



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II  
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia

Altogether  
to Beat  
Cushing's  
Syndrome



5ª Edizione

**Viaggio alla (ri)scoperta  
della Sindrome di Cushing**

**Napoli, 10-12 Aprile 2017**

Centro Congressi Federico II - Via Partenope, 36

Coordinatori Scientifici

Annamaria Colao, Rosario Pivonello

**TAVOLA ROTONDA: LA TERAPIA MEDICA  
NELLA SINDROME DI CUSHING**

**IL RUOLO DELLA TERAPIA MEDICA  
NELLA SINDROME DI CUSHING:  
L'ALGORITMO TERAPEUTICO**

Paola Loli

# La storia di Pinuccia

Nel 1981 diagnosi di malattia di Cushing

Cortisolo range: 26 – 41 mcg/dL

ACTH range: 43 – 95 pg/ml

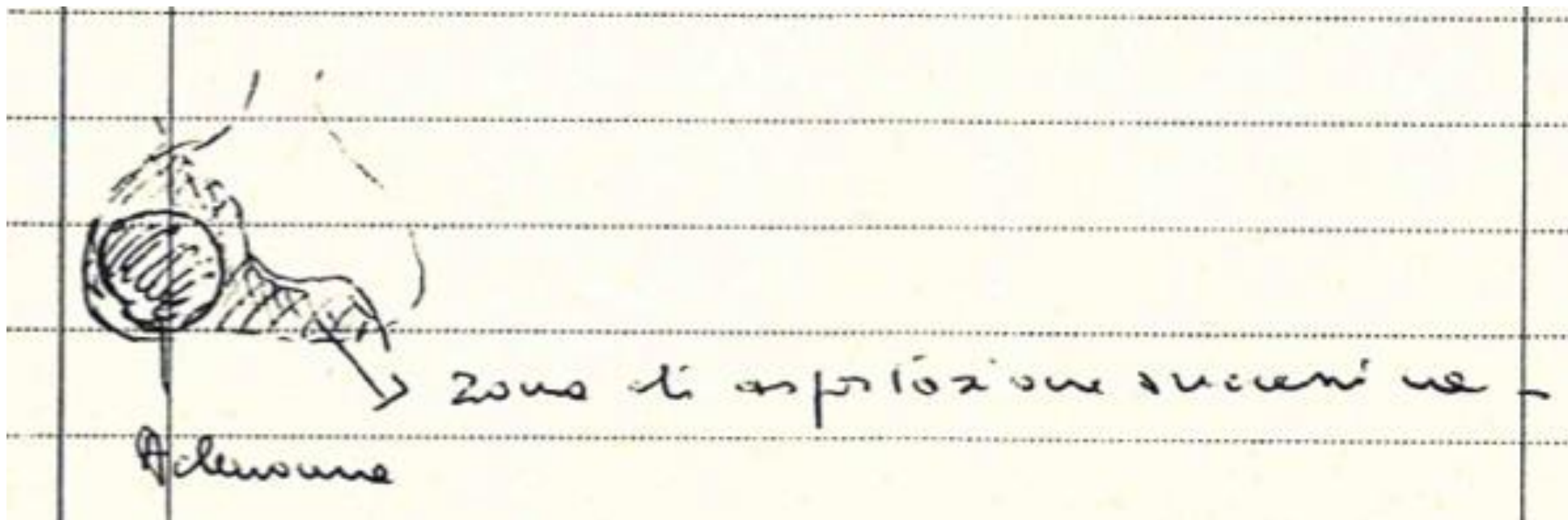
Cortisolo notturno: 19 mcg/dL

17OHCS range: 18 – 22 mg/24h

**Imaging Negativo** Tomografia assiale computerizzata  
TAC sella turcica con contrasto

Dicembre 1981:

Intervento di adenomectomia selettiva microscopica



# Obiettivi del trattamento nella sindrome di Cushing

Interruzione dell'iperproduzione di cortisolo

Controllo del tumore causa di malattia

Remissione dei segni e sintomi di malattia e miglioramento QoL compromessa

Ripristino sopravvivenza a lungo termine (come popolazione di riferimento)

# Diagnosi di malattia di Cushing

Chirurgia ipofisaria transfenoidale

remissione

persistenza o recidiva

follow up per recidiva

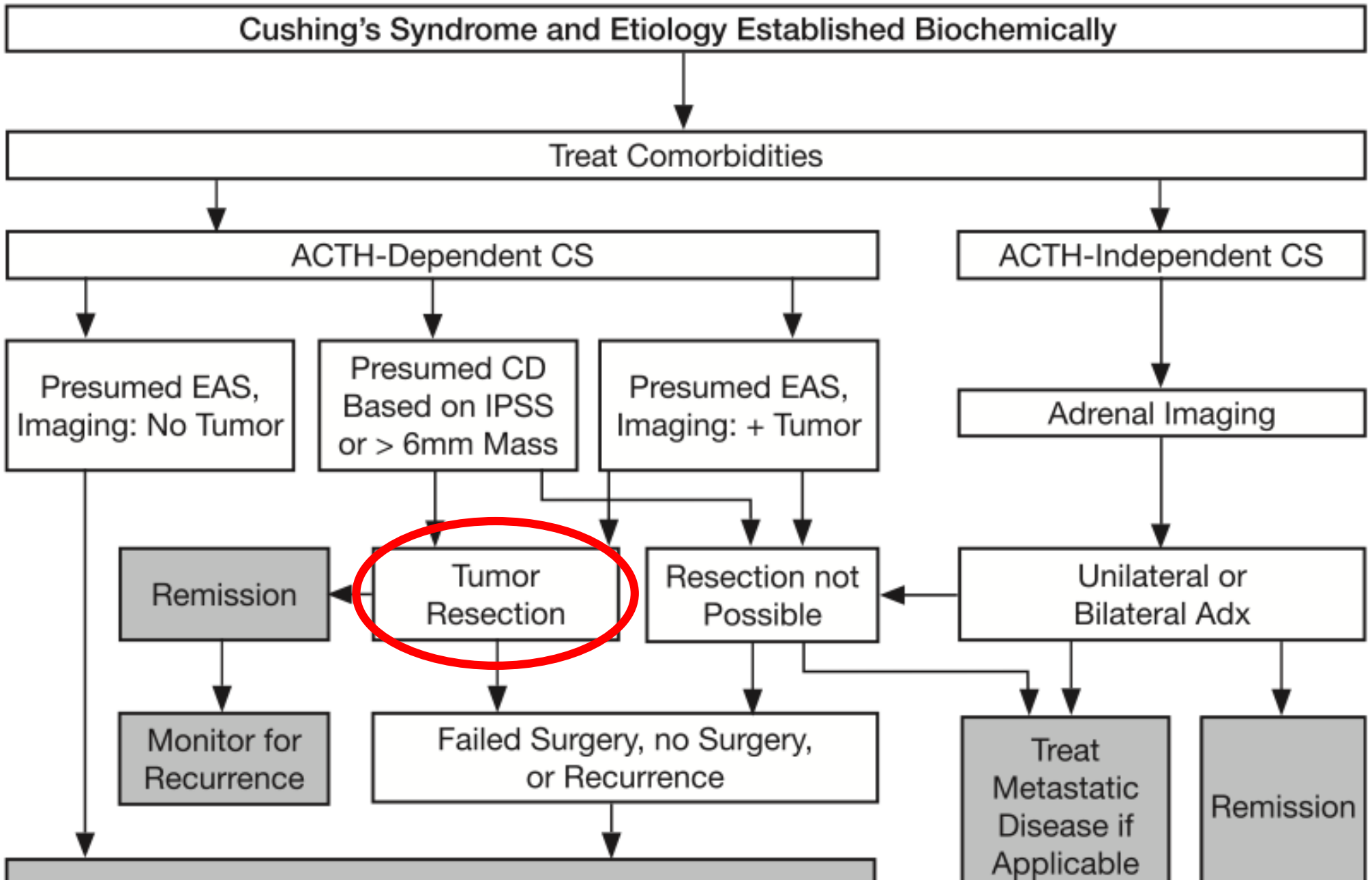
Considerare seconda  
chirurgia ipofisaria

malattia recidiva o persistente

radioterapia  
radiochirurgia

terapia medica "ponte"

surrenectomia



**Table 1** Main characteristics and outcomes of previous, single-surgeon studies on remission and recurrence rates after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. All studies included 50 or more patients and were published since 2000.

Study	Year	Number of patients	Follow-up (in months)	Overall remission rate (% patients)	Recurrence rate (% patients)	Time to relapse (mean/median in months)
(22)	2001	61	88	79	15	76
(36)	2001	300	NA	70	15	NA
(32)	2002	89	92	69	11	36
(20)	2002	53	72	77	5	25
(37)	2003	174	60	82	14	28
(38)	2003	147	61	98	6	44
(39)	2003	78	86	72	9	84
(17)	2004	289	133	82	9	59
(40)	2006	100	19	75	5	NA
(41)	2007	103	72	85	7	44
(14)	2008	215	45	86	17	39
(5)	2008	426	72	69	15	73
(42)	2008	167	40	80	13	50
(6)	2009	261	84	92	2	56
(7)	2010	620	NA	71	13	66
(31)	2011	331	132	89	12	38
(34)	2012	80	55	72	11	25
(43)	2013	131	184	68	24	63
(2)	2013	346	76	89	21	70
This study	2013	120	79	71	34	54



# Fattori che influenzano l'esito della chirurgia ipofisaria

Adenoma:

- Dimensione
- Invasività (infiltrazione durale)
- Visibilità (imaging/intraoperatoria)
- Dimostrazione istologica

Esperienza del chirurgo

Età giovane del paziente

Periodo immediatamente post-op:

Cortisolemia: 5 mcg/dL  
ACTH range: 0-30 pg/ml  
Cortisolo notturno: 2 mcg/dL  
17OHCS range: 2 – 7 mg/24h

Durata terapia sostitutiva: 9 mesi

Nel 1981 diagnosi di malattia di Cushing

Nel dicembre 1981 adenomectomia ipofisaria con remissione di malattia

Nel 1987 recidiva di ipercortisolismo

**Table 1** Main characteristics and outcomes of previous, single-surgeon studies on remission and recurrence rates after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. All studies included 50 or more patients and were published since 2000.

<b>Study</b>	<b>Year</b>	<b>Number of patients</b>	<b>Follow-up (in months)</b>	<b>Overall remission rate (% patients)</b>	<b>Recurrence rate (% patients)</b>	<b>Time to relapse (mean/median in months)</b>
(22)	2001	61	88	79	15	76
(36)	2001	300	NA	70	15	NA
(32)	2002	89	92	69	11	36
(20)	2002	53	72	77	5	25
(37)	2003	174	60	82	14	28
(38)	2003	147	61	98	6	44
(39)	2003	78	86	72	9	84
(17)	2004	289	133	82	9	59
(40)	2006	100	19	75	5	NA
(41)	2007	103	72	85	7	44
(14)	2008	215	45	86	17	39
(5)	2008	426	72	69	15	73
(42)	2008	167	40	80	13	50
(6)	2009	261	84	92	2	56
(7)	2010	620	NA	71	13	66
(31)	2011	331	132	89	12	38
(34)	2012	80	55	72	11	25
(43)	2013	131	184	68	24	63
(2)	2013	346	76	89	21	70
This study	2013	120	79	71	34	54

# Diagnosi di malattia di Cushing



Chirurgia ipofisaria transfenoidale



remissione



follow up per recidiva



malattia recidiva o persistente



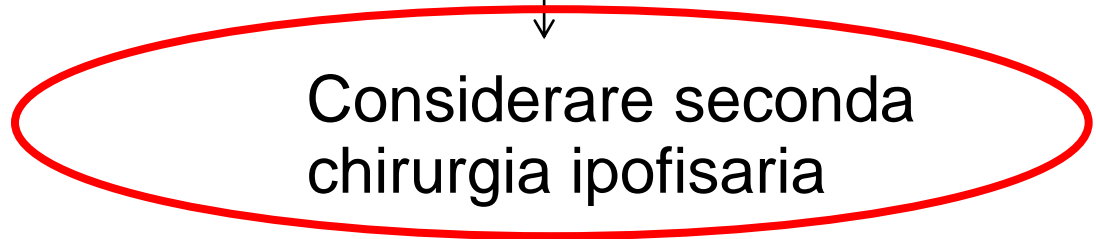
radioterapia  
radiochirurgia



terapia medica "ponte"



surrenectomia



Considerare seconda  
chirurgia ipofisaria

persistenza o recidiva

Nel 1981 diagnosi di malattia di Cushing

Nel dicembre 1981 adenomectomia ipofisaria con remissione di malattia

Nel 1987 recidiva di ipercortisolismo

Cateterismo seni petrosi inferiori suggestivo per adenoma a destra  
RMN negativa

Nel maggio 1990 reintervento NCH con rimozione di tessuto sospetto a destra

Persistenza di ipercortisolismo, comparsa di ipotiroidismo e ipogonadismo

Da luglio 1990 terapia medica con ketoconazolo

# Diagnosi di malattia di Cushing



Chirurgia ipofisaria transfenoidale



remissione



follow up per recidiva



malattia recidiva o persistente



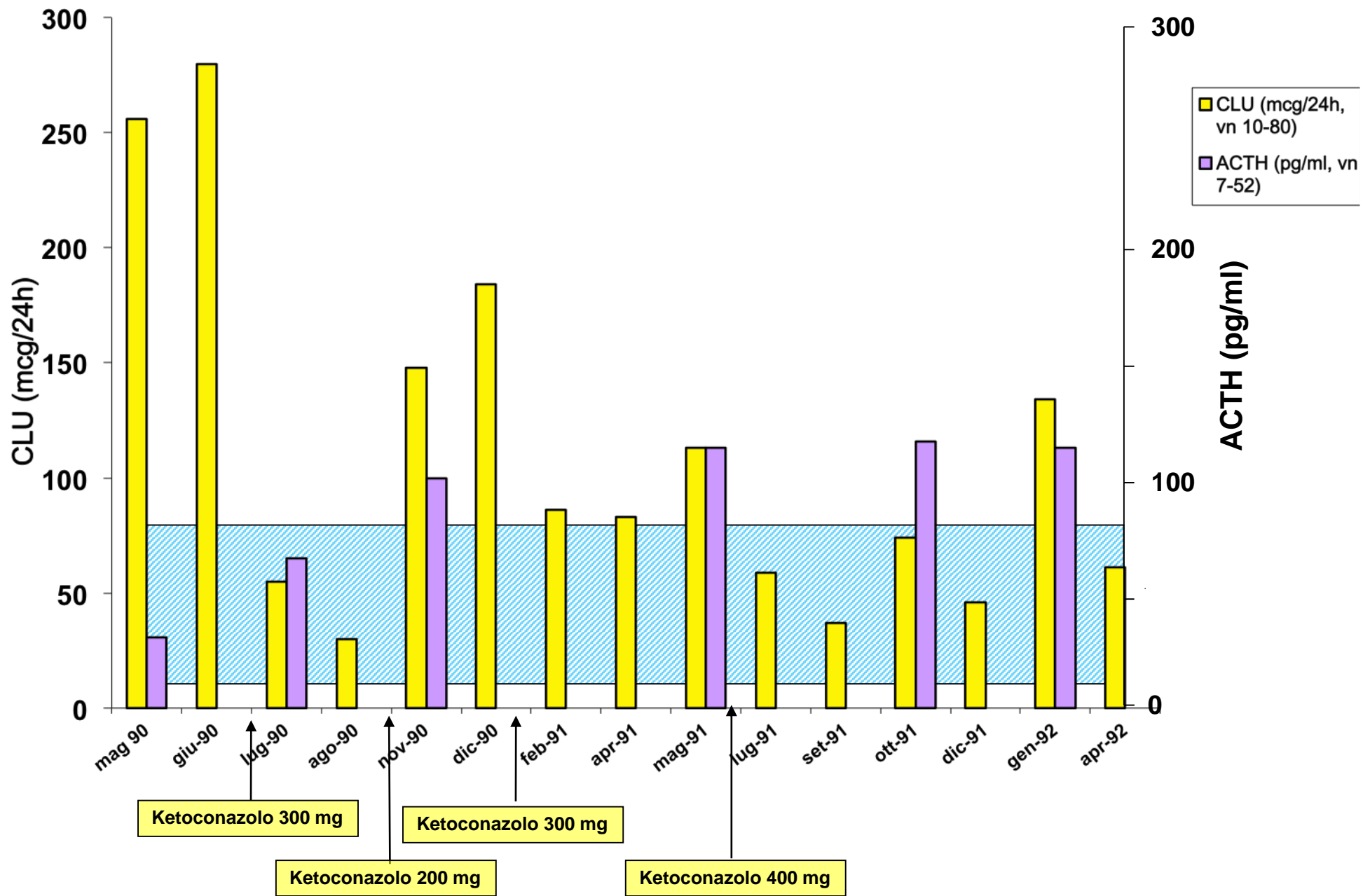
radioterapia  
radiochirurgia



terapia medica "ponte"



surrenectomia





Nel 1981 diagnosi di malattia di Cushing

Nel dicembre 1981 adenomectomia ipofisaria con remissione di malattia

Nel 1987 recidiva di ipercortisolismo

Tra settembre 1988 e febbraio 1990 terapia medica con ketoconazolo

Nel maggio 1990 reintervento NCH con rimozione di tessuto sospetto a destro

Persistenza di ipercortisolismo, comparsa di ipotiroidismo e ipogonadismo

Da luglio 1990 terapia medica con ketoconazolo

Nel giugno 1992 radiochirurgia su residuo/recidiva a destra con interessamento del seno cavernoso omolaterale

# Radioterapia convenzionale

## Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review

Robert M. Starke<sup>a,\*</sup>, Brian J. Williams<sup>a,\*</sup>, Mary Lee Vance<sup>b</sup> and Jason P. Sheehan<sup>a</sup>

*Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2010*

**Table 1 Fractionated radiation therapy used to treat Cushing's disease**

Authors (Year)	Number of patients	Mean or median follow-up (months)	Dose (Gy)	Endocrine remission rate (%)	Tumor control rate (%)	Endocrine criteria for remission
Howlett <i>et al.</i> * [45]	21	114	45	57	100	Normal daily cortisol and DST
Littley <i>et al.</i> [46]	24	94.8	20	46	–	NR
Murayama <i>et al.</i> * [48]	20	90.52	54	55	100	Cortisol and DST
Tsang <i>et al.</i> [50]	29	87.6	45	56	96	NR
Estrada <i>et al.</i> [44*]	30	42	50	83	100	Normal urinary cortisol and DST
Storr <i>et al.</i> [49]	7	82.8	45	100	100	Postoperative serum cortisol, <50 nmol/l
Minniti <i>et al.</i> [47]	40	108	45	84	93	Normal serum cortisol, 24 UFC and DST

DST, Dexamethasone suppression test; NR, not reported; UFC, urine-free cortisol.

\* Radiation therapy as primary modality of treatment without surgery.

# Radiochirurgia

## Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review

Robert M. Starke<sup>a,\*</sup>, Brian J. Williams<sup>a,\*</sup>, Mary Lee Vance<sup>b</sup> and Jason P. Sheehan<sup>a</sup>

*Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2010*

**Table 2 Stereotactic radiosurgery used to treat Cushing's disease**

Authors	Radiosurgery unit	Number of patients	Mean or median follow-up (months)	Maximal dose (Gy)	Margin dose (Gy)	Endocrine remission rate (%)	Tumor control rate (%)	Endocrine criteria for remission
Ganz <i>et al.</i> [16]	GK	4	18	58	25	50	100	am UC<650 nmol/24h and pm UC less than 250 nmol/24 h
Martinez <i>et al.</i> [25]	GK	3	36	40	24	100	100	ACTH<10 µg/l; UFC<650 nmol/24 h
Lim <i>et al.</i> [24]	GK	4	26	48	25	25	66	NR
Mitsumori <i>et al.</i> [26]	LINAC	5	47	19	15	40	91	NR
Morange-Ramos <i>et al.</i> [28]	GK	6	20	NR	28	67	-	UFC<90 µg/24 h; normal ACTH and cortisol
Witt <i>et al.</i> [35]	GK	25	32	38	19	28	94	Normal 24 h UFC
Yoon <i>et al.</i> [36]	LINAC	1	49	21	17	-	-	NR
Hayashi <i>et al.</i> [17]	GK	10	16	NR	24	10	92	NR
Inoue <i>et al.</i> [19]	GK	3	>24	43	20	100	100	NR
Lim <i>et al.</i> [24]	GK	8	27	55	29	62	-	UFC<100 µg/24 h
Laws and Vance [7]	GK	50	NR	NR	-	58	-	Normal 24 h UFC
Mokry <i>et al.</i> [27]	GK	5	56	35	17	33	98	NR
Izawa <i>et al.</i> [20]	GK	12	28	NR	22	17	83	NR
Sheehan <i>et al.</i> [33]	GK	43	44	47	20	63	100	Normal 24 h UFC
Shin <i>et al.</i> [34]	GK	7	88	NR	32	50	100	UFC< 90 µg/24 h
Hoybye <i>et al.</i> [18*]	GK	18	204	60-240	-	83	-	Normal 24 h UFC
Feigl <i>et al.</i> [15]	GK	4	55	NR	15	-	94	NR
Kobayashi <i>et al.</i> [22]	GK	20	64	49	29	35	100	ACTH<50 pg/ml; cortisol<10 µg/dl
Pollock <i>et al.</i> [31]	GK	9	42	40	20	78	100	UFC<90 µg/24 h
Wong <i>et al.</i> [43]	LINAC	5	38	16-20	14.8-19.2	80	-	Normal UC and DST
Petrovich <i>et al.</i> [37]	GK	4	41	30	15	50	50	Normal serum cortisol, ACTH, and 24-h UF cortisol
Choi <i>et al.</i> [39]	GK	5	42.5	54.1	28.5	56	97	UFC<90 µg/24 h
Devin <i>et al.</i> [41]	LINAC	35	42	33.7	14.7	49	91	Normal cortisol
Colin <i>et al.</i> [40]	LINAC	12	80	50.4	-	100	98	Baseline and dynamic measurement (unspecified)
Kajiwara <i>et al.</i> [42]	CK	2	35.3	NR	17.5	50	95	Normal ACTH and cortisol
Kong <i>et al.</i> [38]	GK	7	36.7	9-30 at 50% isodose	-	100	100	Normal cortisol levels, UFC, resolution of stigmata
Colin <i>et al.</i> [40]	GK	40	54.7	NR	29.5	43	-	Normal UFC and DST
Jagannathan <i>et al.</i> [21**]	GK	90	45	49	23	54	95	Normal 24 h UFC
Pollock <i>et al.</i> * [30]	GK	8	56	45	22.5	87	100	Normal 24 h UFC

DST, dexamethasone suppression test; NR, not reported; UC, urinary cortisol; UFC, urine-free cortisol.

\* Follow-up of a minimum of 5 years.

17-83%

50-100%

## Summary of the current literature regarding stereotactic radiation for Cush

Reference and year	Radiosurgery format	Patients (n)	Follow-up (months)	Tumour control rate (%)	Endocrine cure rate (%)	Endocrine improvement rate (%)
Wilson et al. 2013 (current study)	LINAC	36	66	83	5.6/22.2 (serum/UFC)	25/36.1 (serum/UFC)
Starke et al. 2010 <sup>16, †</sup>	GK <sup>‡</sup>	385	18-204	50-100	10-100	
Yoon et al. 1998 <sup>17</sup>	LINAC	1	-	-	-	-
Mitsumori et al. 1998 <sup>18</sup>	LINAC	5	36	100	40	-
Mitsumori et al. 1998 <sup>18</sup>	FSRT	2	36	-	50	-
Wong et al. 2003 <sup>19</sup>	LINAC	5	38	-	80	80
Devin et al. 2004 <sup>20</sup>	LINAC	35	42	91	49	-
Voges et al. 2006 <sup>21</sup>	LINAC	17	58.7	88.2	78.3	100
Wein et al. 2012 <sup>22</sup>	LINAC	17	23	100	59	65
Colin et al. 2002 <sup>23</sup>	FSRT	12	80	-	75	100
Kajiwara et al. 2005 <sup>27</sup>	Cyberknife <sup>5</sup>	3	44	100	33.3	100
Aghi et al. 2008 <sup>28</sup>	Proton beam	31	-	-	58	-

# Update On Radiation Therapy In Patients With Cushing's Disease

**Table 1** Outcome studies of patients who received radiation therapy for Cushing's disease (published in the past 12 months, 2013–2014)

First author and publication year	Journal	Technique	Number of patients	Follow up [median or mean interval in months (range)]	Tumor margin dose (Gy)	Tumor control (%)	Biochemical remission (%)
Sheehan et al. [6]	J Neurosurgery	GKS	96	48 (12–209.8)	22	98	70
Budyal et al. [7]	Pituitary	Conformal fractionated RT	20	37.5 (12–144)	45 (in 25 fractions)	95	75
Grant et al. [8]	World Neurosurgery	GKS	15	40.2 (12–96)	35	100	73
Wilson et al. [9]	Journal of Clinical Neuroscience	SRS (LINAC)	36 <sup>a</sup>	66 (0–183.6)	20	83	5.6 or 22.2 <sup>b</sup>
Watson et al. [10]	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics	Proton beam	74	52 (6–247.2)	20	98	54 <sup>c</sup>

# Radiochirurgia ( Gamma Knife o LINAC)

- Rate di controllo biochimico di malattia 70%
- Controllo della crescita tumorale 93-100%
- Intervallo alla remissione circa due anni
- Deficit aggiuntivi ormonali fino al 50%
- Descritte paralisi nervi cranici
- Non descritti eventi cerebrovascolari

Nel 1981 diagnosi di malattia di Cushing (pz di xx anni)

Nel dicembre 1981 adenomectomia ipofisaria con remissione di malattia

Nel 1987 recidiva di ipercortisolismo

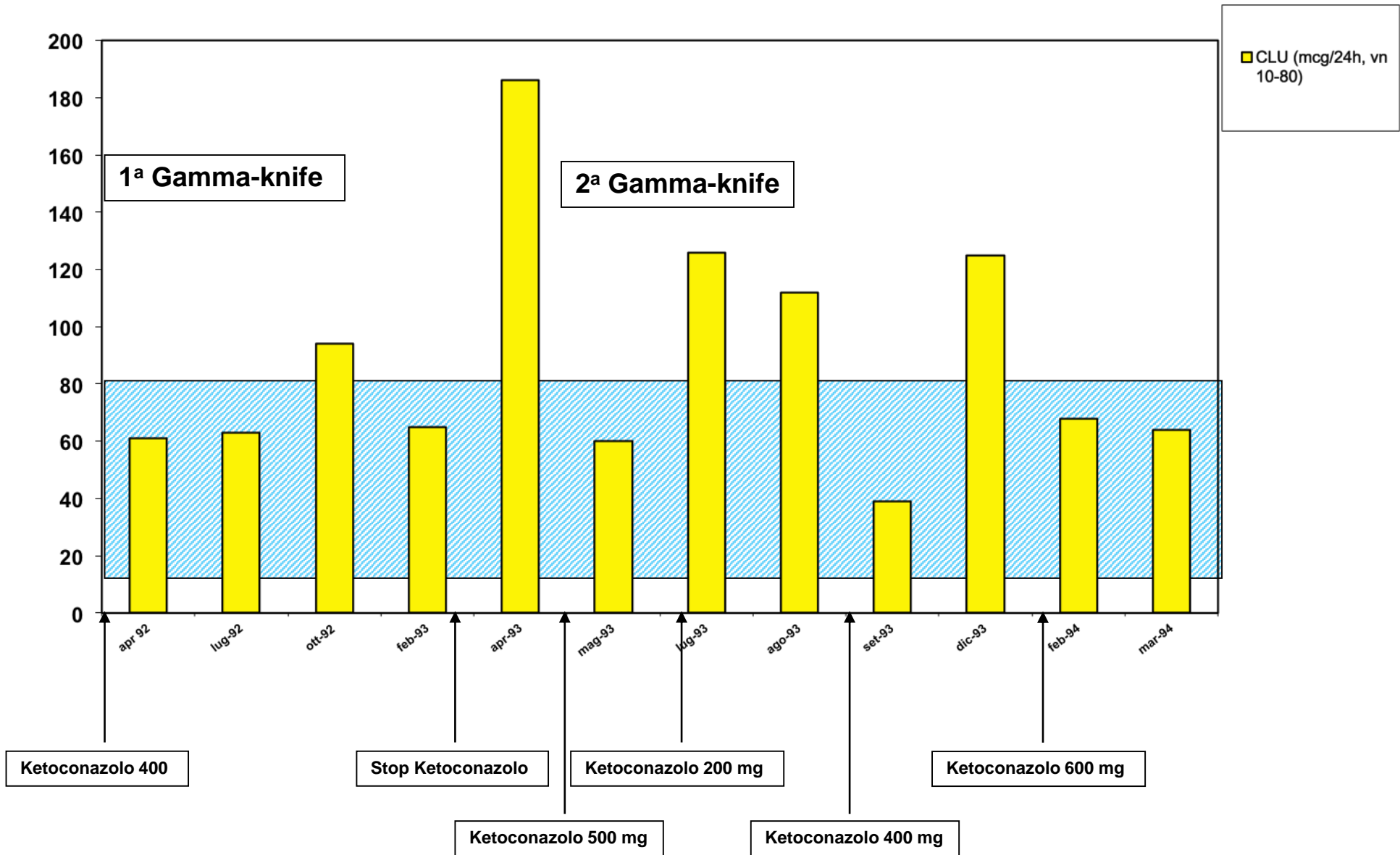
Tra settembre 1988 e febbraio 1990 terapia medica con ketoconazolo

Nel maggio 1990 reintervento NCH con rimozione di tessuto sospetto a destro

Persistenza di ipercortisolismo, comparsa di ipotiroidismo e ipogonadismo

Da luglio 1990 ripresa di terapia medica con ketoconazolo

Nel giugno 1992 radiochirurgia su residuo/recidiva a destra con interessamento del seno cavernoso omolaterale





Nel 1981 diagnosi di malattia di Cushing (pz di xx anni)

Nel dicembre 1981 adenomectomia ipofisaria con remissione di malattia

Nel 1987 recidiva di ipercortisolismo

Tra settembre 1988 e febbraio 1990 terapia medica con ketoconazolo

Nel maggio 1990 reintervento NCH con rimozione di tessuto sospetto a destro

Persistenza di ipercortisolismo, comparsa di ipotiroidismo e ipogonadismo

Da luglio 1990 ripresa di terapia medica con ketoconazolo

Nel giugno 1992 radiochirurgia su residuo/recidiva a destra con interessamento del seno cavernoso omolaterale

Nel giugno 1993 seconda sessione di radiochirurgia

Nell'aprile 1994 surrenalectomia bilaterale

# SURRENECTOMIA BILATERALE

*Nella malattia di Cushing:*

dopo fallimento di ogni  
altra forma di terapia

*Nella sindrome di Cushing:*

Nella iperplasia macro  
micronodulare bilaterale

Nella sindrome ectopica

Nelle forme di ipercortisolismo estremamente severo,  
Con complicanze minacciose per la sopravvivenza,  
come provvedimento di emergenza

# Outcome of Bilateral Adrenalectomy in Cushing's syndrome: A systematic review

37 studi, 1320 pazienti di cui 83% affetti da m di Cushing, 13% da s ectopica e 5% da iperplasia surrenalica

Mortalità chirurgica 3% (< 1% nella m di cushing) (23 studi, 739 pz)

Mortalità (23 studi, 690 pz) 17 % (0 - 88) a 41 mesi (14 – 294)

46 % dei pazienti deceduti entro il primo anno dalla chirurgia

Remissione dei sintomi da ipercortisolismo nella maggioranza dei pz (7 studi, 195 pz)

Numero di crisi surrenaliche per 100 anni-paziente 9.3 (6 studi, 203 pz)

Insorgenza di s Nelson in 21 % (0 - 47) (24 studi, 768 pz)

# La storia di Fabiola

Nel 1979, a 25 anni, diagnosi di malattia di Cushing

Cortisolo range: 15 – 19 mcg/dL

ACTH range: 60 – 78 pg/ml

Cortisolo notturno: 14 mcg/dL

17OHCS range: 13 – 20 mg/24h

## Imaging

Ripetute TAC negative

Stratigrafia sellare → ampliamento metà destra del cavo

RX cranio → sottoslivellamento pavimento a destra

Dicembre 1980:

Intervento di adenomectomia selettiva microscopica (presenza di adenoma alla istologia)

remissione di malattia (per 14 mesi in terapia sostitutiva Steroidea)

Nel 1979, a 26 anni, diagnosi di malattia di Cushing

Nel dicembre 1980 adenomectomia ipofisaria, dimostrazione istologica dell'adenoma, con remissione di malattia (per 14 mesi in terapia sostitutiva steroidea)

Nel 1983 recidiva di ipercortisolismo

Nel gennaio 1984 reintervento NCH con rimozione di tessuto adenomatoso paramediano destro. Iposurrenalismo fino a giugno 1988. Comparsa di ipotiroidismo e ipogonadismo

Nel 1989 recidiva di ipercortisolismo. Sottoposta a Rx-terapia convenzionale

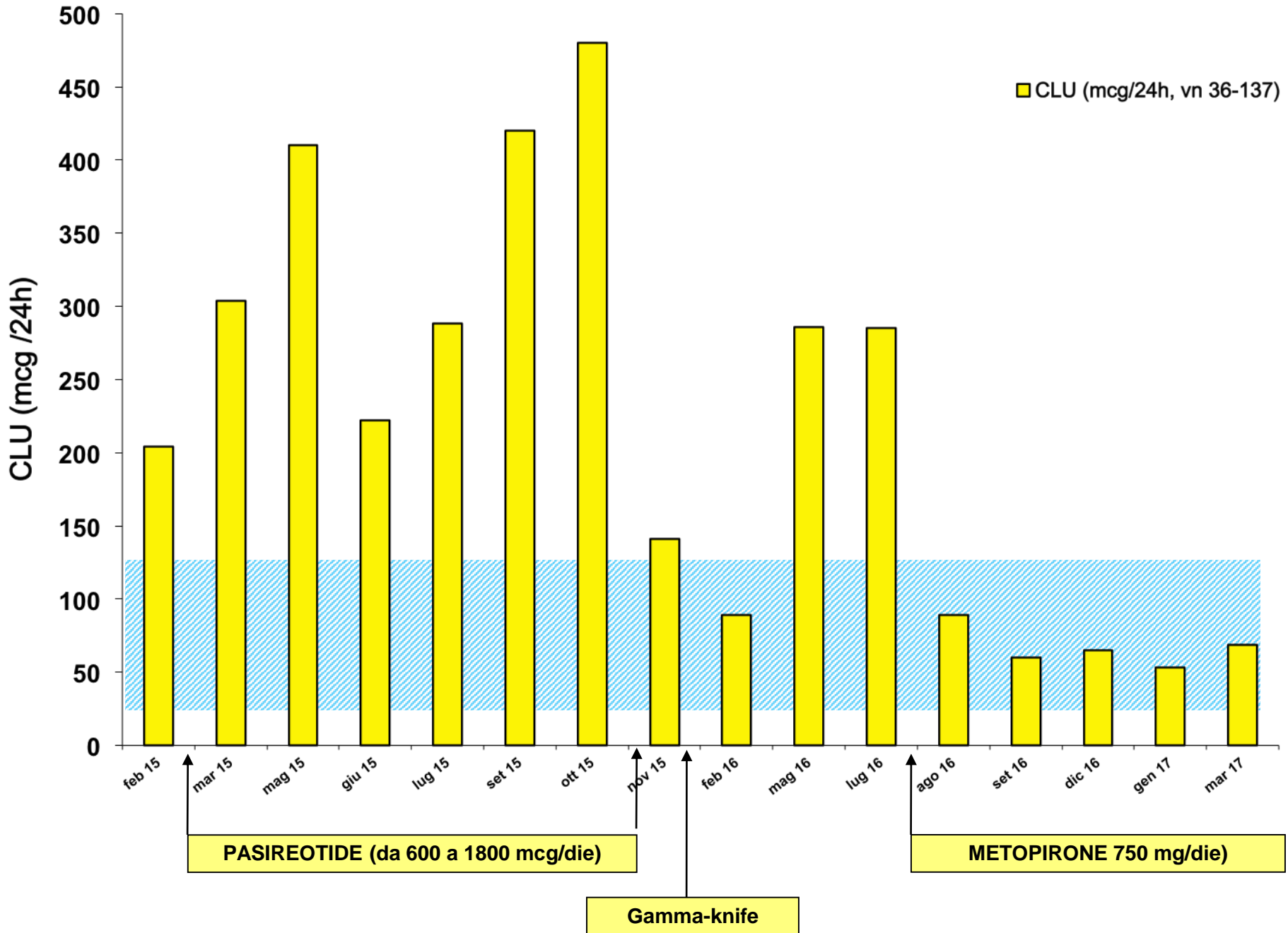
Nel 2011 recidiva di ipercortisolismo con evidenza neuroradiologica di tessuto patologico nella metà sinistra dell'ipofisi con invasione seno cavernoso sinistro

Nel settembre 2011 terzo intervento NCH con miglioramento clinico, ma non guarigione

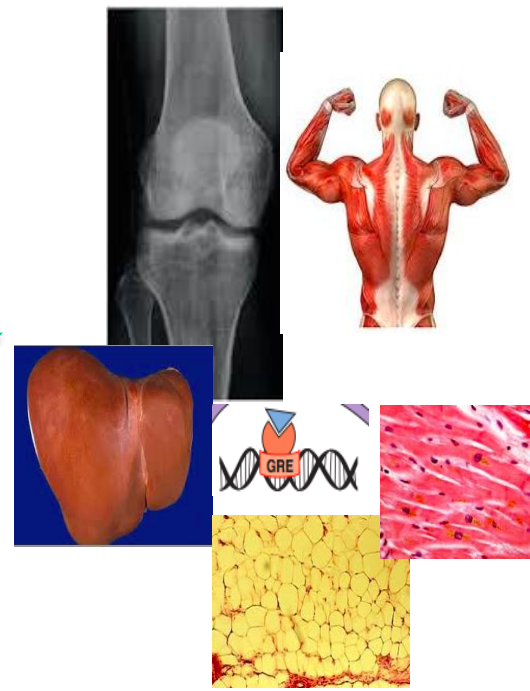
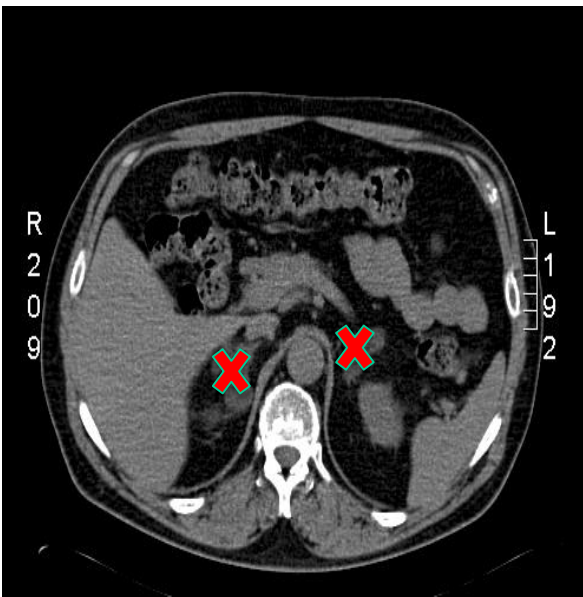
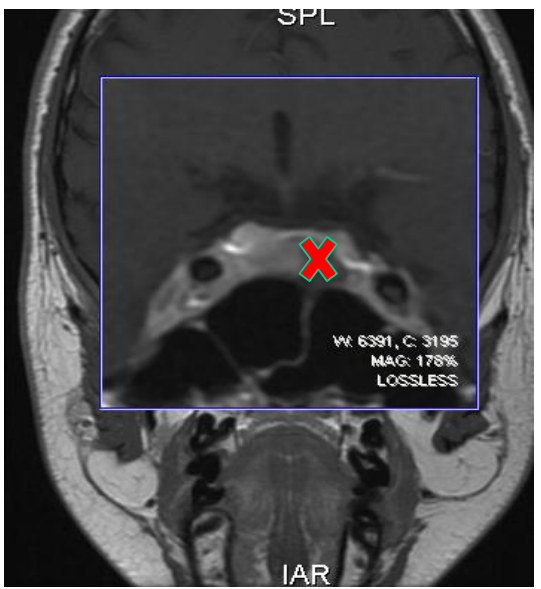
Nel dicembre 2011 radiochirurgia con gamma-Knife su residuo intracavernoso sinistro con successiva progressiva normalizzazione di CLU e ACTH e riduzione del residuo adenomatoso che successivamente appare cistico

Nel 2014 recidiva di ipercortisolismo. Evidenza neuroradiologica di impregnazione contrastografica a destra, sospetta ricrescita adenoma a destra





# Targets per il trattamento medico dell'ipercortisolismo

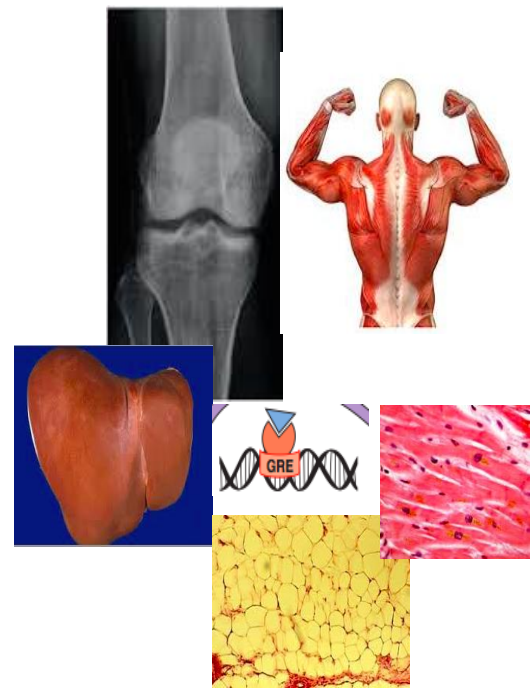
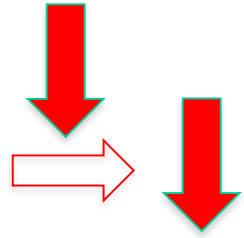
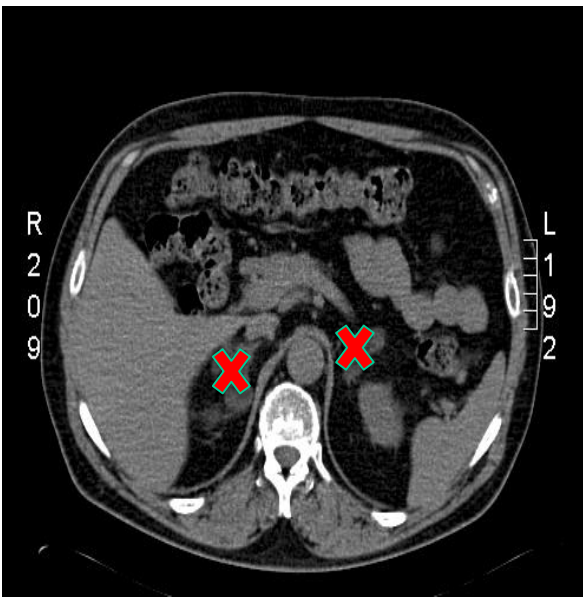
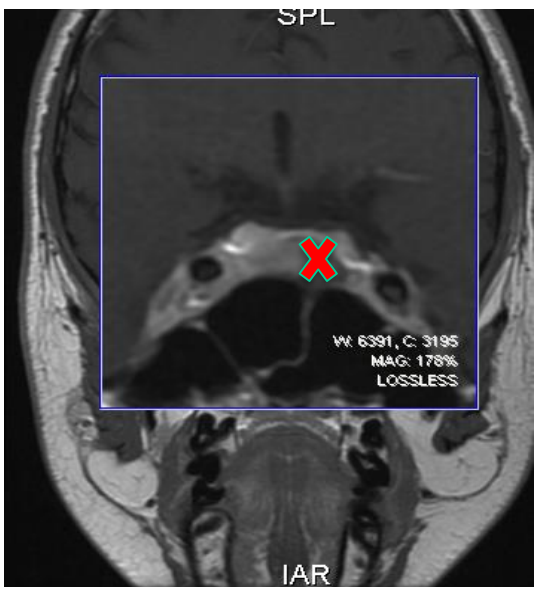


**Cabergolina**  
**Pasireotide**  
*Ac. Retinoico*  
*EGFR tyrosine kinase*  
*Inhibitor Gefitinib*  
*Cyclin-dependent kinase Inhibitor*  
 R-Roscovitine(CYC202)

**Metirapone**  
**Ketoconazolo**  
**levoketoconazolo**  
**osilodrostat**  
**Mitotano**

**Antagonista recettore**  
**dei glicocorticoidi**  
**Mifepristone**

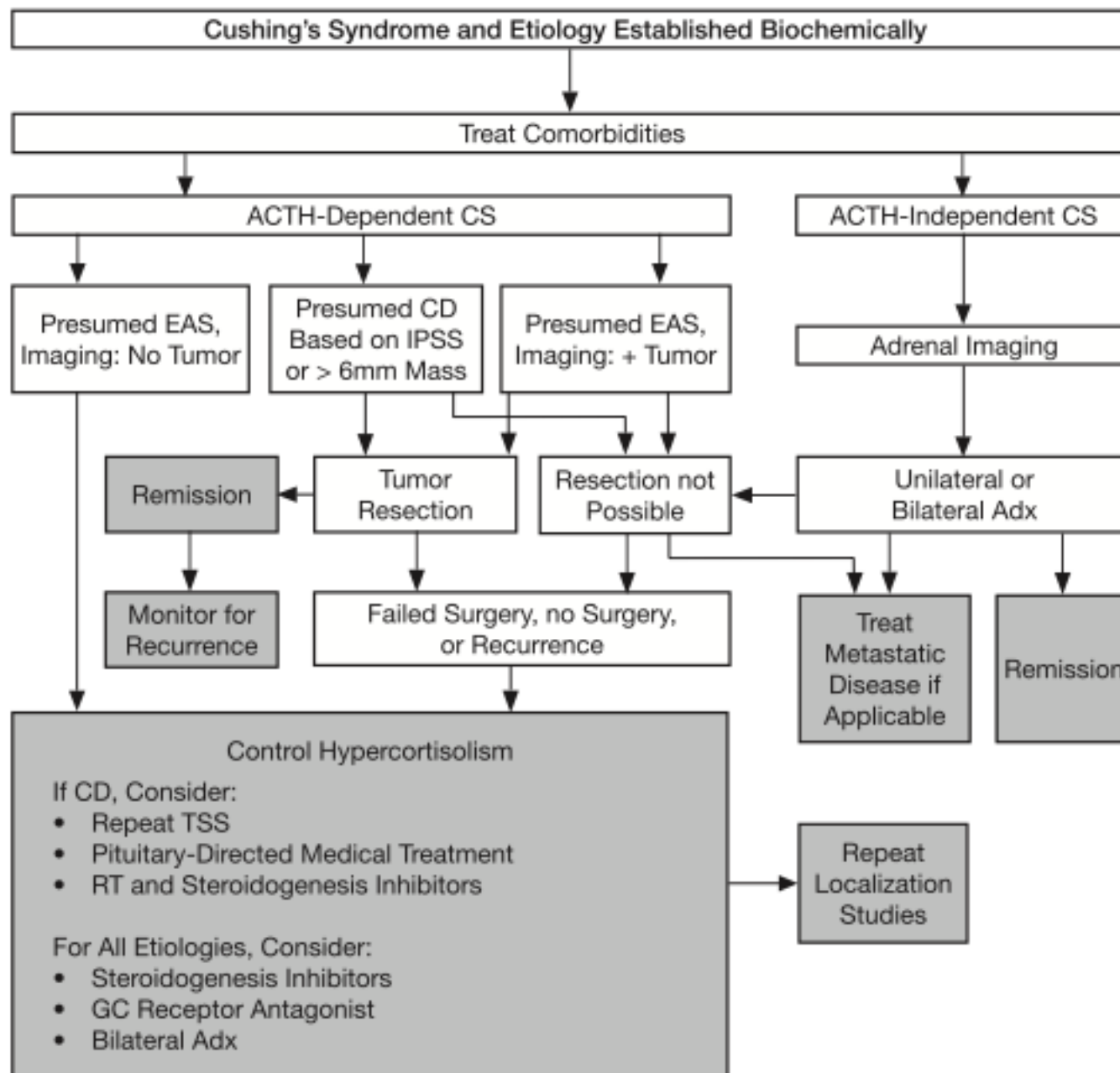
# Targets per il trattamento medico dell'ipercortisolismo



**Cabergolina**  
**Pasireotide**  
*Ac. Retinoico*  
*EGFR tyrosine kinase*  
*Inhibitor Gefitinib*  
*Cyclin-dependent kinase Inhibitor*  
 R-Roscovitine(CYC202)

**Metirapone**  
**Ketoconazolo**  
**levoketoconazolo**  
**osilodrostat**  
**Mitotano**

**Antagonista recettore**  
**dei glicocorticoidi**  
**Mifepristone**



# Main studies reporting the outcomes of patients with severe Cushing's syndrome and their corresponding medical treatment

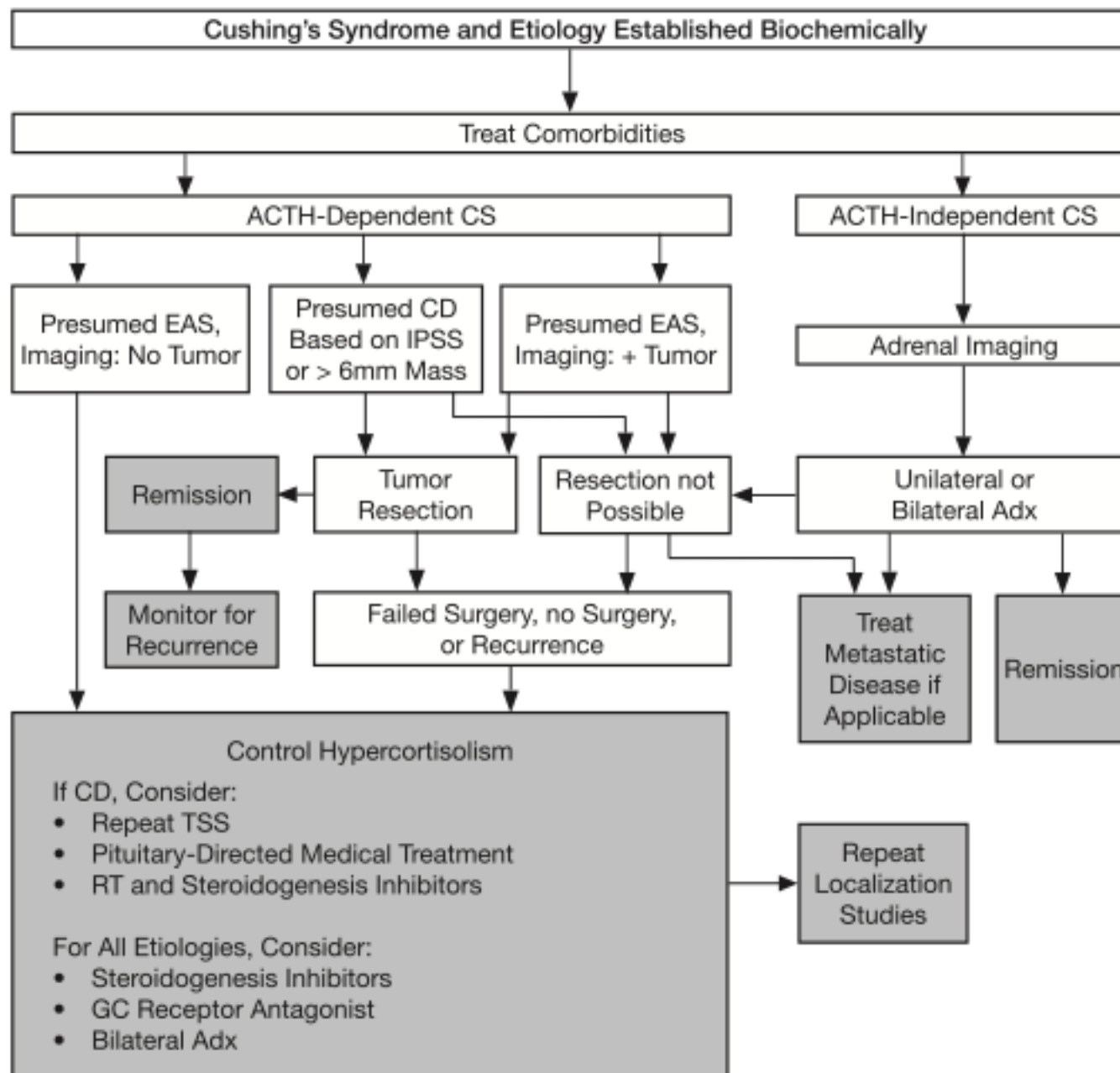
References	Patients	Treatment	Theoretical onset of action	Dose	Short-term antiseecretory efficacy	Adrenal insufficiency	Short-term side effects
Corcuff <i>et al.</i> (2015)	14 EAS	Ke+Me	2–7 days	400–1200 mg/day (Ke)+ 0.5–4 g/day (Me)	73% normal UFC	14%	Nausea and vomiting Hypokalaemia Increased liver enzymes
Kamenicky <i>et al.</i> (2011)	7 EAS 3 CD	Ke+Me+Mi	1–3 days	400–1200 mg/day (Ke)+ 3–4.5 g/day (Me)+ 3.5 g/day (Mi)	63% normal UFC	36%	Nausea and vomiting Hypokalaemia Increased liver enzymes
Castinetti <i>et al.</i> (2009)	8 ACTH dependent	Mifepristone	48 h	400–2000 mg/day	Improvement of clinical signs in all the patients, no biological follow-up available	14% (no biological evidence available)	Hypertension Hypokalaemia
*Preda <i>et al.</i> (2012)	12 case reports	Etomidate	12–24 h	0.03–0.3 mg/kg per h	83% normal UFC	Depending on the dose/sedation level	Haemolysis, thrombophlebitis, pain at the injection site, nephrotoxicity

## **6.4 Medical treatment**

- 6.4 We recommend steroidogenesis inhibitors under the following conditions: as second-line treatment after TSS in patients with CD, either with or without RT/ra- diosurgery; as primary treatment of EAS in patients with occult or metastatic EAS; and as adjunctive treatment to reduce cortisol levels in adrenocortical carcinoma (ACC). (1 **OOOO**)
- 6.4a We suggest pituitary-directed medical treatments in patients with CD who are not surgical candidates or who have persistent disease after TSS. (2**OOOO**)
- 6.4b We suggest administering a glucocorticoid antagonist in patients with diabetes or glucose intolerance who are not surgical candidates or who have persistent disease after TSS. (2**OOOO**)
- 6.4c We suggest targeted therapies to treat ectopic ACTH syndrome. (2**OOOO**)

## **8. Special populations/considerations**

- 8.1 We recommend urgent treatment (within 24 –72 h) of hypercortisolism if life-threatening complications of CS such as infection, pulmonary thromboembolism, cardiovascular complications, and acute psychosis are present. (1**OOOO**). The associated disorder(s) should be addressed as well (eg, anticoagulation, antibiotics).





## **6.4 Medical treatment**

6.4 We recommend steroidogenesis inhibitors under the following conditions: as second-line treatment after TSS in patients with CD, either with or without RT/ra- diosurgery; as primary treatment of EAS in patients with occult or metastatic EAS; and as adjunctive treatment to reduce cortisol levels in adrenocortical carcinoma (ACC). (1 **0000**)

6.4a We suggest pituitary-directed medical treatments in patients with CD who are not surgical candidates or who have persistent disease after TSS. (2**0000**)

6.4b We suggest administering a glucocorticoid antagonist in patients with diabetes or glucose intolerance who are not surgical candidates or who have persistent disease after TSS. (2**0000**)

6.4c We suggest targeted therapies to treat ectopic ACTH syndrome. (2**0000**)

## **8. Special populations/considerations**

8.1 We recommend urgent treatment (within 24 –72 h) of hypercortisolism if life-threatening complications of CS such as infection, pulmonary thromboembolism, cardiovascular complications, and acute psychosis are present. (1**0000**). The associated disorder(s) should be addressed as well (eg, anticoagulation, antibiotics).



problemi aperti .....

efficacia a lungo termine (max 10 anni  
per i “vecchi” farmaci)

fenomeni di escape?

con quali parametri monitorare ed a quali  
valori tendere?

fino a quando utilizzarla? (ripresa di  
ipercortisolismo alla sospensione)

*Grazie per l'attenzione!*

