

# Sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH: terapia di combinazione con metirapone e osilodrostat per il controllo dell'ipercortisolismo severo



Alessandra Tomaselli, Marianna Minnetti, Valeria Hasenmajer, Dario De Alcubierre, Roberta Centello, Andrea Lenzi, Daniele Gianfrilli, Andrea M. Isidori

Dipartimento di Medicina Sperimentale, "Sapienza" Università di Roma, Italia;



## INTRODUZIONE

La Sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH (EAS) è una condizione caratterizzata da elevata mortalità. Esistono numerosi farmaci utilizzabili per il controllo dell'ipercortisolismo, gravati da effetti collaterali anche severi. Osilodrostat è un inibitore dell'11-beta-idrossilasi usato per il trattamento della Malattia di Cushing; in letteratura sono riportati solo 5 casi clinici che mostrano gli effetti di osilodrostat in monoterapia in pazienti con EAS.

## CASO CLINICO

A Maggio 2020 giungeva alla nostra attenzione una donna di 53 anni, ricoverata per sospetta polmonite, con riscontro di severa ipokaliemia, iperglicemia e ipertensione arteriosa. A seguito di indagini laboratoristiche e strumentali, veniva posta diagnosi di EAS da tumore neuroendocrino a piccole cellule del polmone destro, con metastasi epatiche già all'esordio. Unitamente al trattamento chemioterapico e immunoterapico, si iniziava terapia con ketoconazolo, sostituito dopo qualche settimana da metirapone a causa dello sviluppo di epatotossicità. Dopo iniziale risposta al trattamento, con associato sviluppo di insufficienza corticosurrenalica, si evidenziava progressione della malattia neoplastica polmonare, con peggioramento dell'ipercortisolismo.

Nonostante l'aumento del dosaggio del metirapone, il quadro ormonale e clinico non risultavano più adeguatamente controllati. Si aggiungeva pertanto nuovamente terapia con ketoconazolo a basse dosi, sospesa a causa del rapido peggioramento della funzione epatica della paziente. Si impostava infine una terapia con il farmaco osilodrostat, in associazione a metirapone, ottenendo beneficio clinico con controllo dell'ipercortisolismo e delle sue complicità e buona tollerabilità. A Maggio 2021, ad un anno dalla diagnosi, l'ulteriore progressione della malattia neoplastica determinava l'exitus della paziente.

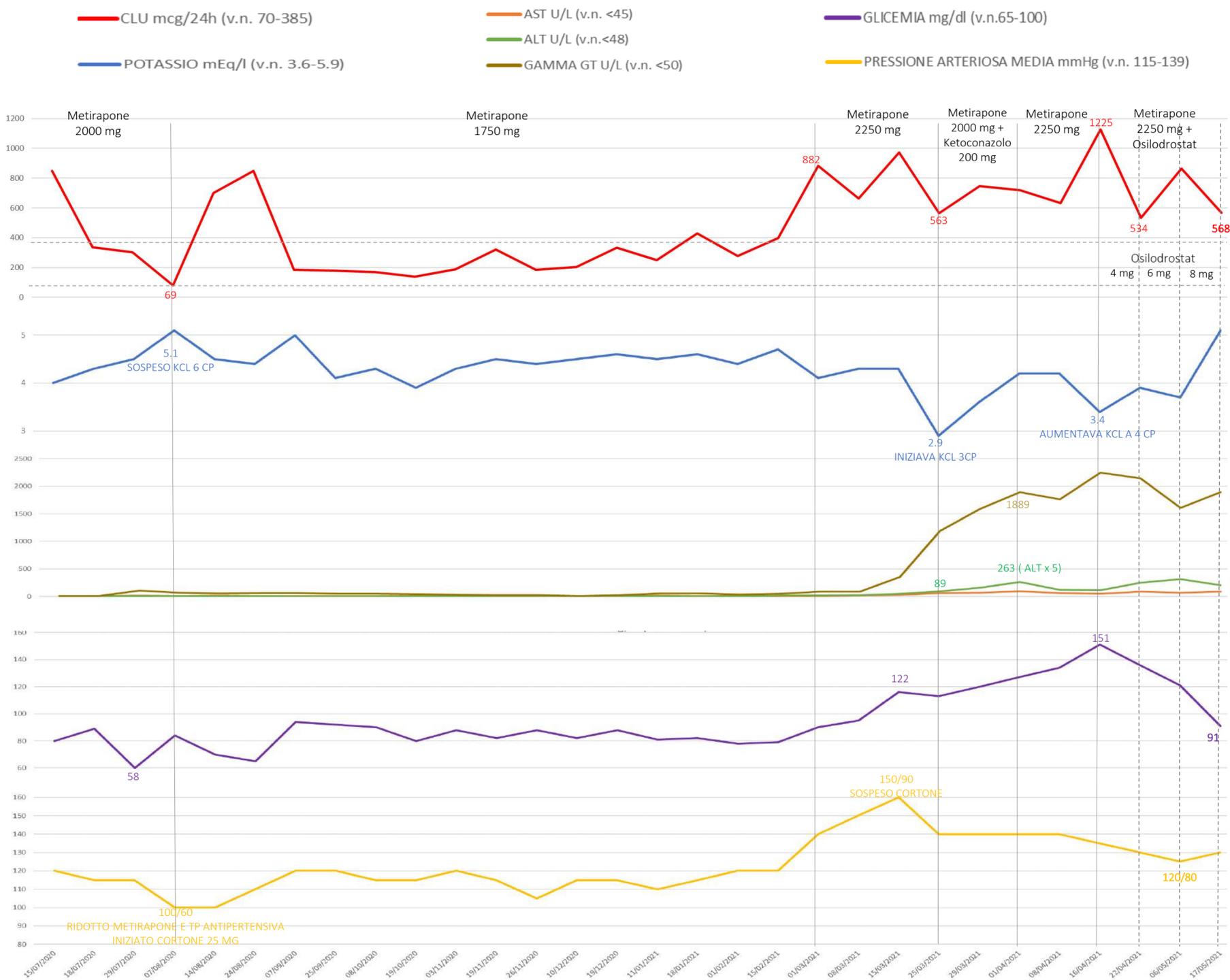


Fig. 1 Timeline farmaci e monitoraggio clinico-laboratoristico

## CONCLUSIONI

Osilodrostat, anche in associazione con altri inibitori della steroidogenesi, è una valida opzione terapeutica per il controllo dell'ipercortisolismo severo e delle complicità ad esso correlate, data la sua efficacia e tollerabilità. Tuttavia, considerata la sua recente introduzione, ulteriori studi sono necessari per valutarne gli effetti nei pazienti con EAS.

## BIBLIOGRAFIA

- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb
- Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, Bertagna X, Findling J, Shimatsu A, Gu F, Auchus R, Leelawattana R, Lee EJ, Kim JH, Lacroix A, Laplanche A, O'Connell P, Tauchmanova L, Pedroncelli AM, Biller BMK; LINC 3 investigators. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Sep
- Tanaka T, Satoh F, Ujihara M, Midorikawa S, Kaneko T, Takeda T, Suzuki A, Sato M, Shimatsu A. A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease. *Endocr J*. 2020 Aug 28
- Haissaguerre M, Puerto M, Nunes ML & Tabarin A Efficacy and tolerance of osilodrostat in patients with severe Cushing's syndrome due to non-pituitary cancers. *European Journal of Endocrinology* 2020
- Bessièrè L, Bonnet F, Tenenbaum F, Jozwiak M, Corchia A, Bertherat J, Groussin L. Rapid control of severe ectopic Cushing's syndrome by oral osilodrostat monotherapy. *Eur J Endocrinol*. 2021 May
- Aljasseem, Ghanem; Aljasseem, Hazem (2018). Case report: Ectopic Cushing's syndrome in a young male with hidden lung carcinoid tumor. *International Journal of Surgery Case Reports*