

KETOCONAZOLE THERAPY: AN EFFICACIOUS ALTERNATIVE TO ACHIEVE EUCORTISOLISM IN PATIENTS WITH CUSHING'S SYNDROME*

DANIEL MONCET, DANIEL J. MORANDO, FABIAN PITOIA, SILVIA B. KATZ,
MARIA A. ROSSI, OSCAR D. BRUNO

*División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

Abstract Cushing's syndrome (CS) is a serious condition requiring drug management in diverse clinical settings. Fifty four patients (44 females, 10 males) with CS, aged 14-63, received ketoconazole (KTZ) prior to surgery (n= 27), as complementary therapy after surgery and/or radiotherapy (n= 16), or as primary treatment (n= 11). It was given at a 600 (500 - 600) mg/day (median - CI95) maintenance dose for periods ranging from 15 days to 13 years. Clinical signs, hepatic enzymes and urinary free cortisol (UFC) were evaluated before and during KTZ treatment. UFC normalised or decreased to subnormal values in 85% of the patients, in 5 to 150 days after starting treatment; although failing to normalise, UFC decreased to 12-48% of pre-treatment values in the remaining patients. Clinical signs improved throughout. Side effects were adrenal insufficiency (18.5%), reversible hepatic toxicity (11%), allergic skin rash (5.5%) and gastric intolerance (3.7%); in 11% of patients, an "escape phenomenon" was observed. Twenty-four out of the total (44.4%) were treated for prolonged periods, from one up to 13 years. In conclusion, this study confirms that KTZ is an effective and generally well tolerated treatment for CS particularly: a) shortly before surgery, b) because of persistent hypercortisolism after surgery or awaiting the results of radiotherapy, c) as a reasonable option in patients with CS of unknown aetiology and, d) as long-term therapy in any case of unsolved hypercortisolism after failure of current treatments.

Key words: Cushing's syndrome therapy, hypercortisolism, ketoconazole, urinary free cortisol

Resumen *Tratamiento con ketoconazol. Una alternativa eficaz para lograr el eucortisolismo en pacientes con síndrome de Cushing.* El síndrome de Cushing (SC) es un trastorno grave que requiere frecuentemente tratamiento medicamentoso. Cincuenta y cuatro pacientes (44 mujeres, 10 varones) de 14-63 años de edad con SC, recibieron ketoconazol (KTZ) previo a cirugía (n=27), como complemento luego de cirugía y/o radioterapia (n=16), o como tratamiento primario (n=11). La dosis de mantenimiento fue de 600 (500 - 600) mg/día (mediana-IC95) durante 15 días a 13 años. Los signos clínicos, hepatograma y cortisol libre urinario (CLU) fueron evaluados antes y durante tratamiento con KNZ. El CLU cayó a valores normales o subnormales en 85% de los pacientes, 5 a 150 días luego de iniciar el tratamiento; aún sin normalizar, el CLU disminuyó a 12-48% de los valores pre-tratamiento en el resto de los pacientes acompañándose de mejoría de los signos clínicos. Los efectos colaterales fueron: insuficiencia adrenal (18.5%), toxicidad hepática reversible (11%), "rash" cutáneo (5.5%) e intolerancia gástrica (3.7%); en 11% de los pacientes se observó un fenómeno de "escape". Veinticuatro pacientes (44.4%) fueron tratados por períodos prolongados, de uno a trece años. Este estudio confirma que el KTZ constituye un tratamiento eficaz y generalmente bien tolerado del SC, en particular: a) como preparación para cirugía b) en casos de hipercortisolismo residual luego de cirugía o en espera de resultados de radioterapia, c) como una alternativa razonable en pacientes con SC de origen desconocido y, d) como tratamiento crónico en casos de hipercortisolismo no resuelto luego de fracaso de las terapéuticas habituales.

Palabras clave: síndrome de Cushing, hipercortisolismo, ketoconazol, cortisol libre urinario

Received: 13-III-2006

Accepted: 14-IX-2006

*Presented in part at The Endocrine Society 82nd Annual Meeting, Toronto, Canada, 24-26/6/2000.

Postal address: Dr. Oscar D. Bruno, División Endocrinología, Hospital de Clínicas, UBA, Avenida Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4805-0631

e-mail: divendhcli@intramed.net