

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'IPERADRENOCORTICISMO NEL CANE*

TODD W. AXLUND, DVM, DACVIM (Neurology)
ELLEN N. BEHREND, VMD, PhD, DACVIM (Internal Medicine)
Auburn University

JAMES T. WINKLER, DVM, MS, DACVS
Alabama Veterinary Specialists, Bessemer, AL

Riassunto

L'iperadrenocorticismo è un comune disordine del cane che deriva da un tumore funzionale ipofisario o adrenocorticale. L'80-85% dei casi di iperadrenocorticismo in questa specie animale è causato da un tumore del lobo anteriore o intermedio dell'ipofisi. Per distinguere l'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente da quello surrene-dipendente sono stati messi a punto dei test di differenziazione (ad es., esami endocrini, studi avanzati di diagnostica per immagini). Il trattamento prevede delle opzioni mediche e chirurgiche. Tuttavia, la rimozione chirurgica del tumore assicura la maggiore possibilità di guarigione e di eliminazione della minaccia di trasformazione maligna, metastasi tumorale e crescita invasiva.

Summary

Hyperadrenocorticism is a common canine disorder resulting from a functional pituitary or adrenocortical tumor. Eighty percent to 85% of canine cases of hyperadrenocorticism are caused by a tumor in either the anterior or intermediate lobe of the pituitary. Differentiation tests (e.g., endocrine tests, advanced imaging studies) are designed to distinguish between pituitary- and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. Treatment includes medical and surgical options. However, surgical removal of the tumor provides the strongest possibility of a cure and elimination of the threat of malignant transformation, tumor metastasis, and invasive growth.

L'iperadrenocorticismo è un comune disordine del cane che esita in una costellazione di segni clinici causati da una sovrapproduzione di cortisolo. La malattia viene ulteriormente distinta nel modo seguente:

- **Iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente (PDH, *pituitary-dependent hyperadrenocorticism*)** – L'eccesso di cortisolo viene prodotto come conseguenza di una secrezione inappropriata di ormone adrenocorticotropo (ACTH) dall'ipofisi.
- **Iperadrenocorticismo surrene-dipendente (ADH, *adrenal-dependent hyperadrenocorticism*)** – L'eccesso di cortisolo viene prodotto come conseguenza di un tumore funzionale della corteccia surrenalica.

In condizioni ideali, la terapia dell'iperadrenocorticismo del cane dovrebbe essere imposta dalla causa specifica.

INDICAZIONI PER L'IPOFISECTOMIA

L'80-85% dei casi di iperadrenocorticismo spontaneo nel cane è la conseguenza di un tumore ipofisario funzionale o di un'iperplasia della ghiandola, sia a livello dell'ipofisi anteriore (85% dei casi di PDH) che del lobo intermedio (15% dei casi di PDH). Nel 90% dei casi di PDH la responsabilità è di un tumore ipofisario.¹ La malattia si riscontra anche nell'uomo, nel gatto e nel cavallo, sebbene la localizzazione del tumore ipofisario differisca da una specie all'altra.²

Sfortunatamente, non è chiaro se esista attualmente un trattamento medico capace di diminuire costantemente la produzione di ACTH sia da parte dell'ipofisi anteriore che del lobo intermedio. La selegilina (Anipryl, Pfizer Animal Health) diminuisce la secrezione dal lobo intermedio, ma è tuttora oggetto di discussione se eserciti lo stesso effetto anche a livello dell'ipofisi anteriore.³⁻⁵ Nei cani con tumori ipofisari, il caposaldo della terapia negli Stati Uniti consiste nella riduzione della capacità della corteccia surrenalica di rispondere all'ACTH.⁶ Questo risultato si ottiene nella maggior parte dei casi

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", Vol. 25, N. 5, maggio 2003, 334. Con l'autorizzazione dell'Editore.

con l'ablazione chimica della corteccia surrenalica mediante somministrazione di mitotano. Quest'ultimo può essere costoso, richiede un dosaggio adattato su misura nei singoli animali ed è associato ad effetti collaterali nel 25-30% dei cani durante il mantenimento e l'induzione.⁷ Il monitoraggio degli effetti del farmaco è essenziale e richiede frequenti visite ad una struttura veterinaria. Inoltre, poiché il mitotano non ha alcun effetto sull'ipofisi, il tumore di questa ghiandola potrebbe crescere senza alcun controllo, esitando in ultima analisi in una disfunzione neurologica correlata alla compressione delle strutture circostanti. In uno studio, 6 cani su 13 presentavano una crescita ipofisaria visibile, determinata mediante risonanza magnetica (RMI), un anno dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento medico per PDH.⁸ Inoltre, come conseguenza della crescita tumorale due cani svilupparono una disfunzione neurologica entro un anno dalla diagnosi. La rimozione chirurgica del tumore ipofisario nelle fasi precoci della malattia permetterebbe risultati migliori.

Il ruolo del chirurgo nella patologia ipofisaria è stato ben stabilito nel campo della medicina umana. I primi interventi chirurgici ipofisari, tuttavia, sono stati condotti e perfezionati utilizzando cani come soggetti da ricerca. La prima descrizione di una rimozione ipofisaria (ipofisectomia) e del decorso clinico venne effettuata da Horsely nel 1886 e riguardava due cani.

Nel 1914, Harvey Cushing, l'eminente fondatore della neurochirurgia, rese popolare l'approccio trans-sfenoidale all'ipofisi.⁹ Questa tecnica di base è ancora di uso comune oggi.

La prima ipofisectomia nel cane per il trattamento del PDH venne descritta nel 1968.¹⁰ Da allora, sono state stabilite e studiate per l'impiego nel cane una gran varietà di tecniche chirurgiche.¹¹⁻¹⁴ Lo scopo principale dell'intervento è la rimozione dell'adenoma ipofisario. Tuttavia, poiché questa neoplasia è spesso difficile o impossibile da differenziare dal tessuto ipofisario normale durante l'intervento chirurgico, si asporta l'intera ghiandola. Per massimizzare la visualizzazione dell'ipofisi ed al tempo stesso ridurre al minimo il danno a carico delle strutture circostanti sono state stabilite varie tecniche. Generalmente, tutte le metodiche pubblicate in letteratura si servono dell'approccio trans-sfenoidale di base con variazioni minori.

Non deve sorprendere che dopo gli interventi iniziali del 1968 siano state effettuate e descritte pochissime ipofisectomie cliniche. Il problema principale era la localizzazione della ghiandola. È essenziale che l'approccio chirurgico sia preciso, perché l'ipofisi è circondata da un grande seno cavernoso vascolare, il circolo arterioso cerebrale (circolo di Willis), i nervi oculomotorio, trocleare ed abducente e la branca oftalmica del nervo trigemino. La ghiandola, che è localizzata in una struttura ossea circolare, la sella turcica, varia di posizione a seconda della conformazione della testa dell'animale. Quindi, il chirurgo non può utilizzare dei punti di repere ossei per localizzare in modo costante l'ipofisi in ogni razza canina. Fino all'avvento delle modalità avanzate di diagnostica per immagini, come la tomografia computerizzata (CT) e la MRI, non è stato possibile visualizzare e localizzare facilmente e costantemente l'ipofisi. Oggi, il trattamento chi-

urgico del PDH sta diventando più accessibile grazie alla disponibilità della CT e della MRI.¹⁴ La definizione della posizione dell'ipofisi rispetto ai punti di repere ossei esterni osservati attraverso le immagini consente un'accurata pianificazione chirurgica ed una precisa esplorazione della sella turcica.

INDICAZIONI PER LA SURRENALECTOMIA

L'ADH rappresenta il 15-20% dei casi di iperadrenocorticismo nel cane.¹ I tumori surrenalici funzionali monolaterali possono essere trattati con la terapia medica, solitamente mediante mitotano, o con la surrenalectomia. Tuttavia, quest'ultima presenta molti vantaggi rispetto alla somministrazione di farmaci.³ La chirurgia offre la possibilità di una guarigione, mentre la terapia medica richiede un trattamento che persista per tutta la durata della vita del paziente, un rigoroso monitoraggio da parte del proprietario e l'esecuzione intermittente di test endocrini per la regolazione del dosaggio. Inoltre, il mitotano non è così efficace per il trattamento dell'ADH come lo è per il PDH, non sembra influire sulle forme metastatiche della malattia ed in alcuni cani può non essere tollerato ai dosaggi necessari.³

Per il trattamento dei tumori surrenalici bilaterali, che sono rari e possono riguardare qualsiasi combinazione di tumori corticali, feocromocitomi o iperplasie, è indicata la surrenalectomia bilaterale. In uno studio sui tumori surrenalici, 2 cani su 36 erano affetti da neoplasie adrenocorticali bilaterali.¹⁵ La surrenalectomia bilaterale viene effettuata raramente nei cani con PDH, ma può essere indicata nei pazienti che non possono tollerare la terapia medica ed in cui non è possibile eseguire l'ipofisectomia.

TEST DI DIFFERENZIAZIONE

Anche se comportano un aumento dei costi e dell'impiego di tempo, è necessario effettuare dei test di differenziazione endocrinologica (test di soppressione con alte dosi di desametasone [HDDST], misurazione dell'ACTH endogeno) o mediante tecniche di diagnostica per immagini (ad es., ecografia, CT, MRI) per distinguere il PDH dall'ADH, perché ciò determina le opzioni terapeutiche e la prognosi. Se la chirurgia rappresenta un'opzione praticabile, è essenziale conoscere la localizzazione del tumore. Anche la terapia medica può variare in base al tipo di iperadrenocorticismo.

Ad esempio, la selegilina non è un'opzione terapeutica per l'ADH e l'approccio al trattamento con il mitotano è differente in caso di PDH ed ADH. Sfortunatamente, nessun test per la diagnosi e la differenziazione dell'iperadrenocorticismo è perfetto. Conoscere i vantaggi e gli svantaggi di ciascun saggio, tuttavia, consente di scegliere quello con le maggiori probabilità di fornire l'informazione desiderata.

Si noti che i valori di laboratorio che seguono sono quelli dell'Auburn University Endocrine Diagnostic Laboratory. Nell'interpretazione dei risultati, occorre sempre fare riferimento ai valori normali stabiliti dal laboratorio che esegue la prova.

Test di soppressione con alte dosi di desametasone

Normalmente, il desametasone esercita un feedback sull'ipofisi, interrompendo la secrezione di ACTH. Quando le concentrazioni sistemiche di quest'ultimo cadono, lo stimolo esercitato sulla corteccia surrenalica diminuisce ed il rilascio di cortisolo si riduce. Quindi, dopo 4 ed 8 ore dal desametasone, la concentrazione plasmatica di cortisolo è bassa ($< 30 \text{ nmol/l}$ [$1 \text{ } \mu\text{g/dl}$]). Nel caso del PDH il tumore ipofisario è relativamente resistente al feedback. Nel test di soppressione con basse dosi di desametasone (LDDST), una certa secrezione di ACTH persiste a dispetto dell'iniezione del farmaco; quindi, il rilascio di cortisolo continua e si ha una soppressione inadeguata. Nei pazienti con ADH, l'ACTH endogeno è già soppresso dalla secrezione di cortisolo esercitata dal tumore. Inoltre, la neoplasia surrenalica secerne autonomamente il cortisolo; non è necessario l'ACTH. La somministrazione di un glucocorticoide esogeno non ha alcun effetto apprezzabile sulla secrezione di ACTH o cortisolo e non si ha alcuna soppressione. In confronto, una dose elevata di desametasone può superare la resistenza al feedback nei cani con PDH; come conseguenza, si ha una soppressione della secrezione di ACTH e cortisolo. Nei cani con ADH, una dose elevata di desametasone continua a non avere o quasi effetti sulla secrezione di cortisolo. Quindi, negli animali sottoposti ad HDDST, la soppressione della concentrazione sierica di cortisolo a meno di 30 nmol/l o a meno del 50% dei valori basali a distanza di 4 e/o 8 ore dalla somministrazione di desametasone è compatibile con il PDH (Fig. 1).¹⁶

Tuttavia, la concentrazione di cortisolo non viene soppressa nel 30% circa dei cani con PDH.¹⁷ Poiché la man-

cata soppressione si può osservare sia in caso di PDH che di ADH, un HDDST non può mai confermare la presenza di un tumore surrenalico. Se la concentrazione di cortisolo di un cane non viene soppressa nel corso dell'HDDST, esiste una probabilità del 50% circa che l'animale sia affetto da PDH o ADH e si deve quindi ricorrere ad un altro test di differenziazione. Inoltre, se come test di screening è stato utilizzato il LDDST senza che ciò abbia consentito di giungere ad alcuna differenziazione, è improbabile che l'HDDST lo faccia,¹⁶ per cui la misurazione dell'ACTH endogeno sarebbe un test migliore.

Misurazione dell'ACTH endogeno

Poiché i cani con iperadrenocorticismi possono presentare una concentrazione normale di ACTH endogeno,¹⁸ la misurazione dei livelli di questo ormone è consigliata solo dopo aver formulato una diagnosi di iperadrenocorticismi. Nei cani con PDH, la concentrazione di ACTH endogeno deve essere normale o aumentata a causa dalla secrezione operata dal tumore ipofisario. In quelli con ADH, i livelli di ACTH endogeno devono essere inferiori alla norma per effetto del feedback sull'ipofisi. Un vantaggio di questo test è che è in grado di confermare la presenza dell'ADH. Sfortunatamente, esiste una zona grigia fra i valori compatibili con il PDH e quelli compatibili con l'ADH. Per le concentrazioni che rientrano in questa zona grigia, la differenziazione è impossibile (Fig. 1).

Su 292 test effettuati in 245 cani, 240 (82,2%) sono risultati diagnostici per PDH o ADH. Con la ripetizione del test nei casi in cui il risultato iniziale rientrava nella zona grigia, è stato possibile giungere ad una differenziazione

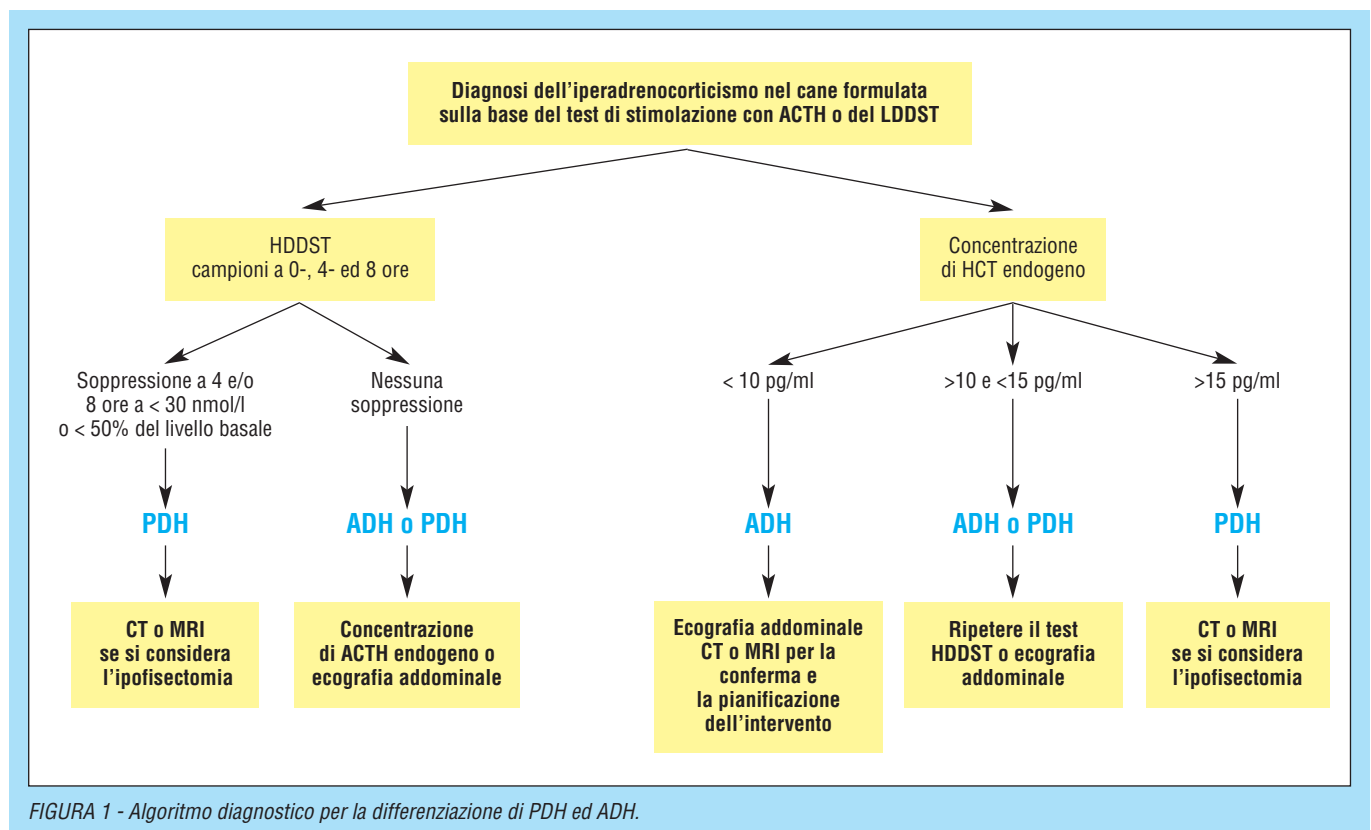


FIGURA 1 - Algoritmo diagnostico per la differenziazione di PDH ed ADH.

definitiva in 235 cani su 245 (95,9%).¹⁷ Sfortunatamente, non c'è modo di predire quando una concentrazione sierica di ACTH rientra nell'intervallo diagnostico.

Radiografia

L'esame radiografico dell'addome può essere utile per la differenziazione se si riscontra un tumore surrenalico. Su 94 tumori in 88 cani (6 dei quali colpiti in forma bilaterale), nel 53% dei casi è stata possibile un'identificazione grazie alla calcificazione all'interno del tumore e/o alla visualizzazione di una massa.¹⁷ Sia gli adenomi che i carcinomi possono contenere radiopacità minerali o presentarsi come una massa situata cranialmente al rene. Di solito, alla neoplasia surrenalica è associato un quadro di diffusa mineralizzazione, ma mineralizzazioni isolate e dai margini ben netti si possono sviluppare in animali clinicamente normali.¹⁹ In rari casi, la mineralizzazione si può anche riscontrare nelle surreni dei cani con PDH.²⁰ È interessante notare che nei cani con tumori bilaterali la radiografia addominale ha consentito la visualizzazione di una sola neoplasia.²¹⁻²³

Ecografia addominale

Ai fini della differenziazione, l'ecografia può trovare più applicazioni della radiografia. Con questa tecnica, negli animali con ADH è possibile individuare più facilmente i tumori surrenalici piccoli o non calcificati e nei cani con PDH è possibile visualizzare un ingrossamento bilaterale delle surreni. Tuttavia, l'ecografia è limitata dalla difficoltà di visualizzazione delle ghiandole a causa delle loro dimensioni, della posizione retroperitoneale o della presenza di altre condizioni patologiche.^{24,25} La surrene destra è più difficile da visualizzare della sinistra.²⁵⁻²⁷ Anche in condizioni normali si può avere un'asimmetria all'interno di una singola ghiandola o fra le due ghiandole, che non va confusa con la presenza di un tumore surrenalico.²⁰

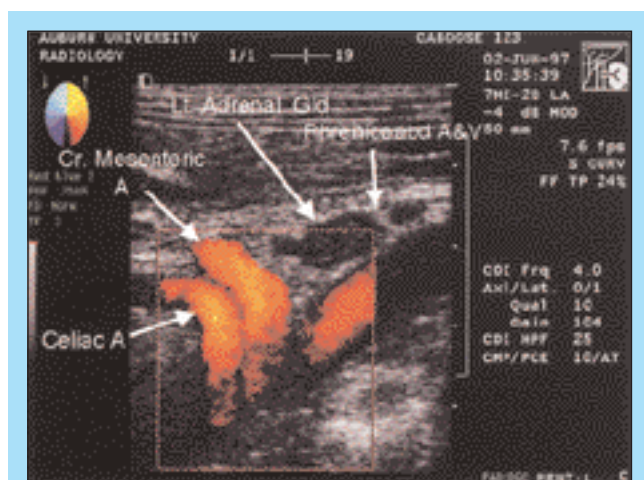


FIGURA 2 - Ecografia Doppler a codice di colore di una surrene sinistra normale, che evidenzia il decorso della vena frenico-addominale sulla ghiandola.

Nei cani con PDH è possibile riscontrare un ingrossamento bilaterale delle surreni. La struttura e l'omogeneità del parenchima appaiono tipicamente normali, ma si possono osservare delle eterogeneità con aree focali di dimensioni variabili caratterizzate da un aumento dell'ecogenicità (Fig. 2).²⁰

Anche se l'ecografia definisce la localizzazione, le dimensioni e il coinvolgimento degli organi da parte dei tumori surrenalici in modo più preciso della sola radiografia, le neoplasie non sempre si vedono. Su 79 tumori sono state riscontrate nell'86% dei casi.¹⁷ Quando la neoplasia è sfuggita all'identificazione, la ghiandola surrenale colpita si presentava normale o non veniva neppure visualizzata.^{22,23,26} Il tumore può essere ipo-, iso- o iperecogeno in confronto alla corticale renale, oppure può presentare un'ecogenicità mista. Si può osservare una mineralizzazione di aree di necrosi o emorragia (Fig. 3).^{28,29} La surrene può anche semplicemente apparire ingrossata.²² I casi di tumori surrenalici bilaterali possono essere confusi con un'iperplasia bilaterale della ghiandola, portando ad una falsa diagnosi di PDH.²²



FIGURA 3 - Esame ecografico di una surrene sinistra ingrossata (freccia) situata craniomedialmente al rene sinistro (Ltkid).

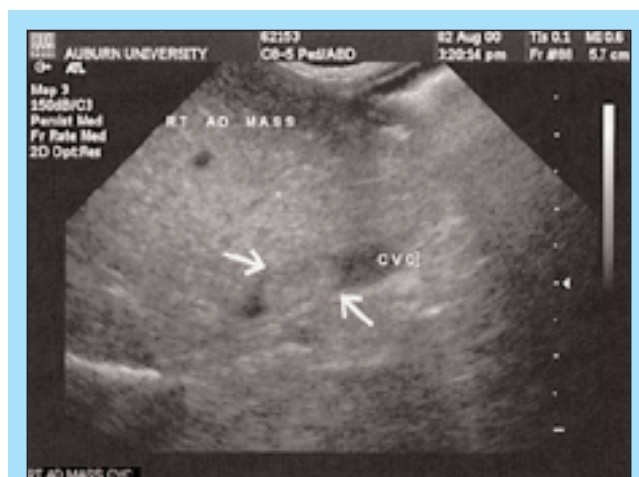


FIGURA 4 - Esame ecografico di una massa iperecogena (freccia) all'interno della vena cava caudale (CVC). L'ecografia non è in grado di differenziare un coinvolgimento tumorale da un trombo.

È improbabile che si riesca ad effettuare la differenziazione fra adenoma e carcinoma surrenalico con l'ecografia, perché queste neoplasie possono apparire simili. Non ci si può basare né sull'ecogenicità, né sulla presenza di mineralizzazioni. Si possono tuttavia trovare delle lesioni indicative di metastasi, specialmente a livello epatico.^{23,29} Il riscontro di un'invasione nella vena cava suggerisce un carcinoma o un trombo (Fig. 4). L'assenza di questo riscontro non significa però che l'invasione non ci sia, perché può sfuggire.^{30,31}

Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (TC) addominale è un metodo ancor più sensibile per valutare la struttura della surrene ed ha consentito di differenziare correttamente un ingrossamento bilaterale o monolaterale in 36 cani.¹⁷ Le ghiandole iperplastiche possono apparire leggermente arrotondate rispetto a quelle normali,³² si possono rilevare delle mineralizzazioni non evidenti nelle radiografie e si può vedere l'ipoplasia di una ghiandola controllaterale ad un tumore surrenalico,^{33,34} ma questa tecnica ha ancora delle limitazioni. L'ingrossamento non è sempre apparente e le ghiandole possono essere di dimensioni normali.³³

Probabilmente, è impossibile distinguere fra masse benigne e maligne sulla base delle dimensioni, della forma o delle valutazioni effettuate prima e dopo la somministrazione di un mezzo di contrasto.³² Infine, può essere difficile distinguere l'invasione vascolare. Le surreni ingrossate possono aderire alla vena cava o comprimerla, suggerendo un'invasione quando questa in realtà non è presente.^{32,33,35}

È anche possibile utilizzare la TC standard e dinamica per la valutazione dell'ipofisi. Con la TC standard, i tumori ipofisari sono tipicamente localizzati nella sella turcica e si estendono dorsalmente e lateralmente lungo la base dell'encefalo. Si possono osservare idrocefalo bilateralmente simmetrico, effetto di massa, edema peritumorale e mineralizzazione.^{36,37} La maggior parte dei tumori presenta un'accentuazione minima o marcata del contrasto e margini ben definiti.^{32,36,38} Le piccole neoplasie ipofisarie possono sfuggire alla visualizzazione con o senza mezzo di contrasto,³² per cui il mancato riscontro di una massa visibile non esclude il PDH.^{32,36}

La TC dinamica è più sensibile di quella convenzionale ad accentuazione del contrasto.³⁸ Nelle ipofisi normali del cane si osservano due distinti quadri di accentuazione: una intensa e precoce, detta *flush ipofisario*, seguita da quella del margine periferico (Fig. 5).^{39,40} È anche possibile valutare le dimensioni dell'ipofisi relative a quelle dell'encefalo (rapporto P:B [*pituitary:brain*]).⁴¹ Nei cani con PDH, le anomalie possono essere visualizzate come un incremento del rapporto P:B o una dislocazione o distruzione del *flush ipofisario*, ma i risultati possono ancora essere normali; quindi, la sensibilità non è del 100%.³⁸ Se ai fini della terapia si prende in considerazione l'ipofisectomia, la sensibilità aggiuntiva della TC dinamica può risultare utile per garantire l'attuazione del corretto trattamento. In altri casi, il ricorso a questa metodica può non essere giustificato.

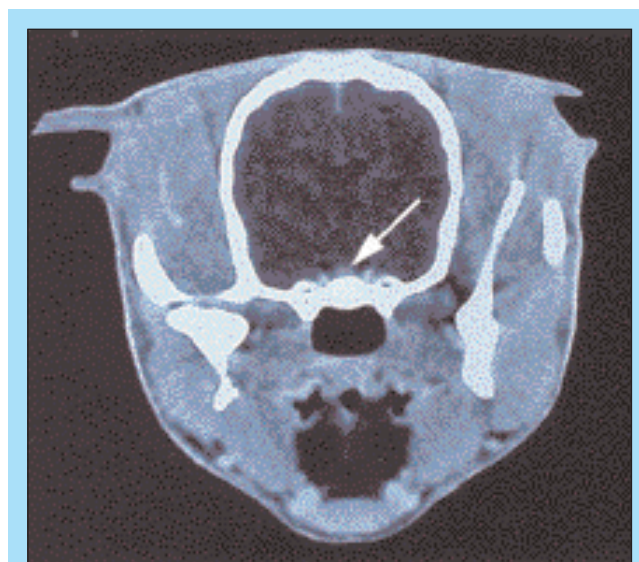


FIGURA 5 - Immagine TC di un'ipofisi normale (freccia) dopo somministrazione di un mezzo di contrasto IV.

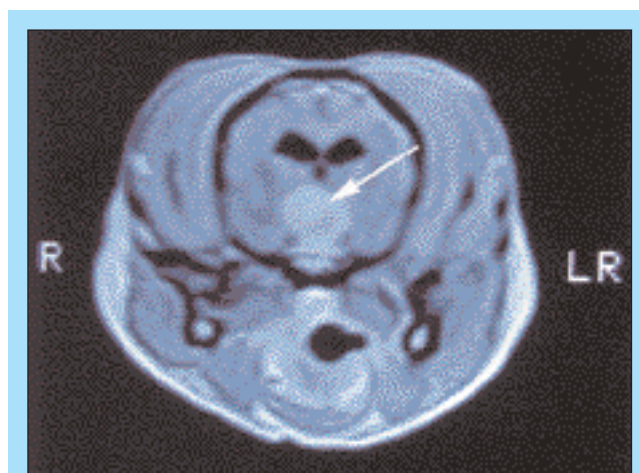


FIGURA 6 - MRI di una grossa massa che accentua il contrasto (freccia) nell'area ipofisaria.

Risonanza magnetica

La MRI non è stata utilizzata come test di differenziazione, bensì per valutare le dimensioni di una massa ipofisaria in casi noti di PDH. In due studi condotti su cani colpiti da questa neoplasia che mostravano segni neurologici inspiegabili, in tutti i soggetti esaminati è stata osservata una massa ipofisaria. Queste formazioni avevano tipicamente un diametro superiore ad 1 cm, ma possono essere più piccole.^{42,43} La maggior parte dei tumori accentua il contrasto (Fig. 6).^{42,43}

PIANIFICAZIONE PREOPERATORIA

La selezione del paziente è una delle preoccupazioni primarie quando si considera il ricorso alla chirurgia per il trattamento dell'iperadrenocorticismismo. In primo luogo, e soprattutto, il chirurgo si deve assicurare della localizzazione del tumore basandosi su dati endocrinologici e di

diagnostica per immagini. Le neoplasie ipofisarie di dimensioni superiori ad 1 cm generalmente non sono suscettibili di resezione e richiedono di prendere in considerazione il ricorso ad altre modalità terapeutiche. La maggior parte degli adenomi ipofisari ha però un diametro inferiore ad 1 cm e viene considerata suscettibile di rimozione chirurgica.

Per identificare ogni eventuale processo patologico che potrebbe rendere un cane inadatto ad un intervento di notevole entità si effettuano l'esame emocromocitometrico completo, il profilo biochimico, l'analisi dell'urina e le radiografie del torace. Poiché la maggior parte degli animali con iperadrenocorticismo ha più di 7 anni di età,¹ è importante effettuare uno screening sullo stato di salute generale.

Nei cani con ADH, è possibile utilizzare l'ecografia addominale (se non sono stati condotti studi di diagnostica per immagini per differenziare il PDH dall'ADH) per valutare le dimensioni delle surreni ed il grado di invasione tissutale locale e per identificare le forme metastatiche. Anche se due studi hanno descritto una bassa frequenza di metastasi al momento della chirurgia,^{15,44} in un altro è stata segnalata un'incidenza fino al 50%.⁴⁵ In una percentuale di cani con carcinomi che può arrivare fino al 21% si può avere un'estesa invasione locale che coinvolge la vena cava caudale, ma solo raramente si ha un interessamento della vena renale che impone una nefrectomia.⁴⁵

Nei casi in cui è necessario asportare un rene, occorre accertarsi della capacità del paziente di sopravvivere soltanto con quello controlaterale. Se sulla base dei risultati del profilo biochimico e dell'analisi dell'urina si sospetta una nefropatia, bisogna condurre ulteriori indagini diagnostiche per determinare la funzionalità renale. L'urografia escretoria e l'ecografia addominale forniscono utili informazioni sulle nefropatie, mentre la scintigrafia consente una valutazione quantitativa della funzione di ciascun rene.⁴⁶⁻⁴⁸

Per contribuire al controllo dell'iperadrenocorticismo prima dell'intervento chirurgico, è possibile avviare una terapia con ketoconazolo. Quest'ultimo può migliorare i segni clinici nei pazienti colpiti. Il dosaggio iniziale è di 5 mg/kg PO bid per 7 giorni e può essere aumentato a 10 mg/kg PO bid se non si notano gravi effetti indesiderati.⁴⁹ In alternativa, si può usare il mitotano.

IPOFISECTOMIA

Tutte le tecniche chirurgiche accettate per l'ipofisectomia prevedono un approccio alla ghiandola per via ventrale. La ghiandola stessa è situata in una piccola depressione dello sfenoide (sella turcica), l'osso che a sua volta forma la base della calotta cranica e la volta del rinofaringe. Anche se alcuni chirurghi preferiscono accedere allo sfenoide operando attraverso l'apertura della bocca, l'autore preferisce accedere praticando una piccola incisione paramandibolare attraverso la regione ventrale del collo.⁵⁰ Una volta raggiunto lo sfenoide, l'osso viene rimosso accuratamente in posizione esattamente ventrale all'ipofisi. Questa precisione richiede un'accurata localizzazione della ghiandola mediante CT o MRI ed è assolutamente necessaria per evitare le strutture circostanti. Una volta visualizzata la

ghiandola, la si rimuove integralmente mediante estirpazione manuale ed aspirazione,²¹ oppure utilizzando un aspiratore chirurgico ad ultrasuoni.⁵⁰ L'ideale sarebbe rimuovere soltanto il tumore ipofisario e lasciare in sede il tessuto ghiandolare vitale residuo. Tuttavia, il limitato campo visivo e le ridotte dimensioni della neoplasia ne precludono la costante visualizzazione. Quindi, si asporta l'intera ghiandola e, dopo l'intervento, si sottopone il paziente alla somministrazione dei necessari ormoni sostitutivi. La cavità che rimane nello sfenoide viene quindi zaffata con cera o Gelfoam (Pharmacia & Upjohn) e gli strati di mucosa vengono avvicinati e suturati con un materiale assorbibile.

Il trattamento postoperatorio viene suddiviso in un intervento immediato, uno a breve termine ed uno a lungo termine. L'obiettivo principale da conseguire nell'immediato è il mantenimento del volume. Poiché l'ipofisi posteriore è stata rimossa con la parte restante della ghiandola, è stata asportata la zona di deposito dell'ormone antidiuretico. Quindi, il paziente ha una ridotta capacità di concentrare l'urina e ne deriva una diuresi significativa. Le concentrazioni sieriche degli elettroliti devono essere monitorate con cura perché può comparire una grave ipernatremia. Per aiutare a mantenere il volume occorre somministrare fluidi isotonici a basse concentrazioni di sodio (ad es., 0,45% NaCl + 2,5% destrosio) ed ormone antidiuretico di sintesi (ad es., desmopressina; una goccia nel sacco congiuntivale due-tre volte al giorno). Inoltre si deve ricorrere alla somministrazione di un antibiotico ad ampio spettro in dosi molto elevate, poiché l'intervento è stato effettuato in ambiente non sterile. Infine, bisogna somministrare prednisone a dosaggio fisiologico (0,25 mg/kg PO sid o bid), nonché degli analgesici postoperatori.

Il trattamento a breve termine (da 1 a 10 giorni) consiste nel monitoraggio continuo della concentrazione degli elettroliti sierici e nella somministrazione di ormone antidiuretico di sintesi, di antibiotici e di corticosteroidi. Inoltre, 24 ore dopo l'intervento chirurgico i pazienti devono essere incoraggiati ad alimentarsi e bere. Occorre controllare la produzione di lacrime perché la cheratocongiuntivite secca è una rara complicanza dell'ipofisectomia e di norma è la conseguenza di un trauma ai nervi petrosi maggiori.⁵¹ Dato che, con l'ipofisi, è stata eliminata la capacità di secernere l'ormone tireotropina-stimolante, si deve somministrare tiroxina (0,022 mg/kg PO bid). Nonostante siano stati asportati anche tutti gli altri ormoni ipofisari, non è necessario effettuare una terapia sostitutiva con altri diversi da quelli descritti. L'animale non sarà più in grado di procreare; tuttavia, di norma la cosa non preoccupa perché la maggior parte dei cani con PDH ha superato l'età della procreazione attiva e spesso è già stata sterilizzata.

In molti casi, il trattamento a lungo termine è ridotto. La maggior parte dei cani è in grado di produrre urina concentrata entro i 10 giorni successivi all'intervento chirurgico. In caso contrario, è necessario continuare la somministrazione di ormone antidiuretico. Per il resto della vita dell'animale potrà essere necessaria la somministrazione di tiroxina (0,022 mg/kg PO bid) e prednisone (0,25 mg/kg/die PO). Inoltre, per individuare carenze nella remissione sono necessari un esame semestrale per verificare le eventuali recidive dei segni clinici e un test di screening per rilevare l'iperadrenocorticismo.

SURRENALECTOMIA

Prima della surrenalectomia si devono somministrare corticosteroidi. L'eccesso di cortisolo prodotto dal tumore causa un feedback negativo dell'ipofisi, che esita in atrofia della surrene controlaterale. I soggetti non sottoposti al trattamento con steroidi esogeni possono morire nelle 12-18 ore dopo l'intervento chirurgico.⁵² Si possono impiegare prednisone sodio succinato (1-2 mg/kg IV), desametasone (0,1-0,2 mg/kg IV) o idrocortisone (4-5 mg/kg IV).⁵³ Se si deve eseguire una surrenalectomia bilaterale, prima dell'intervento chirurgico bisogna iniziare una somministrazione di mineralcorticoidi (ad es., desossicorticosterone [2 mg/kg IM o SC], fludrocortisone [0,02 mg/kg PO sid]).⁵⁴ Va presa in considerazione la somministrazione perioperatoria di antibiotici perché un'esposizione a lungo termine a steroidi comporta immunosoppressione. Si può anche effettuare un trattamento perioperatorio con basse dosi di eparina per contribuire a ridurre le probabilità di eventi embolici.⁵⁵ In aggiunta alla preparazione di routine della parte ventrale dell'addome, nel caso si sospetti un coinvolgimento della vena cava occorre preparare anche il collo per effettuare il prelievo di un innesto venoso giugulare. Dato il grado di difficoltà chirurgica, la contemporanea presenza di due chirurghi esperti può aumentare le probabilità di ottenere un esito favorevole, specialmente quando si sospetta un'estesa invasione locale del tumore.

Si possono utilizzare due approcci, paralombare o lungo la linea mediana. Il primo può essere impiegato per una surrenalectomia unilaterale. Il vantaggio di questo approccio è dato dal fatto che consente di ottenere un'adeguata esposizione della ghiandola, riducendo al minimo la dissezione e il danneggiamento degli organi adiacenti (ad es., pancreas) durante la retrazione. I vantaggi dell'approccio lungo la linea mediana ventrale sono la possibilità di esplorare l'addome alla ricerca di metastasi e l'esposizione di entrambe le surreni.

Dato il numero e la localizzazione dei piccoli vasi che alimentano i tumori surrenalici, per l'emostasi sono utili le emoclip e la cauterizzazione. La surrene destra è situata sotto la vena cava, e la sua capsula può essere attaccata al vaso.⁵⁵ Nei casi in cui quest'ultimo è invaso dalla neoplasia, può essere necessaria una venotomia per l'estrazione del tumore.⁵³ La venotomia o la resezione della vena cava richiedono l'arresto temporaneo, parziale o completo, del flusso sanguigno. A questo scopo possono essere impiegati pinze vascolari atraumatiche o lacci emostatici di Rumel (utilizzando un nastro ombelicale).

Anche se si tratta di una soluzione poco frequente in medicina veterinaria, si può eseguire un innesto venoso, che consente la resezione in blocco della surrene e della vena cava colpita. Recentemente, è stato utilizzato un innesto venoso giugulare autogeno per creare uno *shunt* portosistemico extraepatico.⁵⁶ Dal momento che è di dimensioni simili, la vena giugulare può essere innestata nello stesso modo della vena cava. In alcuni casi, è impossibile effettuare una resezione completa per la presenza di un'eccessiva invasione locale o di metastasi. Il chirurgo deve anche prendere in considerazione l'applicazione di una sonda da digiunostomia prima della chiusura, perché una delle possibili complicazioni postoperatorie è la pancreatite.

Come per tutti i cani con iperadrenocorticismo, l'esposizione a lungo termine a livelli eccessivi di glucocorticoidi può portare ad una guarigione ritardata o predisporre il paziente alle infezioni. Per la sutura del piano dell'incisione destinato ad assicurare la tenuta della chiusura della breccia si raccomanda di utilizzare un materiale lentamente assorbibile o non assorbibile.⁵⁵

Nel periodo postoperatorio si deve ripetere la somministrazione dello stesso glucocorticoide utilizzato prima dell'intervento al medesimo dosaggio. Dopo 1-2 giorni di dosaggi sovra fisiologici, è possibile utilizzare prednisone o prednisolone alla dose di 0,25 mg/kg PO sid per 1-2 settimane e poi ridurre gradualmente e lentamente fino a che la stimolazione con ACTH non rivela un normale rilascio di cortisolo.⁵³ La normale produzione di cortisolo è solitamente presente a distanza di 3-9 settimane dalla surrenalectomia monolaterale.⁴⁵ È raro che quest'ultima renda necessaria un'integrazione con mineralcorticoidi. In caso di intervento bilaterale, invece, bisogna continuare a somministrare per tutta la vita glucocorticoidi e mineralcorticoidi. Le possibili complicazioni precoci dell'operazione sono rappresentate da emorragia, ipoadrenocorticismo, tromboembolismo polmonare e pancreatite.⁵⁵ Dopo l'intervento, è necessario monitorare strettamente la frequenza cardiaca, il colore delle mucose, il tempo di riempimento capillare ed i livelli di elettroliti. L'analisi dei gas ematici effettuata in serie nel periodo postoperatorio può contribuire all'identificazione precoce del tromboembolismo polmonare, specialmente se si nota dispnea o tachipnea.

Un test postoperatorio di stimolazione con ACTH condotto entro 2-4 giorni dalla surrenalectomia monolaterale deve rivelare una risposta abnormemente bassa. Il riscontro di valori normali o elevati di cortisolo può indicare l'esistenza di metastasi, di un tumore surrenalico residuo o di una neoplasia ipofisaria.⁵⁷ Se l'origine dell'eccesso di cortisolo è rappresentata da una forma metastatica o da un'incompleta rimozione del tumore, si deve avviare la terapia con mitotano ed effettuare un monitoraggio con test di stimolazione con ACTH. Poiché il prednisone, il prednisolone e l'idrocortisone interferiscono con la misurazione del cortisolo, non vanno somministrati nelle 12 ore prima dell'esecuzione di test di stimolazione con ACTH. In un paziente diabetico, una volta eliminati i livelli eccessivi di glucocorticoidi endogeni, il fabbisogno di insulina esogena può diminuire. La glicemia va monitorata strettamente e può essere necessario ridurre la dose di insulina.⁵⁷

ESITO

Gli studi a lungo termine che documentino l'efficacia dell'ipofisectomia nel cane sono scarsi. Nell'uomo, tuttavia, la chirurgia ipofisaria per il trattamento del PDH è caratterizzata da un tasso di remissione del 75-80%. Fra questi pazienti, il 13% circa presenta una recidiva dei segni clinici correlata ad una ricrescita tumorale.⁵⁸ L'unico grande studio condotto nel cane ha riguardato 52 animali di questa specie sottoposti ad ipofisectomia per il trattamento del PDH. In 43 soggetti (80%) si è ottenuta la remissione, mentre le recidive sono state osservate in 5 casi (11%).⁵¹

Per quanto riguarda le surrenectomie unilaterali, sono stati riferiti valori di mortalità totale operatoria e postoperatoria precoce (entro un mese) compresi fra il 14%⁴⁴ ed il 60%.⁴⁵ Le cause di mortalità sono rappresentate da eutanasia dovuta a metastasi estese, inadeguata integrazione con steroidi, emorragie, pancreatite, tromboembolismo polmonare e polmonite. Per le surrenectomie bilaterali è stato segnalato un tasso di mortalità perioperatorio del 21%.⁴⁴

Nei casi di ADH, le complicazioni a lungo termine e la prognosi dipendono dall'entità dell'invasione e dalla presenza delle metastasi, che sono più comuni a livello di fegato e polmoni. I cani con adenomi o carcinomi localizzati e un'invasione locale minima possono potenzialmente andare incontro a guarigione.¹⁵ La remissione temporanea dei segni clinici è possibile anche in animali con invasione locale e coinvolgimento della vena cava. La recidiva dei segni clinici correlata ad iperadrenocorticismo entro 3 anni dall'intervento è stata segnalata nel 33% circa dei cani con tumori surrenalici.¹⁵ È anche importante notare che la rottura della capsula surrenalica al momento dell'intervento non comporta necessariamente una prognosi sfavorevole. Van Sluijs *et al.*¹⁵ hanno riferito che due cani su cinque con rottura della capsula sono vissuti almeno 8 e 48 mesi dopo l'intervento senza alcun segno di recidiva. Il tasso complessivo di guarigione per i tumori adrenocorticali è circa del 50%.²¹ È importante notare che le procedure chirurgiche per il trattamento dell'iperadrenocorticismo sono difficili e comportano alcuni rischi. Con l'esperienza, tuttavia, sono relativamente sicure ed offrono una possibilità di guarigione per una malattia comune e potenzialmente letale.

Bibliografia

- Feldman EC, Nelson RW: Hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome), in Feldman BF, Nelson RW (eds): Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, ed 2. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 187-265.
- Kemppainen RJ, Peterson ME: Animal models of Cushing's disease. Trends Endocrinol Metab 5(1):21-28, 1994.
- Behrend EN, Kemppainen RJ: Medical therapy of canine Cushing's syndrome. Compend Contin Educ Pract Vet 20(6):679-698, 1998.
- Peterson ME: Medical treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs: Should L-deprenyl (Anipryl) ever be used? J Vet Intern Med 13(4):289-290, 1999.
- Reusch C, Steffen T, Hoerauf A: The efficacy of L-deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. J Vet Intern Med 13:291-301, 1999.
- Behrend EN, Kemppainen RJ, Clark TP, et al: Treatment of hyperadrenocorticism in dogs: A survey of internists and dermatologists. JAVMA 215(7):938-943, 1999.
- Kintzer PP, Peterson ME: Mitotane (o,p'-DDD) treatment of 200 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. J Vet Intern Med 5(3):182-190, 1991.
- Bertoy EH, Feldman EC, Nelson RW, et al: One-year follow-up evaluation of magnetic resonance imaging of the brain in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. JAVMA 208:1268-1273, 1996.
- Cushing H: Surgical experiences with pituitary disorders. JAMA LXIII(18):1515-1525, 1914.
- Rijnberk A, Kinderen PJ, Thijssen JHH: Spontaneous hyperadrenocorticism in the dog. J Endocrinol 41:397-406, 1968.
- Henry RW, Hulse DA, Archibald J, et al: Transsphenoidal hypophysectomy with mandibular symphysiotomy in the dog. Am J Vet Res 43(10):1825-1829, 1982.
- Lantz GC, Ihle SL, Nelson RW, et al: Transsphenoidal hypophysectomy in the clinically normal dog. Am J Vet Res 49(7):1134-1142, 1988.
- Niebauer GW, Evans SM: Transsphenoidal hypophysectomy in the dog: A new technique. Vet Surg 17(6):296-303, 1988.
- Meij BP: Transsphenoidal hypophysectomy for the treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. Vet Q 20:98-100, 1998.
- Van Sluijs FJ, Sjollem BE, Voorhout G, et al: Results of adrenalectomy in 36 dogs with hyperadrenocorticism caused by adrenocortical tumor. Vet Q 17(3):113-116, 1995.
- Feldman EC, Feldman MS, Nelson RW: Use of low- and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. JAVMA 209(4):772-775, 1996.
- Behrend EN, Kemppainen RJ: Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. Vet Clin N Am Small Anim Pract 31(5):985-1004, 2001.
- Feldman EC, Tyrrell JB, Bohannon NV: The synthetic ACTH stimulation test and measurement of endogenous plasma ACTH levels: Useful diagnostic indicators for adrenal disease in dogs. JAVMA 14:524-531, 1978.
- Widmer WR, Guptill L: Imaging techniques for facilitating diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs and cats. JAVMA 206(12):1857-1864, 1995.
- Grooters AM, Biller DS, Theisen SK, et al: Ultrasonographic characteristics of the adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: Comparison with normal dogs. J Vet Intern Med 10:110-115, 1996.
- Pennick DG, Feldman EC, Nyland TG: Radiographic features of canine hyperadrenocorticism caused by autonomously functioning adrenocortical tumors: 23 cases (1976-1978). JAVMA 192(11):1604-1608, 1988.
- Ford SL, Feldman EC, Nelson RW: Hyperadrenocorticism caused by bilateral adrenocortical neoplasia in dogs: Four cases (1983-1988). JAVMA 202(5):789-792, 1993.
- Reusch CE, Feldman EC: Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. J Vet Intern Med 5:3-10, 1991.
- Grooters AM, Biller DS, Miyabayashi T, et al: Evaluation of routine abdominal ultrasonography as a technique for imaging the canine adrenal glands. JAAHA 30(Sept/Oct):457-462, 1994.
- Saunders HM, Pugh CR, Rhodes WH: Expanding applications of abdominal ultrasonography. JAAHA 28:369-374, 1992.
- Kantrowitz BM, Nyland TG, Feldman EC: Adrenal ultrasonography in the dog. Vet Radiol Ultrasound 27(3):91-96, 1986.
- Chun TY, Wendell D, Gregg D, et al: Estrogen-induced rat pituitary tumor is associated with loss of retinoblastoma susceptibility gene product. Mol Cell Endocrinol 146(1-2):87-92, 1998.
- Peterson ME, Gilbertson SR, Drucker WD: Plasma cortisol response to exogenous ACTH in 22 dogs with hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia. JAVMA 180(5):542-544, 1982.
- Poffenbarger EM, Feeney DA, Hayden DW: Gray-scale ultrasonography in the diagnosis of adrenal neoplasia in dogs: Six cases (1981-1986). JAVMA 192(2):228-232, 1988.
- Besso JG, Pennick DG, Gliatto JM: Retrospective ultrasonographic evaluation of adrenal lesions in 26 dogs. Vet Radiol Ultrasound 38(6):448-455, 1997.
- Voorhout G, Rijnberk A, Sjollem BE, et al: Nephrotomography and ultrasonography for the localization of hyperfunctioning adrenocortical tumors in dogs. Am J Vet Res 51(8):1280-1285, 1990.
- Voorhout G, Stolp R, Lubberink AA, van Waes PF: Computed tomography in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism not suppressible by dexamethasone. JAVMA 192(5):641-646, 1988.
- Emms SG, Wortman JA, Johnston DE, et al: Evaluation of canine hyperadrenocorticism using computed tomography. JAVMA 189(4):432-439, 1986.
- Bailey MQ: Use of x-ray-computed tomography as an aid in localization of adrenal masses in the dog. JAVMA 188(9):1046-1049, 1986.
- Voorhout G, Stolp R, Rijnberk A, et al: Assessment of survey radiography and comparison with x-ray computed tomography for detection of hyperfunctioning adrenocortical tumors in dogs. JAVMA 196(11):1799-1803, 1990.
- Turrel JM, Fike JR, LeCouteur RA, et al: Computed tomographic characteristics of primary brain tumors in 50 dogs. JAVMA 188(8):851-856, 1986.
- Nelson RW, Ihle SL, Feldman EC: Pituitary macroadenomas and macroadenocarcinomas in dogs treated with mitotane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 13 cases (1981-1986). JAVMA 194(11):1612-1617, 1989.
- Voorhout G, Meij BP, Van Den Ingh TS, et al: Dynamic computed tomography of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism [Thesis]. Utrecht: University of Utrecht, 1997, pp 205-219.
- Love NE, Fisher P, Hudson E: The computed tomographic enhancement pattern of the normal canine pituitary gland. Vet Radiol Ultrasound 41:507-510, 2000.
- van der Vlugt-Meijer RH, Meij BP, Voorhout C: Dynamic CT of the pituitary gland in dogs [abstract]. Vet Radiol Ultrasound 37:483, 1996.

41. Kooistra HS, Voorhout G, Mol JA, et al: Correlation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Endocrinol* 152(3):387-394, 1997.
42. Bertoy EH, Feldman EC, Nelson RW, et al: Magnetic resonance imaging of the brain in dogs with recently diagnosed but untreated pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *JAVMA* 206(5):651-656, 1995.
43. Duesberg CA, Feldman EC, Nelson RW, et al: Magnetic resonance imaging for diagnosis of pituitary macrotumors in dogs. *JAVMA* 206(5):657-662, 1995.
44. Emms SG, Johnston DE, Eigenmann JE, et al: Adrenalectomy in the management of canine hyperadrenocorticism. *JAAHA* 23:557-564, 1987.
45. Scavelli TD, Peterson ME, Matthiesen DT: Results of surgical treatment for hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia in the dog: 25 cases (1980-1984). *JAVMA* 189(10):1360-1364, 1986.
46. Feeney DA, Johnston GR: The kidneys and ureters, in Thrall DE (ed): *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. Philadelphia, WB Saunders, 2002, pp 466-479.
47. Gookin JL, Stone EA, Spaulding KA, et al: Unilateral nephrectomy in dogs with renal disease: 30 cases (1985-1994). *JAVMA* 208(12):2020-2026, 1996.
48. Twardock AR, Krawiec DR, Lamb CR: Kidney scintigraphy seminars. *Vet Med Surg Small Anim* 6(2):164-169, 1991.
49. Feldman EC: Hyperadrenocorticism, in Feldman EC, Ettinger SJ (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine* ed 4. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 1538-1578.
50. Axlund TW, Behrend EN, Kemppainen RJ, et al: Hypophysectomy in dogs using an ultrasonic aspirator and a new surgical approach [abstract]. *J Vet Intern Med* 15:317, 2001.
51. Meij BP, Voorhout George, Van Den I, et al: Results of transsphenoidal hypophysectomy in 52 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Surg* 27:246-261, 1998.
52. Khosa SL, Pachaur SP: Effect of bilateral adrenalectomy on blood cellular and biochemical profiles in dogs. *Indian Vet J* 13:1393-1398, 1989.
53. Fossum TW (ed): *Small Animal Surgery*. St. Louis, Mosby, 1997, pp 401-441.
54. Hardy RM: Hypoadrenal gland disease, in Feldman EC, Ettinger SJ (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, ed 4. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 1579-1593.
55. Lipowitz AJ, Caywood DD, Newton CD, Schwartz A (eds): *Complications in Small Animal Surgery*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp 294-309.
56. Kyles AE, Gregory CR, Jackson J, et al: Evaluation of a portocaval venograft and ameroid ring for the occlusion of intrahepatic portocaval shunts in dogs. *Vet Surg* 30:161-169, 2001.
57. Matthiesen DT, Mullen HS: Problems and complications associated with endocrine surgery in the dog and cat. *Probl Vet Med* 2(4):627-667, 1990.
58. Bochicchio D, Losa M, Muchfelder M: Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: A retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3114-3120, 1995.