

Indicazioni attuali alla bisurrenectomia nella sindrome di Cushing: discussione della casistica personale

A. BORRELLI, C. BERGAMINI, R. LASSIG, A. VALERI, D. BORRELLI

RIASSUNTO: Indicazioni attuali alla bisurrenectomia nella sindrome di Cushing: discussione della casistica personale.

SUMMARY: Actual indications for bilateral adrenalectomy in the Cushing syndrome: discussion of a personal experience.

A. BORRELLI, C. BERGAMINI, R. LASSIG, A. VALERI, D. BORRELLI

A. BORRELLI, C. BERGAMINI, R. LASSIG, A. VALERI, D. BORRELLI

Dal 1975 ad oggi sono giunti alla nostra osservazione 68 pazienti affetti da sindrome di Cushing, di cui 48 (70.4%) con una forma ACTH-indipendente (SC) e 20 con una malattia di Cushing da adenoma ipofisario (MC). Di questi ultimi, giunti a noi dopo l'insuccesso della radioterapia ipofisaria o della ipofisectomia trans-sfenoidale, 16 sono stati operati di bisurrenectomia con approccio "open" e 4 sono stati sottoposti a surrenectomia laparoscopica mono o bilaterale in due tempi con approccio laterale. Del gruppo con patologia surrenalica primitiva, trattati con surrenectomia monolaterale o bilaterale, solo 19 (gli ultimi in senso cronologico) sono stati operati in laparoscopia in uno o due tempi.

Si sono verificati due decessi peri-operatori in pazienti con sindrome di McCune-Albright per complicanze cardiorespiratorie. Negli altri casi si è avuta la remissione definitiva e completa del quadro.

Alla luce dei dati emersi dalla nostra casistica, comparati con le evidenze riportate in letteratura, si riafferma il ruolo fondamentale della bisurrenectomia nel trattamento della MC, da attuarsi nei casi in cui l'ipofisectomia trans-sfenoidale fallisca. Tale trattamento è stato certamente reso più efficace dall'avvento della laparoscopia, che ha permesso di ridurre in maniera significativa morbilità e mortalità ed ha favorito la bisurrenectomia in due tempi rispetto a quella con temporanea, con i vantaggi di un minor traumatismo chirurgico e dell'assenza di complicanze addisoniane.

Since 1975 we have observed 68 patients with Cushing syndrome, 48 out of which with an ACTH-independent disease and 20 with an ACTH-dependent one, due to hypophysary adenoma. Out of the latter group of patients, which had a relapse of the disease after a previous trans-sphenoidal procedure, 16 underwent an open bilateral adrenalectomy and 4 a laparoscopic monolateral or bilateral adrenalectomy. Patients from the former group had an open or laparoscopic adrenalectomy, or a bilateral adrenalectomy in case of the rare bilateral diseases, as McCune-Albright syndrome.

All patients had a complete healing, except for 2 patients affected by McCune-Albright syndrome who died for cardiopulmonary complications.

We conclude that bilateral adrenalectomy plays a fundamental role in the treatment of Cushing disease, after the failure of the trans-sphenoidal procedures. This surgical therapy has been certainly improved by the introduction of the laparoscopic techniques, which allowed us to exert bilateral adrenalectomies in two times with a significant reduction of perioperative morbidity and mortality because of the less severe traumatism and the absence of Addisonian complications.

KEY WORDS: Cushing - Chirurgia.
Cushing - Surgery.

Premessa

Appare ormai ampiamente acquisito che il trattamento definitivo della sindrome di Cushing (SC) sia rappresentato dalla terapia chirurgica, rivolta all'ipofisi nelle forme di iperplasia bilaterale surrenalica ACTH-dipendenti (malattia di Cushing, MC; 68% dei casi), alle neoplasie, quasi sempre polmonari, che danno origine alle sindromi da produzione ectopica di ACTH o di CRF-corticotrophin releasing factor (SC ectopica; 15%) o infine ai surreni nei casi di adenoma o carcinoma surrenalico (SC surrenalica; 17%, di cui 5-10% maligni). La terapia medica ha, al contrario,

un ruolo solo palliativo, per lo più con effetto parziale e transitorio (6), (13).

Complessivamente le indicazioni della surrenectomia per i pazienti portatori di SC sono rappresentate da svariate opzioni a seconda che si tratti di MC, SC ectopica o SC surrenalica. Nel primo gruppo, oltre alle terapie storiche (surrenectomia monolaterale immediata, bisurrenectomia come primo approccio, surrenectomia unilaterale seguita da irradiazione ipofisaria esterna) (1), (10), (2), tutte abbandonate per la scarsa efficacia e l'elevata frequenza di recidive, l'attuale strategia chirurgica consiste nella chirurgia trans-sfenoidale eventualmente ripetuta e soltanto successivamente nella bisurrenectomia nei casi di ipercortisolismo ricorrente o persistente (12), (17), (14). L'intervento di bisurrenectomia si esegue in prima istanza anche nei casi di SC extra-ipofisaria a sede non

identificata e non aggredibile chirurgicamente. Infine, per quanto concerne le forme di SC non ACTH-dipendente del terzo gruppo, gli interventi indicati sono attualmente rappresentati dalla monosurrenectomia nei casi più frequenti di adenoma e dalla bisurrenectomia nelle rare entità che coinvolgono entrambi i surreni, quali la malattia primitiva nodulare, la malattia pigmentaria del surrene, l'iperplasia surrenale corticale macronodulare (1% dei casi) e le adenomatosi bilaterali surrenaliche, dovute o ad "autonomizzazione" di una precedente iperplasia ACTH-dipendente o ad anomalie recettoriali quali la sindrome di McCune-Albright e la SC "food-dependent" (16).

Per quanto concerne i risultati di tali approcci chirurgici, molti studi in passato hanno riportato una mortalità peri-operatoria per la bisurrenectomia fino al 19% ed una morbilità dal 7 all'83% (12), (17), mentre il rischio di sviluppare la sindrome di Nelson (4-22%) ed altre complicanze a lungo termine determinerebbe una riduzione significativa dell'aspettativa di vita. Inoltre sono stati descritti casi di persistenza o ricorrenza di ipercortisolismo dopo intervento nella misura di 1-24% (8), dovuto alla presenza di tessuto surrenalico accessorio in altri organi o di tessuto residuo nell'area surrenalica, specie nei pazienti obesi.

Negli ultimi anni grande spazio è stato dato alla bisurrenectomia con approccio laparoscopico (4), (7), (15), considerato ugualmente efficace e meno invasivo rispetto a quello "open", nonché dotato di notevoli vantaggi, quali maggiore visibilità del campo chirurgico, rischi ridotti di lasciare residui ghiandolari nella loggia surrenalica, riduzione dei tempi operatori con l'utilizzo del bisturi ad ultrasuoni e accorciamento della degenza ospedaliera (17). La tecnica laparoscopica sia nella mono che nella bisurrenectomia viene realizzata con l'approccio laterale secondo Gagner (più indicato per le monosurrenectomie in presenza di adenomi) (4), (5) oppure con l'approccio mediano, ovviamente più indicato nella bisurrenectomia contemporanea (9). Una via di mezzo è rappresentata dalla bisurrenectomia laparoscopica eseguita in due tempi con approccio laterale e ciò allo scopo di ridurre i rischi di mortalità e morbilità in malati così fragili sotto il profilo respiratorio, cardiocircolatorio e metabolico.

Alla luce di tali premesse analizzeremo la casistica personale dei pazienti operati per mono o bisurrenectomia, sottolineando in particolare le indicazioni alle varie scelte chirurgiche ed i risultati dell'approccio laparoscopico, attuato sistematicamente negli ultimi anni.

Pazienti e metodi

Dal 1975 ad oggi sono giunti alla nostra osservazione 68 pazienti affetti da SC, 56 donne (83.6%) e 12 uomini (16.3%), con rapporto D/U di 5/1. Di questi, 48 (70.4%) erano portatori

di una sindrome ACTH-indipendente – 45 adenomi surrenalici unici (66.6%) e 3 carcinomi (4.9%) – e 20 erano caratterizzati da una vera MC (29.5%).

Dei pazienti affetti da patologia surrenalica primitiva, 40 erano donne (85.7%) e 8 uomini (15.3%); 42 erano portatori di adenoma monolaterale (26 a destra e 16 a sinistra), 3 affetti da forme bilaterali, due dei quali presentavano una sindrome di McCune-Albright. Infine 3 pazienti erano portatori di carcinomi cortico-surrenalici secernenti cortisolo (due a destra ed uno a sinistra).

Risultati

Di tali pazienti, 27 sono stati sottoposti a surrenectomia monolaterale con tecnica "open" tradizionale (con approccio laparotomico mediano o secondo Fey-Bracci), uno a surrenectomia bilaterale "open" in due tempi, uno infine (affetto da sindrome di McCune-Albright) a surrenectomia bilaterale in un tempo. Fra tutti i pazienti operati per via laparotomica, 18 sono stati trattati prima del 1995, in era pre-laparoscopica. A partire dallo stesso anno 19 pazienti (6 dei quali presentavano una forma di Cushing preclinico senza sintomi clinici evidenti) sono stati sottoposti a surrenectomia laparoscopica monolaterale. In un paziente affetto da sindrome di McCune-Albright era prevista la bilateralizzazione che tuttavia non è stata portata a termine per il sopraggiunto decesso.

Nell'intera casistica dei pazienti affetti da forme di iperplasia surrenalica bilaterale ACTH-dipendente afferiti al nostro ospedale (complessivamente 210 soggetti) l'indicazione chirurgica è stata posta dopo l'esecuzione, senza successo, della radioterapia ipofisaria, praticata fino a metà degli anni '80 (14 pazienti su 140 trattati, 10%) e dopo ipofisectomia trans-sfenoidale successivamente (6 pazienti su 70 trattati, 5%). Pertanto su 210 pazienti solo 20 sono stati avviati alla terapia chirurgica (19 con MC propriamente detta ed 1 con ipercortisolismo da ACTH ectopico). Di questi, 16 sono stati operati con approccio "open", di cui 6 di surrenectomia monolaterale e 10 bilaterale (4 in un solo tempo con approccio laparotomico mediano e 6 in due tempi, a distanza variabile da 6 mesi a 2 anni, media 15 mesi, tra i due interventi chirurgici). Quattro pazienti infine sono stati sottoposti a surrenectomia laparoscopica, bilaterale in tre e monolaterale in uno, in attesa della surrenectomia controlaterale, tutti con approccio laterale. Nel caso del paziente affetto da SC da ACTH ectopico (carcinoide polmonare) l'indicazione chirurgica è stata posta per la recidiva della sindrome dopo l'intervento di chirurgia polmonare.

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche salienti della casistica.

Si sono verificati solo due decessi peri-operatori (in II ed in VII giornata) nei due pazienti affetti da sindrome di McCune-Albright, per arresto cardiaco e per edema polmonare (uno operato di bisurrenectomia

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA CASISTICA E TIPO DI INTERVENTI CHIRURGICI

ENTITÀ CLINICA	ANATOMIA PATOLOGICA	INTERVENTO
<i>Sindrome di Cushing ad ACTH normale o ridotto</i> 48 pz	Adenoma monolaterale 42 pz	Surrenectomia laparotomica 24 pz
		Surrenectomia laparoscopica 18 pz
	Adenomatosi bilaterale semplice 1 pz	Surrenectomia laparotomica bilaterale in due tempi 1 pz
	Sindrome di McCune-Albright 2 pz	Surrenectomia laparotomica bilaterale in un tempo 1 pz
		Surrenectomia laparoscopica monolaterale 1 pz
	Carcinoma monolaterale 3 pz	Surrenectomia laparotomica 3 pz
<i>Sindrome di Cushing ad elevato ACTH</i> 20 pz	Iperplasia surrenalica bilaterale da microadenoma ipofisario ACTH-dipendente 19 pz	Surrenectomia laparotomica monolaterale + irradiazione 6 pz
		Surrenectomia laparotomica bilaterale in un tempo 4 pz
		Surrenectomia laparotomica bilaterale in due tempi 6 pz
		Surrenectomia laparoscopica monolaterale in un tempo 1 pz
		Surrenectomia laparoscopica bilaterale in due tempi 2 pz
	Carcinoide polmonare secernente ACTH 1 pz	Surrenectomia laparoscopica bilaterale in due tempi 1 pz

“open” e l’altro di monosurrenectomia laparoscopica).

Nei pazienti affetti da MC si sono verificate recidive del quadro clinico in due casi trattati con surrenectomia monolaterale ed irradiazione dell’ipofisi: tali pazienti sono stati trattati con surrenectomia contralaterale a distanza di 3 e 4 anni, mentre gli altri hanno presentato remissione definitiva del quadro clinico.

Considerazioni

L’approccio terapeutico alla SC è del tutto lineare nel caso che la malattia sia primitivamente localizzata a livello surrenalico o extra-ipofisario, essendo ovviamente la chirurgia l’unica soluzione con intenti di radicalità.

Più complesso e dibattuto appare invece l’approccio terapeutico alla MC. L’efficacia attuale in termini di risoluzione definitiva del quadro clinico raggiunta dalla chirurgia ipofisaria trans-sfenoidale ha ovviamente ridotto in modo alquanto significativo le indicazioni alla chirurgia surrenalica nella sindrome di Cushing ACTH-dipendente. Ciò risulta confermato dalla nostra casistica, da cui emerge che solo il 5% dei pazienti pervenuti al Centro di Endocrinologia del nostro Dipartimento ha dovuto ricorrere a procedure chirurgiche sui surreni dopo il fallimento della chirurgia ipofisaria. L’affinarsi progressivo di tale tecnica, nonché la possibilità di ripetere la procedura con relati-

va sicurezza in caso di recidiva, hanno ulteriormente ridotto le indicazioni alla asportazione del tessuto surrenalico iperplastico. L’ipofisectomia trans-sfenoidale si è inoltre rivelata nettamente superiore all’irradiazione ipofisaria. Questa procedura, eseguita tuttora da alcuni come trattamento di scelta, non è priva di rischi e di complicanze ed è gravata da un numero di recidive nettamente maggiore (10). Alcuni Autori, tuttavia, la ritengono ancora oggi un’efficace alternativa alla ipofisectomia trans-sfenoidale associandola ad un’asportazione monolaterale di un surrene e parziale dell’altro (10), specie nei casi di difficile visualizzazione dell’adenoma ipofisario.

In conclusione, l’opinione generale al giorno d’oggi attribuisce alla chirurgia trans-sfenoidale il ruolo di “prima ratio” nel trattamento della MC. Come abbiamo accennato esistono invece molte perplessità sul trattamento delle recidive dopo fallimento dell’atto neurochirurgico. A nostro avviso la reiterazione della procedura, in presenza di immagini chiare al *neuroimaging* preoperatorio, può rappresentare una valida scelta, data la scarsa invasività e le modeste complicanze di tale tecnica (11). Tuttavia è noto che la percentuale di insuccesso è nettamente più alta nel secondo intervento. Come abbiamo accennato, da alcuni autori ancora oggi viene preferita la radioterapia ipofisaria associata a monosurrenectomia, finalizzata, data la latenza d’azione sull’ipofisi, alla riduzione della quota di cortisolo ematico circolante.

Tenendo conto quindi di tutti i possibili approcci

terapeutici alla MC, anche dopo fallimento della ipofisectomia, i pazienti che pervengono all'endocrino-chirurgo per effettuare la bisurrenectomia rappresentano una percentuale molto ridotta (5% nella nostra casistica, in accordo con altri Autori) (3).

Il dibattito principale riguarda la possibilità di eseguire in un unico tempo o in tempi successivi l'asportazione delle due ghiandole. Fino all'avvento della laparoscopia l'indicazione alla bisurrenectomia immediata era più estesa in quanto, specie nei casi di interventi laparotomici, si preferiva per motivi tecnici eseguirla in un unico tempo al fine di evitare a tali pazienti molto fragili di incorrere in un doppio traumatismo operatorio con un nuovo intervento laparotomico. Tuttavia, per una certa incidenza di mortalità e morbilità e le complicanze addisoniane potenzialmente pericolose per la vita, questa chirurgia risultava molto rischiosa.

Di recente, l'avvento della laparoscopia ha permesso di ridurre in maniera significativa morbilità e mortalità presenti nella chirurgia tradizionale. La nostra esperienza conferma l'efficacia e la sicurezza della laparoscopia nella surrenectomia mono o bilaterale sia nei pazienti con Cushing surrenalico che con Cushing ACTH-dipendente. L'introduzione della procedura laparoscopica ci ha permesso pertanto di modificare la strategia, favorendo preferibilmente l'asportazione delle ghiandole in due tempi rispetto a quella simultanea, ugualmente possibile anche in laparoscopia con l'acces-

so mediano. I vantaggi della bisurrenectomia laparoscopica in due tempi sono infatti rappresentati dal minor traumatismo chirurgico nei due interventi successivi eseguiti, a distanza variabile di tempo, e dall'assenza di complicanze addisoniane a volte di difficile trattamento. L'instaurazione, al contrario, di uno stato di iposurrenalismo è meglio tollerata dal paziente prima di affrontare un nuovo intervento. Peraltro è anche possibile che si instauri una lunga remissione della sintomatologia e, teoricamente, anche la guarigione definitiva dopo il primo intervento.

Conclusioni

In conclusione, l'avvento della laparoscopia nella chirurgia surrenalica, oltre ad una riduzione del traumatismo chirurgico, ha permesso l'opzione di effettuare una monosurrenectomia come primo approccio con eventuale successiva radicalizzazione, che permette di ridurre ulteriormente i rischi di mortalità e morbilità. Inoltre, la laparoscopia permette una maggiore flessibilità di scelta terapeutica, potendo decidere anche in sede intraoperatoria se procedere ad una asportazione contemporanea dei due surreni in quei casi in cui i parametri vitali, soprattutto pressori, rilevati nel corso dell'anestesia siano tali da indurre l'operatore a tale scelta.

Bibliografia

1. BLEDSOE T.: *Surgery and adrenal cortex*. Surg. Clin. North Am., 54, 449, 1974.
2. DEGERBLAD M., RAHN T., BERGSTRAND G., et al.: *Long-term results of stereotactic radiosurgery to the pituitary gland in Cushing's disease*. Acta. Endocrinol. (Copenh.), 112, 310, 1986.
3. FAVIA G., BOSCARO M., LUMACHI F., et al.: *Role of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease*. World. J. Surg., 18, 462, 1994.
4. GAGNER M., LACROIX A., BOLTE E.: *Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma*. N. Engl. J. Med., 327, 1033, 1992.
5. GAGNER M., LACROIX A., PRINZ R.A., et al.: *Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy*. Surgery. 114, 1120, 1993.
6. GOLD E.M.: *Cushing's syndrome: a tripartite entity*. Hosp. Pract., 14, 67, 1979.
7. GUAZZONI G., MONTORSI F., BOCCIARDI A., et al.: *Transperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for benign hyperfunctioning adrenal tumors: a comparative study*. J. Urol., 153, 1597, 1995.
8. KENINK L., HERMUS A., PIETERS G., et al.: *Residual adrenocortical function after bilateral adrenalectomy for pituitary-dependent Cushing's syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 75, 1211, 1992.
9. LEZOUCHE E., GUERRIERI M., PAGANINI A.M., et al.: *Laparoscopic adrenalectomy by the anterior transperitoneal approach: results of 108 operations in unselected cases*. Surg. Endosc., 14, 920, 2000.
10. LITTLE M.D., SHALET S.M., BEARDWELL C.G., et al.: *Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease*. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 33, 445, 1990.
11. MAMPALAM T.J., TYRRELL J.B., WILSON C.B.: *Transphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases*. Ann. Intern. Med., 109, 487, 1988.
12. McCANCE D.R., RUSSEL C.F., KENNEDY T.L., et al.: *Bilateral adrenalectomy: low mortality and morbidity in Cushing's disease*. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 39, 315, 1993.
13. MILLER J.W., CRAPO L.: *The medical treatment of Cushing's syndrome*. Endocr. Rev., 14, 443, 1993.
14. NAGESSE S.K., VAN SETERS A.P., KIEVIT J.: *Treatment of pituitary-dependent Cushing's syndrome: long-term results of unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation compared to transphenoidal pituitary surgery*. Clin. Endocr., 52, 427, 2000.
15. PROYE C.A., HUART J.Y., CUVELLIER X.D., et al.: *Safety of the posterior approach in adrenal surgery: experience in 105 cases*. Surgery. 114, 1126, 1993.
16. TERZOLO M., BOCCUZZI A., ALI A., et al.: *Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia*. J. Endocrinol. Invest., 20, 270, 1997.
17. VAN HEERDEN J.A., YOUNG W.F. Jr, GRANT C.S.: *Adrenal surgery for hypercortisolism-surgical aspects*. Surgery. 117, 466, 1995.