Fo.Ri.SIE Onlus

FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology

7-11 gennaio 2019 - Roma

# La terapia della ipersecrezione ipofisaria: Morbo di Cushing

## CASO CLINICO 2

Tutor: Dr.ssa Nunzia Prencipe
Specializzando: Dr.ssa Chiara Bona

**S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo,**
**Città della Salute e della Scienza di Torino,**
**Università degli studi di Torino**

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA
Città della Salute e della Scienza di Torino

# Diagnosi

F.S., 45 aa, ♀

Nel 05/2014 diagnosi di **morbo di Cushing**

**Ai test di screening**
-UFC: 1677 -1541 -1145.1 µg/die
-Cortisolo dopo test di Nugent: 28 µg/dl
-Cortisolo salivare h 23: 0,80 -1,73 µg/dl

**Ai test di conferma**
- Cortisolo h 23: 25- 29,1 µg/dl
- ACTH h 23: 51- 13 pg/ml

**Diagnosi eziologica**
- ACTH h 8: 67 pg/ml
- RMN ipofisi : microadenoma ipofisario laterale destro di 6 x 4 mm

-**Ipogonadismo ipogonadotropo**

-**Ipotiroidismo secondario**

-**DM tipo 2** noto da 06/2013 in trt con Metformina 850 mg X 2/die (glicemia 99 mg/dl, HbA1C 7 %);

-**Ipertensione arteriosa** nota da 3/2014 in trt con Amlodipina 10 mg in discreto compenso

**-Osteopenia** (DXA 03/2014: T-sc L2-L4: -1.3; T-sc Fneck -0.1, Ftot 0.1)

-**Sindrome ansioso-depressiva** da circa 1 anno non in terapia;

- Quadro lipidico di norma

Posta indicazione NCH, che la paziente rifiuta

# Trattamento: pasireotide

***Avviato trattamento con Pasireotide 0.6 µg x 2/die s.c.***

***Ad 1 mese*** (06/2014)

- rapida normalizzazione UFC (282 µg/d; ULN 290 µg/d),
- Na 143 mmol/l e K 4,6 mmol/l;

→ Riduzione della posologia del farmaco a **0.6+0.3 µg/die s.c.**

***A 3 mesi*** (08/2014)

- riduzione UFC (17 µg/d)
- cortisolo h 8 (2,3 µg/dl) ridotto ed ACTH (16 pg/ml) normalizzato
- Na 134 mmol/L e K 5.0 mmol/L
- RMN ipofisi 3T: stabilità della lesione

→Riduzione della posologia del farmaco a **0.3 x2 µg/die s.c.**

Avvio di Cortone acetato 25 mg 1 cp al bisogno

***A 6 mesi*** (11/2014)

- UFC (408 µg/d) aumentato
- cortisolo h 8 (14,4 µg/dl) di norma, ACTH (27 pg/ml) di norma;

→Proposta NCH: la paziente accetta e viene inserita in lista d'attesa

Terapia invariata

# Trattamento: pasireotide
## *profilo glicidico*

***Dopo 1 settimana dall'avvio di Pasireotide:***

- Frequenti iperglicemie postprandiali (sempre > 200 mg/dl, con occasionali HGT > 300 mg/dl)

→ Prosecuzione di Metformina 850 mg X 2
Indicazione ad associare Novorapid 6 UI se glicemia pre-prandiale > 150 mg/dl;

***A 1 mese di SSA*** (06/2014)

- Netto peggioramento del compenso glicemico (HbA1C 8,8% vs 7% a 5/2014);
- c-peptide (1,5 ng/ml) ai limiti inferiori di norma

→ Terapia invariata

***A 3 mesi di SSA*** (08/2014)

- Miglioramento del compenso glicidico sia in termini di profili glicemici (solo occasionali HGT > 180 mg/dl post-pranzo) che di glicata (HbA1C 7.3%);

→ Sospensione di Novorapid 6UI
Prosecuzione di Metformina 850 mg X 2

***A 6 mesi di SSA*** (11/2014)

- Compenso glicidico stabilmente buono (HbA1c 7.2%)

→ Prosecuzione di Metformina 850 mg X 2

# Trattamento: NCH

***15/01/2015 intervento NCH per via TNS***

EI: adenoma ipofisario ACTH-secernente, Ki67 1%

→ Avvio a scopo cautelativo di Cortone 25 mg ½ cp al risveglio + ½ cp h 14

***Ad 1 mese dall'intervento*** (02/2015)**:**

- cortisolo (1.1 µg/dl) ridotto, ACTH (6.39 pg/ml) ridotto
- Na (144 mEq/l) e K (4.8 mEq/l) di norma

→ Prosecuzione di Cortone 25 mg ½ cp al risveglio + ½ cp h 14

***A 3 mesi dall'intervento*** (04/2015)**:**

- cortisolo (7.0 µg/dl) e ACTH (22,12 pg/ml) di norma;
- cortisolo dopo test di Nugent (1.3 µg/dl) inibito;
- RMN ipofisi con mdc 3T : non evidenza di residuo

→ Riduzione di Cortone 25 mg 1/2 cp al risveglio con indicazione a raddoppiare la dose in caso di stress

# Follow-up

Ai successivi accertamenti, sempre buon controllo

All'ultimo follow-up (11/2018) :

- Cortisolo (14,10 µg/dl) di norma
- ACTH (13,28 pg/ml) di norma
- UFC (186 µg/die) di norma
- Cortisolo dopo test di Nugent (1,5 µg/dL)

**RMN ipofisi con mdc**:
- Assenza di residuo

**-Eugonadismo** dal post-intervento;

**- Eutiroidismo** dal post-intervento, per cui sospesa l-tiroxina;

**-Normalizzazione del quadro glicidico** e sospensione della terapia ipoglicemizzante (HbA1C 5,8%, glicemia 99 mg/dl);

**-Valori tensivi di norma** dal post-intervento, per cui sospesa terapia;

- Risoluzione del quadro psichiatrico

**- Osteopenia stabile** (DXA: T-sc L2-L4 -1.2; T-sc Fneck -0.4, Ftot -0.3; non deformità vertebrali)

-Quadro lipidico di norma

# Qual è l'indicazione a terapia con Pasireotide nel morbo di Cushing?

1. sempre, in prima linea
2. pazienti non eleggibili ad intervento NCH
3. pazienti intolleranti a terapia con Cabergolina
4. pazienti con metabolismo glicidico di norma

**Medical Treatment of Cushing's Disease**

Richard A. Feelders and Leo J. Hofland

Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Erasmus Medical Center, 3015 CE Rotterdam, The Netherlands

J Clin Endocrinol Metab, February 2013, 98(2):425–438

«La terapia medica è indicata per il trattamento di complicanze acute e potenzialmente letali [..]
Inoltre, può essere applicata come pretrattamento prima dell'intervento neurochirurgico, per migliorare il compenso pressorio, il profilo glicemico e ridurre le complicazioni peri-operatorie (es. tendenza al sanguinamento durante l'intervento)»
«La terapia medica è indicata in pazienti con CD persistente o ricorrente che non siano candidati al re-intervento, anche come terapia-ponte nel periodo prima che la radioterapia diventi efficace.»
«..la durata dell'ipercortisolismo sembra essere inversamente proporzionata alla reversibilità delle complicanze, che a loro volta possono indurre un aumento della mortalità. [..] la produzione di cortisolo dev'essere normalizzata il prima possibile.»

Endocrine (2016) 52:481–487
DOI 10.1007/s12020-015-0601-2

CLINICAL MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASES

**Clinical management of critically ill patients with Cushing's disease due to ACTH-secreting pituitary macroadenomas: effectiveness of presurgical treatment with pasireotide**

S. Cannavo[1] · E. Messina[1] · A. Albani[1] · F. Ferrau[1] · V. Barresi[2] · S. Priola[3] · F. Esposito[3] · F. Angileri[3]

«Attualmente pasireotide è l'unico farmaco registrato in Italia per il trattamento del morbo di Cushing nell'adulto.»
«..pasireotide può indurre un rapido miglioramento delle condizioni cliniche e metaboliche in pazienti critici con CD che non possano essere sottoposti ad intervento».

Endocrine (2018) 59:454–457
DOI 10.1007/s12020-017-1276-7

CrossMark

RESEARCH LETTER

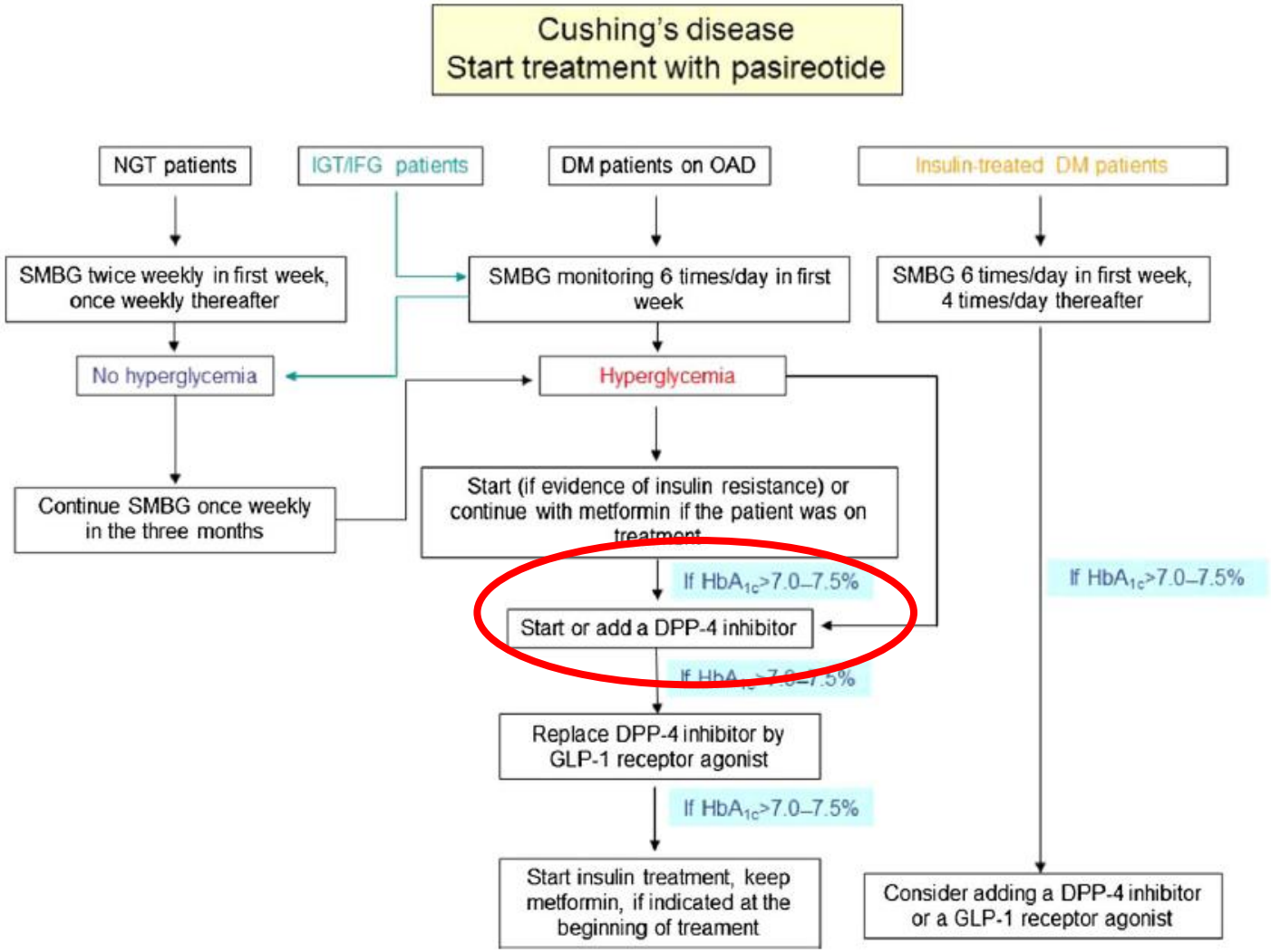
**Pasireotide versus pituitary surgery: a retrospective analysis of 12 months of treatment in patients with Cushing's disease**

Valentina Guarnotta[1] · Alessandro Ciresi[1] · Maria Pitrone[1] · Giuseppe Pizzolanti[1] · Carla Giordano[1]

«La chirurgia appare sovrapponibile a pasireotide in pazienti con ipercortisolismo lieve, mentre è molto più efficace in pazienti con forme moderate-severe di CD».
«..pazienti con malattia moderata [..] sembrano essere quelli che più gioverebbero del trattamento con pasireotide.»

# In un paziente con malattia di Cushing e indicazione a terapia con Pasireotide:

1. In presenza di normali valori glicemici è indicato monitoraggio quotidiano delle glicemie post-prandiali;
2. HbA1c > 7% è una controindicazione assoluta all'inizio della terapia
3. È consigliato inserire in terapia trattamento con DPP-IV per valori di HbA1c > 7-7.5%
4. In caso di diagnosi di diabete in corso di terapia, il trattamento di prima scelta è l'insulina rapida ai pasti




**Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations**.
Colao A et al., *Pituitary* 2014 Apr;17(2):180-6.

# In caso di sintomatologia suggestiva per ipocorticosurrenalismo in corso di terapia con Pasireotide:

1. È indice di efficacia del trattamento e non richiede variazioni terapeutiche
2. La terapia ‘’block and replace’’ è da evitare
3. Non esistono in letteratura chiare indicazioni circa l’atteggiamento da seguire
4. È considerato un evento avverso grave ed è necessario sospendere la terapia

**Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline**

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, and Antoine Tabarin

J Clin Endocrinol Metab, August 2015, 100(8):2807–2831

«L'obiettivo del trattamento è la normalizzazione clinica usando i livelli di cortisolo come endpoint surrogato. Questa può essere raggiunta o con la strategia del 'block and replace', nella quale i livelli di cortisolo circolante sono ridotti a valori appena dosabili e si associa terapia sostitutiva glucocorticoide (evitando dosi sovrafisiologiche) o con una strategia di 'normalizzazione' volta ad ottenere l'eucortisolismo.»

«La valutazione dell'insufficienza surrenalica in corso di terapia medica si avvale soprattutto della clinica; l'interruzione o riduzione della dose dev'essere presa in considerazione quando vi è il sospetto di insufficienza surrenalica»

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease

Annamaria Colao, M.D., Ph.D., Stephan Petersenn, M.D., John Newell-Price, M.D., Ph.D., James W. Findling, M.D., Feng Gu, M.D., Mario Maldonado, M.D., Ulrike Schoenherr, Dipl.-Biol., David Mills, M.Sc., Luiz Roberto Salgado, M.D., and Beverly M.K. Biller, M.D., for the Pasireotide B2305 Study Group*

N ENGL J MED 366;10 NEJM.ORG MARCH 8, 2012

«Eventi avversi associati ad ipocortisolismo (es. sintomi suggestivi di insufficienza corticosurrenalica o sospensione di glucocorticoidi) sono stati riportati in 13 pazienti (8%). In 11, l'ipocortisolismo si è risolto dopo una riduzione del dosaggio di pasireotide o una temporanea interruzione del trattamento e successivamente sono stati ottenuti e mantenuti normali livelli di cortisoluria»

**The Treatment of Cushing's Disease**

Rosario Pivonello, Monica De Leo, Alessia Cozzolino, and Annamaria Colao

Dipartimento Di Medicina Clinica E Chirurgia, Sezione Di Endocrinologia, Universita' Federico II di Napoli, 80131 Naples, Italy

Endocrine Reviews, August 2015, 36(4):385–486

«In assenza di parametri oggettivi per valutare la terapia sostitutiva, il medico deve affidarsi alla presenza di segni e sintomi che suggeriscano una sostituzione non ottimale o un eccesso di glucocorticoidi, per ottimizzare la dose ed evitare complicanze».

«Un aspetto importante nella gestione dell'insufficienza surrenalica è l'educazione del paziente.»

# L’obiettivo del trattamento del morbo di Cushing dev’essere:

- Normalizzare i livelli di cortisolo con conseguente effetto su segni e sintomi di malattia, intervenendo inoltre sulle comorbidità con specifico trattamento
- Indurre uno stato di ipocortisolismo (cortisolo < 5 mcg/dl), in quanto sola possibile espressione di remissione di malattia
- Ottenere il controllo biochimico di malattia, definito come UFC ≤ ai limiti superiori di norma
- La scomparsa della lesione ipofisaria, in quanto responsabile da un punto di vista eziopatogenetico dello stato di ipercortisolismo

**Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline**

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, and Antoine Tabarin

J Clin Endocrinol Metab, August 2015, 100(8):2807–2831

**Obiettivi del trattamento della sindrome di Cushing**

«..normalizzare i livelli di cortisolo o la loro azione a livello dei recettori per eliminare segni e sintomi della SC e trattare le comorbidità associate all'ipercortisolismo»

«Tutti i pazienti dovrebbero ricevere trattamento aggiuntivo per le comorbidità cortisolo-dipendenti (disordini psichiatrici, diabete, ipertensione, ipoKaliemia, infezioni, dislipidemia, osteoporosi, scarsa forma fisica)»

«Non c'è consenso sui criteri di remissione dopo resezione di un tumore ACTH-secernente. [..] La remissione è generalmente definita come valori di cortisolo sierico al mattino < 5 µg/dl o UFC < 10-20 µg/d entro 7 giorni dalla resezione selettiva del tumore. In passato è stata usata la dipendenza da glucocorticoidi come criterio di buona risposta chirurgica [..]. L'obiettivo è la normalizzazione clinica, usando i valori di cortisolo come criteri intermedi»

**The Treatment of Cushing's Disease**

Rosario Pivonello, Monica De Leo, Alessia Cozzolino, and Annamaria Colao

Dipartimento Di Medicina Clinica E Chirurgia, Sezione Di Endocrinologia, Universita' Federico II di Napoli, 80131 Naples, Italy

Endocrine Reviews, August 2015, 36(4):385–486

«I principali obiettivi del trattamento del morbo di Cushing includono: 1) normalizzazione della secrezione di cortisolo; 2) remissione della clinica; 3)prevenzione o guarigione dalle concomitanti complicanze o comorbidità e 4) controllo di malattia a lungo termine senza ricorrenze.»

«..non c'è un chiaro accordo sui criteri da utilizzare per definire e predire la guarigione.»

**Medical Treatment of Cushing's Disease**

Richard A. Feelders and Leo J. Hofland

Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Erasmus Medical Center, 3015 CE Rotterdam, The Netherlands

J Clin Endocrinol Metab, February 2013, 98(2):425–438

«Oltre a trattare l'ipercortisolismo, le comorbidità del morbo di Cushing dovrebbero essere trattate con specifiche terapie.»