

# Ipofisectomia transfenoidale in un cane con ipercortisolismo e sintomi neurologici secondari a macroadenoma ipofisario

## RIASSUNTO

Un cane Galgo Spagnolo femmina di 8 anni affetto da sindrome di Cushing, trattato inizialmente con trilostano, è stato presentato per l'insorgenza di sintomi neurologici prosencefalici. La risonanza magnetica ha permesso la visualizzazione di un macroadenoma ipofisario di notevoli dimensioni. Il soggetto è stato sottoposto ad un intervento di ipofisectomia transfenoidale che ha permesso di controllare la sintomatologia neurologica. Il ripresentarsi dei segni clinici e la risonanza magnetica di controllo, eseguita a due mesi dall'intervento, hanno evidenziato la presenza di parte della neoplasia. Il cane è stato pertanto sottoposto ad un secondo intervento di ipofisectomia. Una successiva risonanza magnetica ha permesso di evidenziare l'asportazione in toto della massa con conseguente risoluzione della sintomatologia neurologica e della disendocrinia. Questo case report supporta il fatto che macroadenomi di notevoli dimensioni, che determinano sintomatologia neurologica, possano essere trattati chirurgicamente con successo. In caso di necessità, un secondo intervento chirurgico può risultare fattibile ed efficace.

**Luciano Pisoni\***, DVM, PhD

**Sara Del Magno\***, DVM

**Donatella Lotti<sup>o</sup>**, DVM, PhD

**Luciana Mandrioli\***, DVM, PhD

**Laura Zagnoli\***, DVM

**Francesca Bresciani\***, DVM

**Sara Corradini\***, DVM

**Elena Cloriti\***, DVM

**Monika Jöchler\***, Prof, DVM, PhD

**Filippo Cinti\***, DVM

**Federico Fracassi\***, DVM, PhD, Dilp. ECVIM-CA

\*Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie,

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

<sup>o</sup>Centro di referenza in Neurologia,

Neurodiagnostica e Neurochirurgia, Cambiano, Torino

## INTRODUZIONE

La Sindrome di Cushing o ipercortisolismo è caratterizzata dagli aspetti clinici e laboratoristici conseguenti all'esposizione cronica e patologica ad eccessivi livelli ematici di glucocorticoidi<sup>1</sup>.

Nell'80-85% dei casi l'ipercortisolismo spontaneo è il risultato dell'aumento di secrezione di ormone adrenocorticotropo (ACTH) ad opera di una neoplasia ipofisaria, pertanto si presenta nella forma ipofisi-dipendente (PDH, Pituitary Dependent Hypercortisolism), ne consegue un'iperstimolazione surrenalica con aumento della secrezione di glucocorticoidi. Nella maggior parte degli altri casi la patologia è invece ACTH-indipendente ed è solitamente dovuta a un'ipersecrezione da parte di una neoplasia cortico-surrenalica.

Le lesioni ipofisarie secernenti ACTH possono essere piccoli nidi di cellule corticotrope iperplastiche o neoplasie estese che originano dalla *pars distalis* (PD) o dalla *pars intermedia* (PI) dell'ipofisi<sup>1</sup>.

Sulla base delle dimensioni, gli adenomi ipofisari vengono classificati come microadenomi o macroadenomi, questi ultimi sono caratterizzati da un aumento delle dimensioni dell'ipofisi. Nonostante in letteratura siano stati proposti dei valori di *cut-off* per differenziare i micro dai macroadenomi, questi non sono universalmente accettati e alcuni autori preferiscono parlare di ipofisi normale o aumentata di dimensioni<sup>2,3</sup>. Kooistra<sup>4</sup> ha proposto di suddividerli in micro e macroadenomi sulla base del rapporto fra l'altezza dell'ipofisi e l'area cerebrale (P/B ratio). Queste misurazioni vanno eseguite in una immagine di tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) in sezione trasversale in cui l'ipofisi presenti la massima altezza. Nel caso in cui il P/B ratio risulti al di sotto o al di sopra di 0,31<sup>4,5</sup> vengono definiti rispettivamente micro e macroadenomi. Circa il 10-20% dei soggetti affetti da PDH presenta macroadenomi di dimensioni tali da determinare segni neurologici, quali alterazione dello stato mentale, atassia, tetraparesi, compulsione, alterazioni del comportamento, ni-stagmo, cecità, crisi convulsive e coma<sup>6</sup>.

In presenza di un macroadenoma con sintomatologia neurologica, le sole opzioni terapeutiche utili ad eliminare l'effetto compressivo sul sistema nervoso centrale sono il trattamento chirurgico o la radioterapia. L'ipofisectomia transfenoidale nel cane è una terapia efficace in caso di adenoma ipofisario; tuttavia richiede la disponibilità di un chirurgo esperto e di un centro specializzato. In tale tipo di chirurgia le complicazioni e la mortalità aumentano all'aumentare delle dimensioni della massa neoplastica<sup>3</sup>. Nel caso di neoplasie estremamente voluminose l'obiettivo della chirurgia è la riduzione dell'effetto massa, grazie alla rimozione di quanto più possibile tessuto tumorale; in tali casi il tratta-

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 29/06/2012 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 15/11/2012".

mento chirurgico non è solitamente risolutivo per lo stato di ipercortisolismo e può rendersi necessario l'abbinamento di una terapia medica.

Nel presente lavoro riportiamo il trattamento chirurgico e il follow-up di un cane con PDH e segni neurologici, dovuti ad un macroadenoma ipofisario di notevoli dimensioni.

### DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Un cane femmina di razza Galgo Spagnolo di 8 anni affetto da sindrome di Cushing è stato riferito presso il Centro di Referenza di Neurologia di Cambiano. Cinque mesi prima, sulla base della sintomatologia clinica, di un profilo emato-biochimico, di un'ecografia addominale e di un test di stimolazione con ACTH (cortisolo basale 6,0 µg/dl e post-stimolazione 44,5 µg/dl), era stata effettuata una diagnosi di PDH. Il soggetto era stato sottoposto a terapia con trilostano (Vetoryl®) (2 mg/kg BID OS) e monitorato attraverso controlli clinici e test di stimolazione con ACTH. Il cane aveva inizialmente risposto positivamente alla terapia e ad un controllo effettuato a 3 mesi dalla diagnosi indicava un efficace controllo della patologia (cortisolo basale 0,9 µg/dl e cortisolo post stimolazione con ACTH 3,3 µg/dl), tranne che per il permanere della poliuria e polidipsia, motivo per il quale era stata introdotta la somministrazione di desmopressina (una goccia nel sacco congiuntivale di un occhio BID) con lieve riduzione della sintomatologia.

Il soggetto è stato riferito poiché da circa un mese aveva iniziato a manifestare movimenti compul-

sivi, depressione del sensorio, ansietà prevalentemente notturna, episodi di disorientamento e calo del visus. Alla visita clinica si rilevava uno stato di nutrizione scadente, pelo opaco e rarefatto, con aree alopeciche che interessavano tronco e coda (Fig. 1). All'esame neurologico le alterazioni presenti consistevano in ritardo di risposta al gesto di minaccia e ritardo del riflesso pupillare diretto e consensuale bilaterale con pupille di dimensioni normali. All'auscultazione cardiaca si percepiva un soffio sistolico (III/VI grado) con massima intensità a sinistra in corrispondenza della punta del cuore. Sulla base dei dati anamnestici, clinici e della visita neurologica è stato possibile localizzare la lesione a livello prosencefalico, presupponendo un interessamento specifico delle strutture del diencefalo ventrale adiacenti al chiasma ottico, in virtù del ritardato riflesso pupillare e della diminuzione della capacità visiva. Le principali diagnosi differenziali includevano un macroadenoma ipofisario, altre neoplasie intracraniche o, causa meno probabile, encefalite.

Gli esami emato-biochimici non mettevano in evidenza alterazioni significative tranne linfopenia (550/mm<sup>3</sup> range 1000-4800/mm<sup>3</sup>), un lieve incremento dell'alanina-aminotransferasi (ALT) (78 U/L range 20-55 U/L) e della gamma glutamil-transferasi (GGT) (11,0 U/L range 0-5,8 U/L). Sono stati riscontrati ridotti livelli di tiroxina libera (fT<sub>4</sub>) pari a 8,9 pmol/L (16,0-31,8 pmol/L) associati a normoconcentrazione di ormone tireostimolante (TSH) (0,16 ng/ml range 0,03-0,40 ng/ml). La Risonanza Magnetica (RM) del cranio è stata condotta con magnete Vet-RM Esaote 0,2 Tesla, con sequenze SE pesate in T1 (TR 550, TE 18) e T2 (TR 4080, TE 80), Flair (TR 400, TE 90), pesate in SET1 sagittali, TSE T2 trasverse, e completata dopo la somministrazione endovenosa di contrasto paramagnetico (0,1 mmol/kg, Gadovist®, Bayer) con sequenze eseguite nei tre piani dello spazio e con sequenze Flair nel piano dorsale. L'esame ha messo in evidenza nella regione intra e soprasellare la presenza di una voluminosa lesione espansiva che si estendeva verso il talamo, prevalentemente di sinistra (Fig. 2A, 2B), di forma irregolarmente ovoidale, a margini regolari e di dimensioni approssimative di 16,33 mm in senso dorso-ventrale, 23 mm in quello latero-laterale e 21 mm in quello oro-aborale. La massa presentava segnale disomogeneamente iso/ipero intenso nelle sequenze pesate in SET1, SET2 e Flair e assumeva contrasto in modo omogeneo. Il P/B ratio era di 1,28. Le immagini erano compatibili in prima istanza con un macroadenoma dell'ipofisi, nonostante non potesse essere comunque escluso un meningioma della sella turcica per la lieve asimmetria di crescita della massa. La diagnosi clinica e di laboratorio di sindrome di Cushing, associata alle immagini osservate in RM, hanno consentito di formulare la diagnosi definitiva di macroadenoma ipofisario.



FIGURA 1 - Cane femmina di 6 anni, Galgo spagnolo affetto da Sindrome di Cushing. Stato di nutrizione scadente, atrofia muscolare, pelo opaco e rarefatto con aree alopeciche che interessavano tronco, arti e coda.

La terapia proposta è stata la radioterapia o la rimozione chirurgica della massa neoplastica e il proprietario ha deciso di sottoporre il cane alla nostra valutazione presso l'Ospedale Didattico del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie dell'Università di Bologna per l'esecuzione dell'ipofisectomia transfenoidale.

In previsione della chirurgia la terapia con trilostano è stata sospesa 3 giorni prima dell'intervento, mentre la desmopressina è stata somministrata fino alla mattina dell'intervento.

Il protocollo anestesilogico è consistito in una premedicazione con midazolam (0,2 mg/kg EV), con un successivo bolo carico di fentanil citrato (0,002 mg/kg EV), al quale è seguita l'infusione dello stesso agente analgesico a dosaggi variabili (da 0,003 a 0,008 mg/kg/h EV) per tutta la durata della procedura anestesilogica. L'induzione è stata effettuata con propofol (2 mg/kg EV) e il mantenimento condotto con propofol in infusione (da 0,2 a 0,4 mg/kg/h EV) in ventilazione assistita a pressione positiva intermittente (IPPV) con isoflurano (da 0,8 a 1,2%) in ossigeno puro<sup>7</sup>.

All'induzione sono stati somministrati ampicillina e sulbactam (20 mg/kg EV). Sono stati monitorati la pulsiossimetria, la capnografia, l'elettrocardiogramma, la pressione arteriosa invasiva, la temperatura rettale e l'output urinario previo posizionamento di un catetere urinario tipo Foley. Inoltre, subito dopo l'induzione, è stato posizionato un catetere venoso centrale per misurare la pressione venosa centrale e poter eseguire agevolmente i prelievi ematici. Durante l'anestesia è stata somministrata una soluzione di NaCl allo 0,45% e glucosata al 2,5% (10 ml/kg/h), supplementata con 10 mEq di KCl/500 ml<sup>8</sup>. Durante il periodo chirurgico sono stati effettuati dei prelievi seriali per il monitoraggio della glicemia e degli elettroliti<sup>8</sup>, al fine di rilevare possibili alterazioni (ad esempio ipoglicemia, ipernatremia).

L'ipofisectomia è stata eseguita mediante un approccio transorale e transfenoidale seguendo la tecnica descritta da Meij<sup>9</sup>.

L'animale è stato posizionato in decubito sternale con la testa sollevata rispetto al corpo per facilitare il deflusso di sangue dalle vene giugulari ed evitare la congestione venosa, garantendo una normale perfusione cerebrale. Il collo è stato sostenuto mediante sostegni morbidi al fine di evitare le possibili tensioni sui muscoli cervicali. Per ottenere una visione ampia del campo operatorio, la mascella è stata fissata tramite i denti canini ad una barra orizzontale di sostegno, mentre la mandibola è stata retratta ventralmente il più possibile con una benda orlata ancorata al tavolo operatorio. È stato poi utilizzato del cerotto per migliorare l'immobilità del cranio<sup>9</sup>.

Prima della disinfezione del cavo orale mediante iodio povidone al 10% è stata posizionata una garza nell'orofaringe per evitare complicazioni dovute

all'aspirazione della soluzione disinfettante e successivamente di sangue.

L'incisione del palato molle a tutto spessore è stata eseguita tramite elettrobisturi monopolare; una volta raggiunto il rinofaringe è stato applicato un retrattore autostatico di Gelpi e sono state posizionate delle suture di ancoraggio per divaricare ulteriormente i lembi del palato molle, permetten-

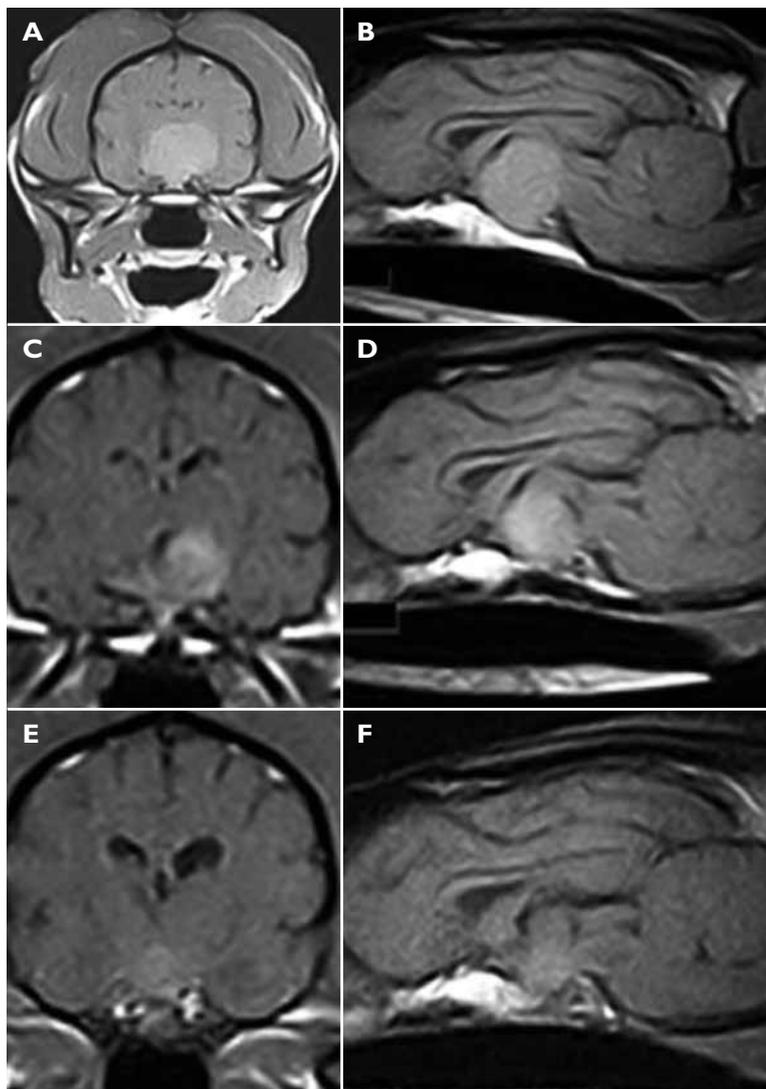


FIGURA 2

**2A)** Primo esame RM, sezione trasversa SET1 effettuate con dose piena di contrasto: massa che si erge a palizzata verso il talamo, di forma ovale, che ha assunto contrasto e di dimensioni in senso latero-laterale approssimativamente di 23 mm.

**2B)** Primo esame RM, sezione sagittale SET1 effettuate dopo dose piena di contrasto: massa a partenza dalla sella turcica di forma ovale che ha assunto *enhancement* omogeneo, di dimensioni approssimative di 16,33 mm in senso dorso-ventrale e 21 mm in quello oro-aborale.

**2C)** Secondo esame RM, sezione trasversa SET1 dopo somministrazione di mezzo di contrasto, la massa è decisamente meno voluminosa, soprattutto nella sua porzione sinistra (da 12,62 mm a 8,16 mm).

**2D)** Secondo esame RM, sezione sagittale SET1 dopo somministrazione di mezzo di contrasto. Si evidenzia una netta riduzione di volume della massa.

**2E)** Terzo esame RM, sezione trasversa SET1 dopo somministrazione di mezzo di contrasto.

**2F)** Terzo esame RM, sezione sagittale dopo somministrazione di mezzo di contrasto: la massa assume scarsamente *enhancement* ed è di dimensioni decisamente ridotte rispetto al primo e al secondo esame RM.

do un'ampia visione del mucoperiostio sfenoidale. A questo punto è stato necessario riferirsi alla diagnostica per immagini avanzata per individuare i punti di repere per l'esecuzione dell'accesso allo sfenoide mediante fresa pneumatica. La RM non permetteva tuttavia di individuare con certezza i landmark ossei costituiti dall'apice dei processi amulari dell'osso pterigoideo e dalla presenza di un rilievo/solco nella porzione mediana dell'osso sfenoidale<sup>5,9</sup>. Si è deciso quindi di procedere secondo l'esperienza acquisita dal chirurgo, cioè si è iniziato a fresare in posizione mediana tra i processi amulari, nella loro porzione più caudale e in corrispondenza di un sospetto residuo embrionale dell'arteria emissaria<sup>10,11</sup>. Raggiunto l'endostio si è proceduto alla rimozione di quest'ultimo con l'utilizzo di cucchiai di Volkmann e ossivore Kerrison permettendo la visualizzazione della dura madre. Questa apertura non ha permesso di evidenziare la sella turcica, ma si è rivelata essere leggermente caudale, in corrispondenza dei corpi mammillari e/o della fossa interpeduncolare. È stata così eseguita una seconda apertura più craniale (0,5 x 1 cm) in corrispondenza della sella turcica. Da questo varco la dura madre, ancora presente, lasciava trasparire un tessuto di colorito rosato, disomogeneo al centro, con ai lati due strutture vascolari di colorazione bluastro, compatibili con i seni cavernosi, che decorrono lateralmente alla ghiandola. La meninge è stata incisa mediante lama da bisturi n. 11 e successivamente l'apertura è

stata ampliata mediante l'uso di un uncino. In seguito all'incisione della meninge si è avuta la fuoriuscita del liquido cefalorachidiano in sincronia con gli atti respiratori. L'estensione della neoforazione è stata sondata con un uncino atraumatico. L'asportazione della massa è stata praticata per frammentazione della stessa, mediante pinze da ipofisi ed una curette auricolare atraumatica supportata da una contemporanea blanda aspirazione fino alla visualizzazione della base dell'ipotalamo e del recesso del terzo ventricolo (Fig. 3). Un'ulteriore ed ultima pulizia della cavità è stata praticata mediante l'utilizzo di una spugna di cellulosa emostatica, facendola ruotare all'interno della cavità stessa. Infine, per riempire la cavità che residuava dopo l'asportazione della neoforazione, è stata posizionata nel difetto una porzione di spugna emostatica.

Le aperture eseguite nell'osso sfenoidale sono state chiuse con cera per ossa e il mucoperiostio ricostruito interamente mediante una sutura continua, utilizzando Polysorb® 3-0. Il palato molle è stato suturato sempre con Polysorb® 3-0, con una sutura continua per la mucosa del rinofaringe e punti nodosi staccati per la mucosa dell'orofaringe<sup>9</sup>.

Il protocollo terapeutico impostato nell'immediato post-operatorio ha previsto la somministrazione di ampicillina e sulbactam (20 mg/kg TID EV), fentanil CRI (0,002 mg/kg/h) per le prime dodici ore, sostituito il giorno seguente con metadone (0,2 mg/kg ogni 4-6 ore a seconda della necessità). Sono stati inoltre somministrati desmopressina (1 goccia nel sacco congiuntivale BID) e levotiroxina (20 mcg/kg SID). La fluidoterapia è stata continuata sulla base del monitoraggio emogasanalitico e pressorio del paziente. La somministrazione di glucocorticoidi, metilprednisolone succinato (1 mg/kg BID EV), è iniziata la mattina seguente all'intervento.

Al momento del risveglio dall'anestesia il cane ha mostrato agitazione, esoftalmo e tumefazione dei muscoli masseteri e temporali, nonché ipertensione arteriosa. È stata pertanto incrementata l'analgesia e somministrato midazolam CRI (0,06 mg/kg/h EV), mannitolo (1g/kg EV in 20 minuti) e furosemide (1 mg/kg EV). Apparentemente, solo la furosemide ha determinato un beneficio nel controllo pressorio.

Nei tre giorni seguenti i fenomeni ipertensivi si sono susseguiti, soprattutto durante le ore serali (l'intensità e la durata non sono stati tali da richiedere una terapia), mentre l'esoftalmo e la tumefazione dei muscoli masticatori è scomparsa il giorno successivo all'intervento. Il secondo giorno post-operatorio il cane ha ripreso a deambulare, continuando a mostrare compulsione e maneggio sinistro; ha ripreso ad alimentarsi spontaneamente e al quarto giorno post-operatorio è stata interrotta la fluidoterapia.

Il secondo giorno dopo l'intervento è stato esegui-

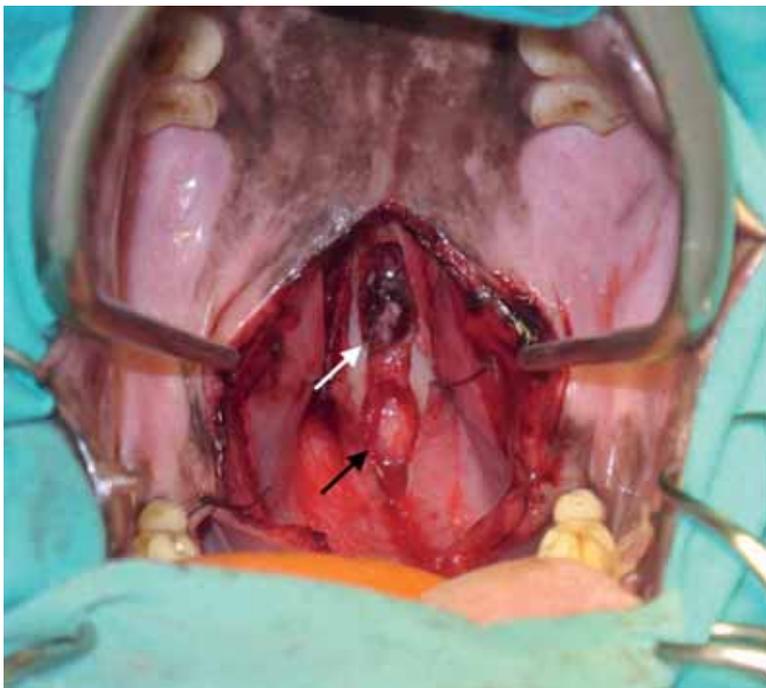


FIGURA 3 - Foto intraoperatoria, primo intervento chirurgico. Dall'apertura più dorsale dell'osso sfenoidale, in corrispondenza della sella turcica, dopo l'incisione della dura madre è possibile visualizzare il materiale neoplastico di colore rosato-rosso scuro disomogeneo (freccia bianca). L'apertura più ventrale (freccia nera) corrisponde al primo accesso all'osso sfenoidale troppo caudale.

to uno Schirmer Tear Test per valutare la produzione lacrimale, che è risultata essere nella norma.

Il cane è stato dimesso in sesta giornata con terapia costituita da amoxicillina e acido clavulanico (20 mg/kg BID per OS per 15 giorni), tramadolo (3 mg/kg BID per OS per 5 giorni), prednisone (0,5 mg/kg BID per OS per la prima settimana, per poi scalare nella seconda settimana a 0,25 mg/kg BID e 0,25 mg/kg SID dalla quarta settimana), levotiroxina (20 mcg/kg SID) e desmopressina (1 goccia nel sacco congiuntivale di un occhio BID per due settimane).

La sintomatologia neurologica è cessata circa quindici giorni dopo l'intervento; il cane è tornato ad essere interattivo con i proprietari e con gli altri cani.

I campioni intraoperatori di tessuto ipofisario sono stati fissati immediatamente in formalina tamponata al 10% e processati per ottenere sezioni istologiche di 5 µm colorate con Ematossilina-Eosina. I frammenti tissutali esaminati comprendevano cellule neoplastiche organizzate in nidi, isole, trabecole tra le quali si riscontravano alcuni follicoli contenenti materiale eosinofilo amorfo (colloide) (Fig. 4). Le cellule neoplastiche mostravano due fenotipi: alcune erano di dimensioni piuttosto piccole e possedevano un citoplasma basofilo che oscurava i dettagli nucleari, mentre le altre, più grandi e con limiti citoplasmatici definiti, contenevano una moderata quantità di citoplasma cromofobo; i nuclei ipocromatici erano tondeggianti, spesso vescicolosi e contenevano due-tre nucleoli. In alcuni campi erano presenti alcuni macronuclei. Anisocitosi e anisocariosi erano moderate. Le figure mitotiche erano meno di una per 10 campi a forte ingrandimento (obiettivo 40x). Lo stroma intratumorale era riccamente vascolarizzato da parte di strutture che davano origine sia a spazi lacunari che capillari. La diagnosi istologica è stata di adenoma della pars intermedia dell'ipofisi.

A due mesi dall'intervento chirurgico il cane era in buone condizioni cliniche, non mostrava poliuria e polidipsia, tuttavia la cute permaneva alopecica ed assottigliata. Alla visita neurologica il cane non mostrava alcun deficit.

Nei due mesi successivi tuttavia la condizione neurologica è progressivamente peggiorata, con comparsa di depressione del sensorio sempre più grave e stato di apatia. È stata eseguita una RM di controllo che ha consentito di rilevare, rispetto allo studio precedente, una massa meno sviluppata in senso dorsale, totalmente asportata nella sua porzione destra, e decisamente meno voluminosa nella sua porzione sinistra (da mm 12,62 a mm 8,16) (Fig. 2C, 2D). Si è pertanto deciso di sospendere la terapia di supplementazione con prednisone, vista la presenza di una porzione della massa. Alla sospensione dei corticosteroidi il cane non ha mostrato alcun segno di ipocortisolismo.

A fronte di questa RM si è deciso di sottoporre il

soggetto ad un nuovo intervento chirurgico per asportare il tessuto neoplastico residuo.

I protocolli anestesilogico e chirurgico sono stati i medesimi del primo intervento, con l'eccezione dell'apertura dello sfenoide, che era già presente semplicemente rimuovendo la cera per ossa ancora in situ. Una volta raggiunta la sella turcica, è stato asportato abbondante materiale fino a quando la superficie ventrale dell'ipotalamo è risultata chiaramente visibile. La chiusura del sito chirurgico ha ripercorso i passaggi già descritti nel primo intervento, tuttavia non è stato possibile suturare completamente il mucoperiostio.

Nel periodo post-operatorio i problemi riscontrati sono stati ipertermia, che si accentuava in seguito a deambulazione (temperatura fino a 40,5°C), e ipernatremia. Visto il rialzo termico è stata aggiunta marbofloxacina (2 mg/kg IV SID) la quale non ha sortito effetto. L'ipertermia si è risolta dopo 5 giorni. Le terapie mediche di supplementazione e post-operatorie sono rimaste invariate rispetto al primo intervento con la sola differenza che la fluidoterapia con NaCl 0,45% e glucosata 2,5% è stata mantenuta per circa 10 giorni; inoltre la somministrazione di desmopressina è stata incrementata da 1 goccia BID a 1 goccia TID dopo il secondo intervento chirurgico. Nel decorso post-operatorio la condizione neurologica è peggiorata con manifestazioni di maneggio destro e compulsione. Tale sintomatologia è regredita spontaneamente nell'arco di circa dieci giorni.

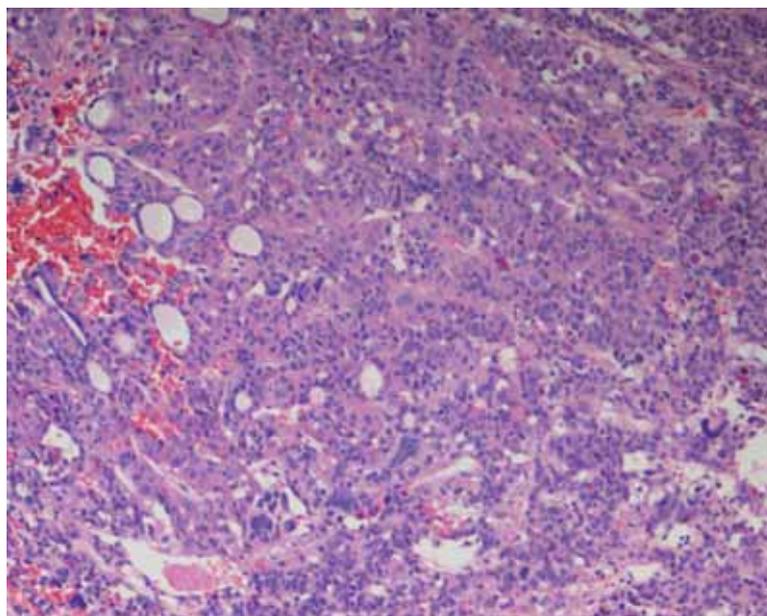


FIGURA 4 - Microscopia ottica della massa rimossa, ingrandimento 10x, colorazione con ematossilina-eosina. Le cellule neoplastiche sono organizzate in isole e trabecole tra le quali si riscontrano alcuni follicoli contenenti raro materiale eosinofilo amorfo riferibile a colloide. Le cellule neoplastiche mostrano limiti citoplasmatici definiti, contengono una moderata quantità di citoplasma; i nuclei ipocromatici sono tondeggianti, spesso vescicolosi e contengono due o tre nucleoli; in alcuni campi sono presenti alcuni macronuclei. Anisocitosi e anisocariosi sono moderate. Tali aspetti sono compatibili con adenoma della *pars distalis*.

Il paziente è stato dimesso al decimo giorno post-operatorio con terapia antibiotica, amoxicillina e acido clavulanico (20 mg/kg BID per OS per 7 giorni), cortisone acetato (0,25 mg/kg BID da scolare dopo due settimane a 0,25 mg/kg SID), tiroxina (15 mcg/kg BID) e desmopressina (1 goccia nel sacco congiuntivale di un occhio TID). La desmopressina è stata sospesa una settimana dopo la dimissione, tuttavia, visto il ripresentarsi di poliuria e polidipsia, si è deciso di reintrodurre tale terapia.

La diagnosi istologica sui frammenti tissutali asportati ricalcava la precedente, era inoltre presente del tessuto post-emorragico in organizzazione.

La ripresa clinica del soggetto dopo il secondo intervento è stata sensibilmente più lenta. I segni neurologici sono regrediti pressoché completamente; tuttavia, per circa due mesi, il soggetto ha continuato a manifestare riluttanza al movimento, astenia e rigidità agli arti posteriori.

Sono stati eseguiti esami emato-biochimici dopo 20 giorni dal secondo intervento, per valutare lo stato generale del paziente, sono inoltre stati misurati gli elettroliti e gli ormoni tiroidei, risultanti nella norma, ad eccezione per il T4 che è risultato lievemente basso (13,9 pmol/L, range 15,1-42,3). La seconda RM di controllo, effettuata a 60 giorni dal secondo intervento, ha mostrato nella regione soprasellare una piccola area irregolarmente sferoidale dalle dimensioni di 5,9 mm di larghezza, 5,2 mm di altezza e 6,2 mm di lunghezza. La lesione evidenziata era isointensa nelle sequenze pesate T1 e lievemente iperintensa in quelle pesate T2 e assumeva lieve *enhancement* dopo somministrazione di mezzo di contrasto. Non era presente effetto massa sulle strutture encefaliche mediane, né era apprezzabile edema perilesionale. L'esame ha permesso di rilevare ampliamento dei solchi e dei ventricoli laterali (Fig. 2E, 2F).

A 7 mesi dal primo intervento e 3 mesi dal secondo intervento il cane è in buone condizioni generali e le uniche alterazioni sono una lieve atassia e riluttanza a correre. Le alterazioni dermatologiche sono regredite pressoché completamente e anche la poliuria-polidipsia risultava adeguatamente controllata. Gli esami emato-biochimici sono rientrati nella norma ad eccezione di lievi alterazioni di ALT (151, range 22-78 U/L) e GGT (17,6, range 1,2-10,9 U/L).

## DISCUSSIONE

Varie sono le modalità di classificazione degli adenomi ipofisari in base alle loro dimensioni. Nel presente lavoro si è deciso di utilizzare la metodica proposta da Kooistra<sup>4</sup> poiché valutando il rapporto tra l'altezza dell'ipofisi e l'area cerebrale è possibile minimizzare l'influenza data dal tipo di cranio e dalla taglia dell'animale. Nel

paziente di questo report il P/B ratio era di 1,28 e pertanto si trattava di un macroadenoma (P/B normale <0,31)<sup>5</sup>. Gli adenomi ipofisari ACTH secernenti possono insorgere dalla *pars distalis* o dalla *pars intermedia* dell'adenopofisi. Le cellule della PI, a differenza di quelle della PD, non presentano recettori per il cortisolo<sup>12</sup>, non risentendo pertanto dell'effetto inibitorio di quest'ormone. Questo mancato feed-back potrebbe influenzare le dimensioni di tali neoplasie, si è pertanto supposto che gli adenomi della PI tendano ad aumentare maggiormente di volume rispetto agli adenomi della PD<sup>13</sup>. Nel presente caso l'esame istologico della neoformazione asportata ha evidenziato caratteristiche tissutali compatibili con adenoma originante dalla *pars intermedia*; ciò potrebbe dunque spiegare le notevoli dimensioni del tumore.

La TC risulta essere la metodica di diagnostica per immagini avanzata d'elezione nei soggetti da sottoporre ad ipofisectomia<sup>5,9</sup>. Tale metodica permette infatti di evidenziare con chiarezza l'anatomia ossea del soggetto e, di conseguenza, i punti di repere per accedere alla sella turcica<sup>5,9</sup>. Nel soggetto in questione, considerando la rilevante sintomatologia neurologica, per formulare la diagnosi è stata scelta la RM e per motivi economici non è stato possibile effettuare anche l'esame TC prima dell'intervento. Tuttavia l'indagine eseguita ha permesso di visualizzare al meglio la massa e le strutture adiacenti, anche se non ha consentito una adeguata valutazione dei punti di repere chirurgici. Inoltre non è stato possibile stabilire prima della chirurgia lo spessore dell'osso sfenoidale, poiché la RM non forniva dettagli ossei adeguati. Un elevato spessore dell'osso sfenoidale è stato correlato ad una maggiore difficoltà nell'asportazione completa della neoplasia ed a un più alto tasso di recidiva<sup>3</sup>. Nel nostro caso l'osso non si presentava particolarmente spesso in sede intraoperatoria. Queste difficoltà, unitamente alla conformazione dolicocefalica del cane ed alla presenza di un probabile residuo vascolare embrionale a livello della faccia esocranica dello sfenoide, hanno contribuito ad un primo errato accesso chirurgico, risultato essere troppo caudale. Ciò non ha comunque inficiato l'esecuzione della chirurgia, tuttavia sottolinea l'importanza della complementarità della RM e della TC per poter pianificare ed eseguire al meglio l'intervento.

Considerata la marcata sintomatologia neurologica, causata dalla compressione che il macroadenoma esercitava sull'ipotalamo, l'approccio chirurgico era l'unico che permettesse di ottenere una diminuzione dell'effetto massa in breve tempo. La radioterapia avrebbe potuto costituire una valida alternativa terapeutica<sup>14,15</sup>, anche se in letteratura esistono dati discordanti relativamente alla sua efficacia nel trattamento di pazienti con grave sintomatologia neurologica<sup>16</sup>.

In medicina umana la terapia d'elezione nel caso di adenomi ipofisari è la rimozione chirurgica selettiva della porzione neoplastica della ghiandola<sup>17</sup>. Al contrario nel cane, per avere la sicurezza di asportare completamente il tumore, è necessario rimuovere l'ipofisi in toto<sup>18</sup>.

In entrambi gli interventi chirurgici non si sono verificate complicazioni intraoperatorie, quali ad esempio emorragie. Tale evenienza è stata descritta ed è uno degli inconvenienti intraoperatori di più difficile gestione<sup>8</sup>, soprattutto nel caso in cui venga lacerata la parete delle arterie carotidi interne, le quali decorrono all'interno dei seni cavernosi lateralmente all'ipofisi.

Le complicazioni post-operatorie conseguenti al primo intervento chirurgico, rappresentate da esoftalmo e tumefazione dei muscoli masticatori, sono già state segnalate da Meij<sup>8</sup> e sembrano essere dovute al posizionamento a cui l'animale viene forzato durante l'intervento. Per ovviare a tale problema gli autori sopra citati suggeriscono il rilascio temporaneo della mandibola in posizione quasi fisiologica ogni trenta minuti durante l'intervento, oppure la riduzione del grado di apertura della bocca<sup>8</sup>. Nel secondo intervento il cane è stato posizionato con una minore apertura della cavità orale e non si sono ripresentate tali complicazioni.

I fenomeni ipertensivi che si sono verificati nel primo periodo post-operatorio potevano essere causati dall'insufficiente analgesia o da un aumento della pressione intracranica conseguente all'intervento. Queste due ipotesi sono risultate tuttavia poco attendibili poiché tale complicanza non ha risposto né ad un incremento dell'analgesia né alla somministrazione di mannitolo, inoltre il paziente manteneva una frequenza cardiaca nella norma (70-100 battiti/minuto). Tale ipertensione non appariva correlata né con la somministrazione di desmopressina né con alterazioni della natremia. Rimane pertanto un dubbio interpretativo su tale complicazione.

L'ipernatremia, riportata frequentemente in letteratura nell'immediato periodo post-operatorio<sup>2,8,9</sup>, non si è verificata in seguito al primo intervento chirurgico, mentre era presente ed è risultata di difficile controllo dopo il secondo intervento. Nei soggetti sottoposti ad ipofisectomia si verifica solitamente un deficit transitorio di liberazione di vasopressina, conseguente all'asportazione della neuroipofisi (serbatoio di vasopressina e ossitocina). Per evitare o limitare l'incremento ematico di sodio durante la chirurgia e nel periodo post-operatorio vengono somministrati fluidi poveri di sodio (NaCl 0,45% + glucosata 2,5%), nonché desmopressina subito dopo il risveglio dall'anestesia. Uno studio di Hara<sup>19</sup> dimostra infatti che la somministrazione di desmopressina al termine dell'intervento chirurgico previene l'ipernatremia in soggetti sani ipofisectomizzati. Nei ca-

ni affetti da sindrome di Cushing sottoposti ad ipofisectomia è possibile che l'ipernatremia si sviluppi nelle prime ore e giorni post-operatori, nonostante la somministrazione di desmopressina, probabilmente per una resistenza cortisolo-indotta<sup>2</sup>. L'assenza di squilibrio della natremia conseguente al primo intervento era probabilmente correlata ad una parziale asportazione della massa, senza che venisse danneggiata o asportata in toto la neuroipofisi. Il secondo intervento chirurgico è risultato più radicale e pertanto è probabile che in tale occasione la neuroipofisi sia stata asportata completamente. In seguito all'ipofisectomia, in corso di microadenomi, si verifica un diabete insipido transitorio, che solitamente regredisce nell'arco di qualche settimana<sup>20</sup>. Nel caso di neoplasie di notevoli dimensioni, la compressione esercitata sull'ipotalamo può determinare dei danni permanenti ai nuclei supraottico e paraventricolare (produttori di vasopressina), con conseguente diabete insipido permanente<sup>2</sup>. Tale evenienza sembra essersi verificata nel soggetto del presente articolo, poiché la sospensione della desmopressina, dopo due settimane dal secondo intervento chirurgico, ha determinato la ricomparsa di poliuria e polidipsia.

L'ipertermia, manifestatasi dopo il secondo intervento, è stata probabilmente causata da una lesione parziale e transitoria dei nuclei ipotalamici termoregolatori durante la rimozione delle porzioni più dorsali della neoplasia. Anche la sintomatologia neurologica, manifestatasi dopo la seconda chirurgia, potrebbe essere stata conseguente alla diretta manipolazione chirurgica delle strutture encefaliche o alla formazione di edema secondario alla manipolazione stessa.

La somministrazione di mannitolo e un dosaggio maggiore di corticosteroidi avrebbero potuto potenzialmente alleviare tale sintomatologia, non sono stati tuttavia utilizzati per il difficile controllo della natremia e della poliuria. È improbabile che un'infezione potesse rappresentare la causa dell'ipertermia, sia perché quest'ultima si è verificata immediatamente dopo l'intervento, sia perché il soggetto era sottoposto a terapia antibiotica ad ampio spettro. In seguito all'ipofisectomia non sono mai stati riportati, nel cane, fenomeni di infezione locale o meningiti, nonostante non venga attuata alcuna misura di disinfezione nel rinofaringe. Vengono però somministrati antibiotici ad ampio spettro per 10-15 giorni nel periodo post-operatorio<sup>2,8,21</sup>.

In letteratura viene riportata una riduzione della secrezione lacrimale, più frequentemente a carico dell'occhio sinistro, in seguito all'intervento chirurgico<sup>8</sup>. Per tale motivo è stato eseguito lo Schirmer Tear Test volto alla valutazione quantitativa della produzione lacrimale. La causa della riduzione della produzione lacrimale non è ancora stata chiarita.

Sarebbe interessante poter valutare attraverso studi prospettici se un approccio radioterapico post-chirurgico possa influenzare il decorso della malattia e i tempi di sopravvivenza. Nell'uomo l'utilizzo di una terapia radiante è prevista in seguito a persistenza o recidiva di un adenoma ipofisario ACTH-secrente, con lo scopo di diminuirne la secrezione ormonale, ridurre il rischio di recidiva e possibilmente diminuire le dimensioni del tumore. Le complicazioni possibili sono necrosi dei tessuti circostanti a quelli irradiati, panipopituitarismo, vasculopatie a carico del tessuto cerebrale e neoplasie correlate all'irradiazione. È inoltre necessario un certo periodo di tempo perché gli effetti della radioterapia determinino un effetto evidente sul tessuto neoplastico rimasto in situ<sup>22</sup>.

In letteratura viene indicato che maggiori sono le dimensioni dell'adenoma ipofisario e maggiore è lo spessore dell'osso sfenoidale, maggiori sono le difficoltà di ablazione completa della massa e maggiori sono le probabilità di recidiva<sup>3</sup>. Lo scopo principale dell'ipofisectomia in caso di macroadenomi di notevoli dimensioni è il miglioramento della sintomatologia neurologica, mentre non è sempre possibile raggiungere la completa guarigione per quanto riguarda l'ipercortisolismo. In tali casi è pertanto necessario continuare/intraprendere la terapia medica. In letteratura scarsi sono i dati relativi alla prosecuzione dell'iter terapeutico in caso di recidiva della sintomatologia neurologica in seguito ad un primo intervento chirurgico.

In Medicina Umana l'opzione di eseguire un secondo intervento chirurgico, in caso di persistenza/recidiva dell'adenoma, determina la remissione della patologia nel 70% dei casi<sup>22</sup>. Il reintervento è inoltre considerato relativamente sicuro e la più comune complicazione è rappresentata dal panipopituitarismo<sup>22</sup>. Pur avendo proposto un protocollo radioterapico, nel presente caso, al ripresentarsi della sintomatologia disendocrina e neurologica, si è optato per una seconda chirurgia, che ha avuto un buon esito. Non sono state inoltre osservate complicazioni correlate ad eventuali modificazioni anatomiche conseguenti alla prima chirurgia.

All'ultima RM di controllo (Fig. 2E, 2F) si osservava una notevole riduzione delle dimensioni della neoformazione e la lesione visibile poteva essere compatibile semplicemente con l'esito cicatriziale dell'intervento chirurgico.

Il presente lavoro evidenzia come l'intervento d'ipofisectomia possa risultare una tecnica ade-

guata in soggetti con sintomatologia neurologica causata da macroadenomi ipofisari di notevoli dimensioni. Inoltre possiamo affermare che nel caso di asportazione incompleta della massa un secondo intervento chirurgico possa rappresentare un'opzione possibile ed efficace.

## RINGRAZIAMENTI

Siamo estremamente grati alla collega Dr. Alessandra Lionello, proprietaria di Lima, per la grande collaborazione.

Un sentito ringraziamento va fatto al Prof. Bjorn Petrus Meij per la sua grande umiltà, disponibilità all'insegnamento e per averci trasmesso le conoscenze necessarie per la gestione del caso in autonomia.

## Parole chiave

*Ipofisectomia, sindrome di Cushing, iperadrenocorticism, ghiandola pituitaria, cortisolo, chirurgia, istopatologia.*

## Transphenoidal hypophysectomy in a dog with hypercortisolism and neurologic signs due to a pituitary macroadenoma

### Summary

A 8-year-old, female Spanish Galgo dog with Cushing's syndrome, initially treated with trilostane, was referred for onset of prosencephalic neurological signs. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a big pituitary macroadenoma. The dog was treated with transphenoidal hypophysectomy that allowed a control of the clinical signs. The neurological abnormalities recurred and 2 months after surgery another MRI was performed. Part of the pituitary mass was still present. Transphenoidal hypophysectomy was therefore repeated. After surgery the neurological and endocrinological signs resolved and another MRI revealed the complete removal of the pituitary mass. This case report supports that macroadenomas of considerable dimensions with subsequent neurological symptoms, can be successfully treated with surgery. If necessary, a second hypophysectomy can be feasible and effective.

### Key words

*Hypophysectomy, Cushing's syndrome, hyperadrenocorticism, pituitary gland, cortisol, surgery, histopathology.*

BIBLIOGRAFIA

1. Galac S., Reusch C.E., Kooistra H.S., Rijnberk A. In: Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, An Illustrated Text. Eds Rijnberk A.D., Kooistra H.S. Schluetersche, Hannover, 2010, pp 93-154.
2. Hanson J.M., van't Hoofd M.M., Voorhout G., Teske A., et al: Efficacy of transphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*; 19: 687-694, 2005.
3. Hanson J.M., Teske E., Voorhout G., Galac S., et al: Prognostic factors for outcome after transphenoidal hypophysectomy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Neurosurg*; 107: 830-840, 2007.
4. Kooistra H.S., Voorhout G., Mol J.A., Rijnberk A.: Correlation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Endocrinol*; 152: 387-394, 1997.
5. Auriemma E., Barthez P.Y., van der Vlugt-Meijer R.H., Voorhout G., et al: Computed tomography and low-field magnetic imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001-2003). *J Am Vet Med Assoc*; 235: 409-414, 2009.
6. Feldman E.C., Nelson R.W.: Disorders of growth hormone. In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Eds Feldman E.C., Nelson R.W., Saunders, St. Louis, Missouri, 2004, pp 45-84.
7. Leece E: Neurological Disease. In BSAVA Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia, 2nd edn. Eds Seymour C., Duke-Novarski T., Lookers, Upton, Dorset, 2007, pp 284-295.
8. Meij B.P., Voorhout G., van den Ingh T.S.G.A.M., Bever M.M., et al: Results of transphenoidal hypophysectomy in 52 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Surg*; 27: 246-261, 1998.
9. Meij B.P., Voorhout G., van den Ingh T.S.G.A.M., Hazewinkel H.A.W., et al: Transphenoidal hypophysectomy in beagle dogs: evaluation of a microsurgical technique. *Vet Surg*; 26: 295-309, 1997.
10. Niebauer G.W., Evans S.M.: Transphenoidal hypophysectomy in the dog. A new technique. *Vet Surg*; 17: 296-303, 1988.
11. Niebauer G.W.: Hypophysectomy. In Textbook of small animal surgery 3rd edn. Ed Slatter D., Saunders, Philadelphia, 2003, pp 1677-1694.
12. Antakly T., Sasaki A., Liotta A.S., Palkovis M., et al: Induced expression of glucocorticoid receptor in the rat intermediate pituitary lobe. *Sci*; 229: 277-279, 1985.
13. Bosje J.T., Rijnberk A., Mol J.A., Voorhout G., et al: Plasma concentrations of ACTH precursors correlate with pituitary size and resistance to the dexamethasone in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Dome Anim Endocrinol*; 22: 201-210, 2002.
14. Kent M.S., Bommarito D., Feldman E., Theon A.P., et al: Survival, neurologic respons, and prognostic factors in dogs with pituitary masses treated with radiation therapy and untreated dogs. *J Vet Intern Med*; 21: 1027-1033, 2007.
15. de Fourneil P., Delisle F., Devauchele P., Rosemberg D.: Effects of radiotherapy on pituitary corticotroph macrotumors in dogs: a retrospective study of 12 cases. *Can Vet J*; 48: 481-486, 2007.
16. Theon A.P., Feldman E.C.: Megavoltage irradiation of pituitary macrotumors in dogs with neurological signs. *J Am Vet Med Assoc*; 213: 225-231, 1998.
17. Biller B.M., Grossman A.B., Stewart P.M., Melmed S., et al: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*; 93: 2454-2462, 2008.
18. Voorhout G., Meij P.B., van den Ingh T.S.G.A.M., van der Vlugt-Meijer R.H., et al.: Dynamic computed tomography of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. In Department of Clinical Companion Animals, Faculty of Veterinary Medicine. Utrecht: Utrecht University, pp 205-222, 1997.
19. Hara Y., Masuda H., Taoda T., Hasegawa D., et al.: Prophylactic Efficacy of Desmopressin Acetate for Diabetes Insipidus after Hypophysectomy in the Dog. *J Vet Med Sci* 65:17-22, 2003.
20. Meij B.P., Mol J.A., van den Ingh T.S.G.A.M., Bevers M.M., et al: Assessment of pituitary function after transphenoidal hypophysectomy. *Domest Anim Endocrinol*; 14: 81-97, 1997.
21. Meij B.P.: Hypophysectomy in dogs: a review. *Vet Q*; 21: 134-141, 1999.
22. Liu J.K., Fleseriu M., Delashow J.B., Ciric I.S., et al.: Treatment option for Cushing disease after unsuccessful transphenoidal surgery. *Neurosurg Focus*; 23: 1-7, 2007.



## CERCHI-OFFRI LAVORO?

Il servizio è telematico, libero e gratuito. **Vet-Job** prevede l'utilizzo di un archivio on-line compilato e aggiornato dagli stessi medici veterinari che cercano oppure offrono proposte di lavoro. Dal 1° gennaio al 30 giugno 2010 sono state inviate n. 82 newsletter per un totale di n. 1.037 inserzioni.

Per inserire la propria offerta o richiesta di lavoro è necessaria la registrazione al servizio. Al termine della registrazione il sistema fornirà all'utente un codice che, insieme alla password, consentirà di accedere all'area riservata per modificare/integrare/rimuovere le proprie inser-

zioni e la scheda dati personale.

Le inserzioni permangono in rete per 90 giorni; alla scadenza di questo periodo vengono rimosse automaticamente.

Registrazione e condizioni d'uso dettagliate al sito:

<http://www.vetjob.it/>

