerosity of the referral population of pituitary tumors centers of excellence (PTCOE): A surgical perspective. *Rev Endocr Metab Disord* [2020, 21: 527-36](#).
4. Ironside N, Chen CJ, Lee CC, et al. Outcomes of pituitary radiation for Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* [2018, 47: 349-65](#).
5. Gupta A, Xu Z, Kano H, et al. Upfront gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and acromegaly: a multicenter, international study. *J Neurosurg* [2018, 131: 532-8](#).
6. Grant RA, Whicker M, Lleba R, et al. Efficacy and safety of higher dose stereotactic radiosurgery for functional pituitary adenomas: a preliminary report. *World Neurosurg* [2014, 82: 195-201](#).
7. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's syndrome in pediatrics: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am* [2018, 47: 451-62](#).