

## IL TRATTAMENTO DELLA PERSISTENZA/RECIDIVA DELLA MALATTIA DI CUSHING

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Il **trattamento ideale** della malattia di Cushing dovrebbe:

- a) controllare l'ipersecrezione di cortisolo;
- b) eliminare l'adenoma ipofisario;
- c) preservare il parenchima ipofisario restante, recuperando ove possibile alterazioni presenti;
- d) recuperare le manifestazioni periferiche dell'ipercortisolismo pregresso.

Il **trattamento neurochirurgico** di asportazione dell'adenoma ipofisario è quindi l'approccio terapeutico ideale, unico capace di ottenere la guarigione. Purtroppo le percentuali di successo non sono altissime ed è indispensabile sorvegliare a lungo il paziente per rilevare segni precoci di persistenza e/o ripresa di malattia.

Recentemente Bertagna e Guignat<sup>(1)</sup> hanno cercato di focalizzare quali aspetti dovrebbero essere maggiormente seguiti e quale approccio terapeutico andrebbe intrapreso nei soggetti con **insuccesso dell'intervento chirurgico**. Gli autori focalizzano prima di tutto la necessità, nell'interpretazione dell'*outcome* chirurgico, di un approccio multidisciplinare, che comprende Neurochirurgo, Anatomopatologo, Neuroradiologo ed Endocrinologo. Questo approccio multidisciplinare dovrebbe individuare, nei casi di ripresa/persistenza di malattia, due condizioni principali post-chirurgiche che condizionano diversi percorsi successivi:

1. ipercortisolismo **persistente** ("insuccesso immediato"):
  - a. **mancaza dell'adenoma nel referto del patologo**:
    - I. errata diagnosi con necessità di rivalutazione accurata;
    - II. non resezione dell'adenoma, tipico di team neurochirurgici non esperti;
  - b. **presenza dell'adenoma nel referto del patologo**: in questo caso è verosimile che sia avvenuta una resezione chirurgica non completa, per le stesse ragioni del punto a.II;
2. **ricidiva** di ipercortisolismo, dopo eu/ipocortisolismo ("ripresa di malattia" dopo immediato successo):
  - a. l'**adenoma non** è stato **completamente rimosso**: la diagnosi è certa, sia per l'evidenza anatomopatologica che per la remissione iniziale; la ripresa di malattia è legata alla crescita del residuo (e quindi all'aumento della sua attività);
  - b. **seconda lesione ex novo all'interno della stessa ghiandola**: potrebbe succedere quando siano presenti mutazioni del gene della *menina* o dell'*AIP*.

Gli autori sottolineano come il **periodo immediatamente post-operatorio sia importante** per valutare la presenza di un residuo e la possibilità di persistenza o ripresa di malattia. Particolare cautela si dovrebbe avere se il team neurochirurgico ha avuto difficoltà tecniche o nell'individuare la lesione; sospetta anche la presenza di invasione della dura.

Nel paziente che raggiunge l'eucortisolismo, sono **elementi di sospetto per ripresa di malattia** la persistenza di abolizione del ritmo circadiano di ACTH/cortisolo e la risposta di ACTH/cortisolo al test alla desmopressina. La RM della regione ipofisaria è certamente importante, ma sono frequenti falsi positivi: la migliore evidenza di un residuo, da non confondere con cicatrici post-chirurgiche, è la crescita dell'immagine nel tempo. La RM sellare dopo 3-4 mesi è quindi fondamentale tanto quanto la valutazione di laboratorio, mediante il dosaggio del cortisolo urinario nelle 24 ore.

Nei casi di persistenza/ripresa di malattia è sicuramente da considerare la possibilità di un **secondo intervento neurochirurgico**, ricordando però come spesso (50–60%) possa essere non efficace, oltre che comportare l'aumento del rischio di ipopituitarismo post-chirurgico, con la possibile compromissione della fertilità nelle giovani donne.

Esiste anche la possibilità, dopo un secondo intervento neurochirurgico efficace, di una nuova ripresa di malattia, in periodi di tempo variabile. In questo caso l'approccio successivo individua tre livelli di azione:

1. ipofisario, sull'ACTH, con radioterapia e/o terapia farmacologica;
2. surrenalico, con inibitori della steroidogenesi (o adrenolitici) o chirurgia surrenalica;
3. recettoriale, con il blocco periferico dell'azione del cortisolo.

La **radioterapia** può oggi essere effettuata in modo classico frazionato (mediante acceleratore lineare con metodica conformazionale) o con le più moderne metodiche radiochirurgiche (gamma-knife, ecc). Gli svantaggi sono quelli noti: il lungo periodo che deve trascorrere prima di raggiungere l'effetto atteso, la mancanza di selettività nell'irradiare le cellule ipofisarie patologiche, con induzione di ipopituitarismo. Spesso è necessario associare terapia farmacologica (solitamente con gli inibitori della sintesi steroidea) nell'attesa degli effetti della radioterapia. Il candidato ideale alla radioterapia è il paziente con residuo tumorale ben visualizzabile alla RM e tendenza alla crescita, specie se in prossimità del seno cavernoso. Controindicazione importante è la necessità di preservare la fertilità in un soggetto di sesso femminile.

Le terapie mediche capaci di **ridurre la secrezione di ACTH** sono, fondamentalmente, la cabergolina e il nuovo analogo della somatostatina pasireotide. Entrambe devono essere considerate non di prima scelta, vista la scarsa efficacia (specie della cabergolina) e i possibili effetti collaterali (le alterazioni del metabolismo glicidico con pasireotide).

Il **blocco della sintesi corticosurrenalica** può essere farmacologico o chirurgico. I farmaci maggiormente in uso sono chetoconazolo e mitotane. Il primo può essere efficace in circa il 50% dei casi, ma può determinare importante tossicità epatica. Il mitotane ha anch'esso una buona efficacia, ma richiede un attento monitoraggio a causa degli effetti collaterali (gastrointestinali, SNC) e per la possibile insorgenza di crisi di iposurrenalismo acuto.

La **surrenectomia bilaterale** ha l'evidente vantaggio della certezza di efficacia in tempi brevi. I pazienti necessitano di successiva terapia sostitutiva, sia corticosteroidea che minerale-attiva. In questo caso è indispensabile un'adeguata educazione terapeutica, perché i pazienti sappiano gestire la terapia sostitutiva in corsi di eventi acuti e/o malattie intercorrenti. I rischi della temuta sindrome di Nelson sono oggi visti in modo più sereno, perché la diagnosi precoce avviene con il dosaggio dell'ACTH e la sorveglianza neuroradiologica.

L'ultima opzione terapeutica si ottiene bloccando l'azione dei corticosteroidi a livello recettoriale con **mifepristone**, originariamente sviluppato come anti-progestinico e abortigeno. L'esperienza dell'uso di questo farmaco nella malattia di Cushing è ancora molto limitata e, visto il meccanismo d'azione, ha il grave limite della completa mancanza di parametri biochimici che consentano il monitoraggio dell'efficacia (cortisolo e ACTH salgono entrambi).

Un'altra opzione è la **combinazione di questi differenti trattamenti**, operanti a diversi livelli dell'asse ipofisi-surrene, definito dagli autori "*Cushingame*". La terapia di combinazione potrebbe avere migliore efficacia con minor numero di complicanze ed effetti collaterali. Gli schemi di combinazione finora valutati sono:

- due inibitori della steroidogenesi (chetoconazolo e metopirone), a cui aggiungere successivamente una piccola dose di mitotane;
- nei pazienti con quadro clinico meno severo, pasireotide, cabergolina e ketoconazolo.

Un algoritmo terapeutico è finora impossibile da costruire. L'esperienza clinica può permettere di individuare diverse situazioni:

- pazienti in cui il controllo dell'ipercortisolismo è indispensabile senza dilazioni temporali: la risposta adeguata può essere la triplice terapia medica;
- pazienti in cui è necessario il controllo volumetrico della lesione: radioterapia con una terapia medica associata;
- pazienti in gravidanza: ogni farmaco è controindicato o non raccomandato;
- pazienti pediatrici, dove gli studi sono ancora più scarsi: gli effetti collaterali e le complicanze, sia dopo radioterapia che dopo surrenectomia bilaterale o terapia medica, possono essere più temibili.

Tra le varie complicanze va posta sempre particolare attenzione soprattutto agli eventi tromboembolici.

Un miglioramento in questo percorso potrebbe essere offerto dal miglioramento della chirurgia ipofisaria, specie se abbinata a tecniche videoendoscopiche, e dal miglioramento della comprensione della biologia dei tumori ipofisari.

1. Bertagna X & Guignat L. Approach to the Cushing's Disease Patients with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab [2013, 98: 1307-18](#).
2. Arnaldi G. Terapia ipercortisolismo. Endowiki.  
([http://www.endowiki.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=117&Itemid=188&lang=it](http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=117&Itemid=188&lang=it))