

Paolo Miccoli

Ipofisi e surreni

IPOFISI

Anatomia
Embriologia
Istologia
Fisiologia
Valutazione e diagnosi
delle malattie ipofisarie
Approccio generale al trattamento
delle patologie ipofisarie

Diagnosi e trattamento di patologie
ipofisarie specifiche

SURRENI

Storia
Embriologia
Anatomia
Biochimica e fisiologia degli ormoni
steroidi di derivazione surrenalica

Patologia della corteccia
surrenale
Fisiologia della midollare
surrenalica
Malattie della midollare
surrenalica
Massa surrenalica
incidentale

IPOFISI

Anatomia

L'ipofisi è costituita dal lobo anteriore (adenoipofisi) e dalla neuroipofisi, che è a sua volta è formata dal lobo posteriore, dal peduncolo neurale o ipofisario e dall'infundibolo (Fig. 35-1). L'ipofisi di un adulto medio misura $10 \times 15 \times 5$ mm e pesa tra 0,4 e 0,9 grammi. La ghiandola è ovale, simmetrica tra i due lati e di colore rosso brunastro. Nelle donne è più grande di circa il 20% che negli uomini e aumenta di volume di circa il 10% durante la gravidanza. L'adenoipofisi costituisce circa l'80% della ghiandola ed insieme al lobo posteriore occupa approssimativamente i tre quarti dello spazio sellare (Fig. 35-2). La pars tuberalis giace sopra il diaframma della sella turcica in prossimità dell'eminanza mediana.

L'ipofisi è situata nella sella turcica che è delimitata anteriormente, posteriormente e inferiormente dall'osso sfenoide e lateralmente dal seno cavernoso. Il pavimento della sella forma il tetto del seno sfenoidale. Le arterie carotidi ed i nervi cranici III, IV e VI attraversano il seno cavernoso lateralmente alla sella (vedi Fig. 35-2). L'ipofisi contrae rapporti di vicinanza anche con i nervi ed il chiasma ottico, il corpo mascellare e l'eminanza mediana dell'ipotalamo. Il diaframma della sella, una riflessione spessa della dura madre, ne ricopre il pavimento e circonda strettamente il peduncolo ipofisario in circa il 50% delle persone. Nel restante 50% il diaframma della sella circonda in maniera incompleta il peduncolo e può consentire una estensione superiore dei tumori ipofisari.

La vascularizzazione arteriosa della regione ipotalamo-ipofisaria è complessa e si origina da tre rami principali. L'arteria ipofisaria inferiore, un ramo della carotide, vascularizza l'ipofisi posteriore. Le arterie ipofisarie superiori originano dal circolo del Willis per vascularizzare l'eminanza mediana. Le arterie ipofisarie medie hanno un'origine variabile e si distribuiscono al peduncolo ipofisario. Porzioni capillari delle arterie ipofisarie superiori drenano l'ipotalamo, l'eminanza mediana e le porzioni superiori del peduncolo ipofisario. Questi vasi drenano nel sistema portale ipofisario, che forma un plesso venoso secondario nell'ipofisi anteriore ed infine si getta nel seno cavernoso. Questo sistema venoso portale rappresenta il principale apporto di sangue per l'ipofisi anteriore e costituisce il sistema attraverso il quale i releasing hormones (ormoni di controllo) ipotalamici raggiungono l'ipofisi.

Embriologia

L'ipofisi anteriore origina dall'ectoderma embrionale (tasca di Rathke) e comprende la pars distalis, la pars intermedia (residuo vestigiale negli umani) e la pars tuberalis. La porzione neurale della ghiandola origina dal diencefalo e comprende il peduncolo neurale, l'infundibolo ed il lobo posteriore. Difetti embrionali nella invaginazione e nella obliterazione dell'estensione faringea della tasca di Rathke possono condurre alla formazione di craniofaringiomi o di adenomi ipofisari ectopici attivi dal punto di vista della secrezione ormonale.

Istologia

La nomenclatura precedente distingueva tra cellule acidofile, basofile e cromofobe basandosi sulla reazione dei con i coloranti dei preparati istologici fissati. Oggi, invece, i tipi cellulari sono classificati per i loro prodotti secretori: le cellule lattotrofe producono prolattina (PRL), le somatotrofe producono ormone della crescita (GH = growth hormone), le cellule adrenocorticotrope producono l'ormone adrenocorticotropo (ACTH = adrenocorticotrophic hormone), le tireotrope producono l'ormone tiroideo-stimolante (TSH = thyroid-stimulating hormone) e, infine, le cellule gonadotrope producono l'ormone follicolo stimolante (FSH = follicle-stimulating hormone) e l'ormone luteinizzante (LH = luteinizing hormone). Le cellule ipofisarie possono comunque avere un potenziale di secrezione pluriormonale ed alcuni tumori ipofisari secernono nel medesimo tempo più tipi ormonali. I cinque tipi cellulari ipofisari sono distribuiti in maniera regionale all'interno della ghiandola. Le cellule lattotrope e quelle gonadotrope sono ampiamente distribuite, le somatotrope sono situate perifericamente all'interno delle due ali laterali della ghiandola, le tireotrope sono localizzate in sede antemediana e le corticotrofe all'interno della porzione centro-mediale⁵³.

La neuroipofisi, o ipofisi posteriore, comprende il lobo posteriore, il peduncolo neurale e l'eminanza mediana. L'ormone antidiuretico (ADH = antidiuretic hormone) e l'ossitocina sono sintetizzati nei nuclei supraottico e paraventricolare dell'ipotalamo e sono trasportati attraverso gli assoni da questi nuclei all'ipofisi posteriore, dalla quale gli ormoni attivi sono rilasciati nel circolo capillare.

Fisiologia

La secrezione dell'ipofisi anteriore è controllata dall'ipotalamo. Gli assoni dal nucleo arcuato o da altri nuclei dell'ipotalamo anteriore termi-

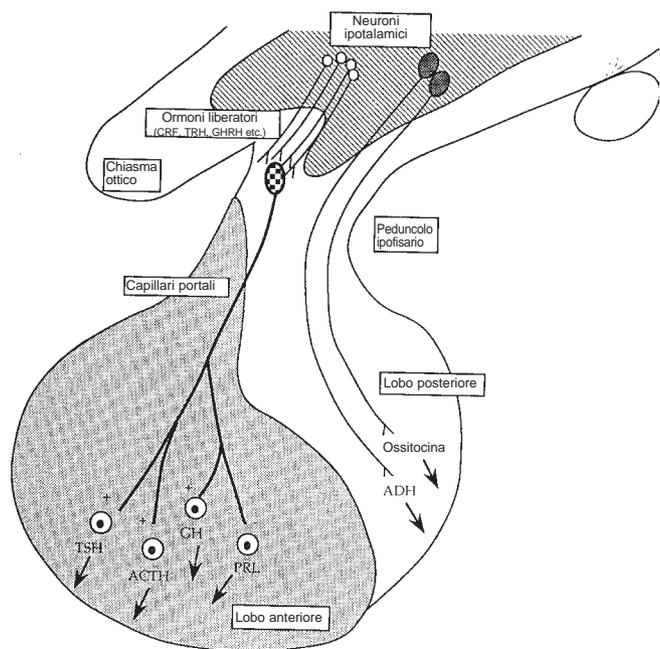


Figura 35-1. Rappresentazione schematica della regione ipotalamo-ipofisaria. I releasing hormones sintetizzati dai neuroni ipotalamici raggiungono l'adenipofisi attraverso il sistema portale ipotalamo-ipofisario. Le cellule del lobo anteriore comprendono le cellule lattotrope, che producono prolattina (PRL); le somatotrope, che producono l'ormone della crescita (GH); le gonadotrope che producono ormone adrenocorticotropo (ACTH), le tirotrope che producono ormone tirostimolante (TSH) e le cellule gonadotrope che producono ormone follicolo-stimolante e luteinizzante. La neuroipofisi contiene ormone antidiuretico (ADH) e ossitocina, che sono sintetizzati dai neuroni dell'ipotalamo. CRF: fattore stimolante l'ACTH; GHRH: ormone stimolante il GH; TRH: ormone stimolante il TSH.

nano nell'eminenza mediana in prossimità dei capillari portali, dai quali essi rilasciano ormoni nel circolo ipotalamo-ipofisario per inibire o stimolare le cellule dell'ipofisi anteriore (Tab. 35-1).

L'ipofisi anteriore secreta tre gruppi di ormoni: (1) l'ACTH derivato dalla propiomelanocortina (POMC) e l'ormone ipofisario beta-lipotropico (β -LPH); (2) gli ormoni GH e PRL, che sono correlati; (3) gli ormoni glicoproteici LH, FSH e TSH. L'ACTH controlla la secrezione di glucocorticoidi della corteccia surrenalica; il GH regola la crescita ed il metabolismo intermedio; la PRL è necessaria per la lattazione; il TSH

regola la tiroide; gli ormoni LH ed FSH insieme controllano le gonadi nel sesso femminile e maschile. Le ghiandole bersaglio, a turno, partecipano al controllo feedback dell'ipofisi e dell'ipotalamo.

Ormone adrenocorticotropo

L'ACTH è prodotto dalle cellule corticotrope dell'ipofisi anteriore. Questo peptide di 39 amminoacidi è parte della POMC, suo precursore di 241 amminoacidi¹⁰⁵. Modificazioni tessuto-specifiche della POMC avvengono a livello post-traslazionale e determinano la formazione di numerosi polipeptidi biologicamente attivi, tra i quali ACTH, β -LPH, un peptide di congiunzione, e un peptide NH₂ terminale (Fig. 35-3)⁶¹. L'attività biologica dell'ACTH è situata nella sua sequenza iniziale di 18 amminoacidi, e un ACTH sintetico stabile (amminoacidi 1-24) è disponibile per uso diagnostico. ACTH e β -LPH hanno un'attività melanocito-stimolante, una caratteristica che può spiegare l'aumento della pigmentazione cutanea associata con l'iperattività corticotropa nei pazienti affetti da morbo di Addison e da sindrome di Nelson.

L'ormone rilasciante corticotropina (CRH = corticotropin releasing hormone) regola la secrezione di ACTH in condizioni normali attraverso la produzione recettore-mediata di cAMP nelle cellule corticotrope. Lo stress determinato dalla chirurgia maggiore, le ustioni, la febbre o l'ipoglicemia possono determinare notevoli aumenti (da 2 a 10 volte) dell'ACTH e del cortisolo¹²¹. Una componente sostanziale della secrezione di ACTH indotta dallo stress è immuno-mediata, attraverso le citochine interleuchina-1, interleuchina-2 ed interleuchina-6⁸.

L'ACTH stimola la produzione di cortisolo da parte dei surreni. La secrezione di entrambi questi ormoni è normalmente pulsatile e segue un ritmo circadiano. L'ACTH plasmatico ed il cortisolo serico sono ai livelli più bassi tra le 22.00 e le 02.00 e a quelli più alti approssimativamente alle 08.00. I glucocorticoidi esercitano un feedback negativo a differenti livelli, compresa la secrezione ipotalamica di CRH, la trascrizione e le modificazioni della POMC e la secrezione CRH-stimolata dell'ACTH. Inoltre, l'ACTH esercita un feedback negativo a circolo corto sul rilascio ipotalamico di CRH.

Oppioidi

Il clivaggio della sequenza β -LPH della POMC determina il rilascio degli oppioidi endogeni β -endorfina e meta-enkefalina. Gli oppioidi stimolano i recettori per gli oppiacei nel cervello e nel midollo spinale producendo analgesia. Gli oppioidi endogeni sono rilasciati da numerosi siti del sistema nervoso centrale durante periodi di stress, shock o ipoglicemia⁵⁰.

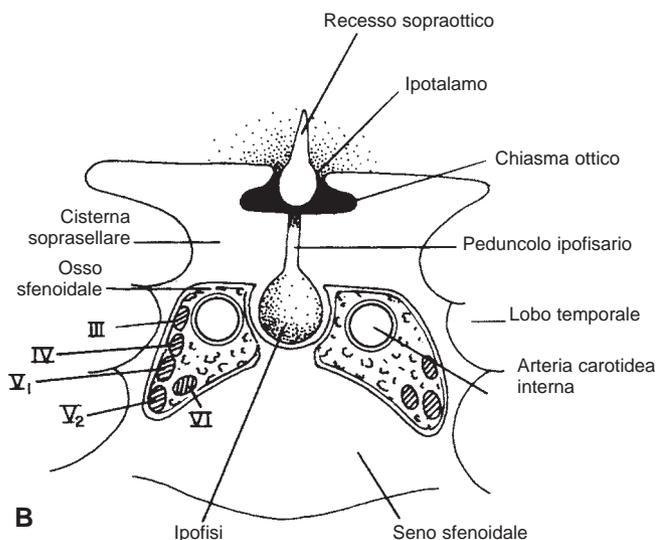
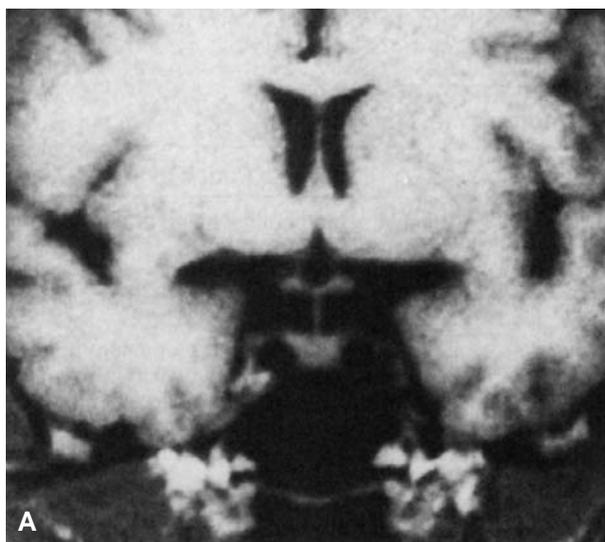


Figura 35-2. Risonanza magnetica (RM) (A) e diagramma schematico (B) della normale fossa ipofisaria. L'ipofisi è circondata lateralmente dal seno cavernoso che contiene l'arteria carotide interna e i nervi cranici III, IV, V₁, V₂ e VI. Il chiasma ottico giace immediatamente sotto l'ipofisi (A e B, da Lechan RM: Neuroendocrinology of pituitary hormone regulation. Endocrinol Metab Clin North Am 16: 486, 1987).

TABELLA 35-1. Ormoni ipotalamici e ipofisari e loro azioni

Ormone ipotalamico	Ormoni ed organi bersaglio	Azione periferica
Ormone rilasciante la corticotropina	Ormone adrenocorticotropo	Stimola la secrezione surrenalica di cortisolo e androgeni.
Ormone rilasciante la tireotropina	Ormone tiroideo-stimolante	Stimola la secrezione di ormone tiroideo.
Ormone rilasciante la gonadotropina	Ormone follicolo stimolante, luteinizzante	Stimola la secrezione di di estradiolo e progesterone, la follicologenesi e l'ovulazione nella donna; nell'uomo la secrezione di testosterone e la produzione di sperma.
Ormone rilasciante la prolattina	Prolattina	Stimola la produzione di latte nella donna
Ormone rilasciante l'ormone della crescita	Ormone della crescita	Stimola la produzione del fattore di crescita 1 insulino-simile
Vasopressina	Rene	Stimola il riassorbimento di acqua nei dotti collettori renali
Ossitocina	Utero, mammella	Stimola le contrazioni uterine e la secrezione di latte
Dopamina	Prolattina	Inibisce il rilascio
Somatostatina	Ormone della crescita	Inibisce il rilascio

Adattata da Vance ML: Hypopituitarism. N Engl J Med 330:1651, 1994. Copyright 1994 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati.

Prolattina e famiglia dell'ormone della crescita

PRL, GH umano e lattogeno umano placentare costituiscono una famiglia di ormoni correlati che condividono un gene ancestrale comune. All'interno della famiglia del PRL-GH umani, un solo gene PRL è presente sul cromosoma 6 e cinque geni GH correlati sono collocati sul cromosoma 17¹⁰⁴. Solamente PRL e GH sembrano rilevanti per la funzione ipofisaria.

Prolattina. La PRL è in circolo come polipeptide monomero di 23.000 D di peso molecolare e i livelli normali di base sono meno di 20 µg/l nelle donne e meno di 10 µg/l negli uomini. La sintesi ed il rilascio della PRL da parte delle cellule lattotrope sono sotto l'inibizione tonica da parte della dopamina ipotalamica⁷⁴. La suzione delle mammelle è il principale stimolo fisiologico per il rilascio di PRL in condizioni normali e determina un aumento da 10- a 100- volte della PRL entro 30 minuti dallo stimolo. La PRL è secreta dalle cellule lattotrope che costituiscono il 10-30% delle cellule dell'ipofisi normale ed il 70% delle cellule dell'ipofisi delle donne in gravidanza²⁶. Un nuovo peptide potente stimolatore della PRL è stato descritto. Questo peptide, che è chiamato prolactin-releasing peptide (peptide stimolante la PRL) è presente in alte concentrazioni nelle cellule ipofisarie. Anche il VIP (vasoactive intestinal polipeptide = peptide intestinale vasoattivo) agisce come fattore stimolante la PRL⁹⁷.

La PRL si lega a specifici recettori nella mammella per iniziare e sostenere il processo della lattazione. L'iperprolattinemia fisiologica sopprime l'ormone GnRH (gonadotropin-releasing hormone = ormone rilasciante le gonadotropine) e deprime in maniera transitoria l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi durante la lattazione. Questo effetto può spiegare la diminuzione della fertilità nelle donne durante l'allattamento, fenomeno spesso osservato, ma non costante. La dopamina, la L-dopa e la bromocriptina inibiscono la secrezione di PRL e la lattazione. La metoclopramide, l'aloiperidolo, la clorpromazina e la reserpina possono interferire con il rilascio di dopamina nel circolo portale ipofisario, aumentare la secrezione di PRL e determinare galattorrea.

Ormone della crescita. Il GH è un peptide di 191 amminoacidi che circola legato a una proteina, la GH-binding protein (proteina legante il GH), che è identica al dominio extracellulare del recettore del GH⁷. La funzione della proteina legante il GH non è chiara.

Il GH è regolato in maniera positiva dal GH-RH (GH releasing hormone = ormone rilasciante il GH) e in maniera negativa dalla somatostatina. Il GH-RH è un peptide di 44 amminoacidi che si lega a recettori collegati ad una proteina G per stimolare l'adenilato ciclasi. La somatostatina si lega a recettori differenti ed inibisce l'adenilato ciclasi. Lo stress, l'esercizio fisico, l'ipoglicemia, la deplezione proteica e la somministrazione di glucagone ed arginina possono stimolare la secrezione di GH. L'iperglicemia acuta sopprime la secrezione di GH.

La maggior parte degli effetti del GH è mediata dai fattori di crescita insulino-simili (insulin-like growth factors IGF-1 e IGF-2) prodotti dagli organi bersaglio del GH. Il GH stimola la crescita longitudinale dello scheletro e regola diversi processi metabolici. Il GH antagonizza gli effetti dell'insulina sull'assorbimento (uptake) del glucosio e sul rilascio di acidi grassi nei tessuti periferici ma agisce in maniera complementare all'insulina per ciò che concerne l'assorbimento degli amminoacidi (uptake). Il GH, inoltre, stimola la secrezione pancreatica di insulina, la crescita degli epatociti ed il metabolismo degli adipociti. Il GH stimola l'anabolismo negli ustionati ed è stato dimostrato che previene il catabolismo indotto dai corticosteroidi^{52,142}.

Ormoni glicoproteici

Il TSH, l'FSH e l' LH sono ormoni glicoproteici dell'ipofisi anteriore. Ognuno è composto di due subunità. La subunità alfa, di 92 amminoacidi, è codificata da un gene sul cromosoma 6 ed è identica in tutti e tre questi ormoni³⁷. La subunità beta è unica per ciascun ormone e gli conferisce la specificità¹⁰⁸.

TSH (thyroid-stimulating hormone = ormone stimolante la tiroide). Il TSH è una glicoproteina del peso molecolare di 28.000, composta dalla subunità alfa ed una subunità beta unica codificata da un gene situato sul cromosoma 1³³. La secrezione del TSH segue un andamento circadiano pulsatile in risposta allo stimolo dal parte del tripeptide ipo-

PRECURSORE A PESO MOLECOLARE 31.000

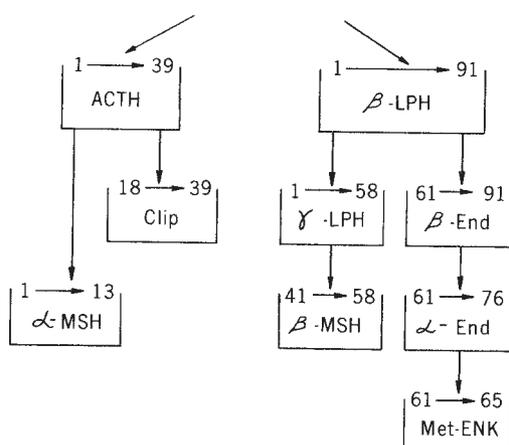


Figura 35-3. Precursore ad alto peso molecolare dell'ACTH e altri numerosi peptidi secreti dall'ipofisi anteriore. Clip = Peptide Clip; end = endorfine; LPH ormone ipofisario lipotropico; Met-ENK: metencefalina; MSH: ormone stimolante i melanociti.

talamico rilasciante la tirotropina (TRH = thyrotropin-releasing hormone)¹¹². Il TSH si lega a recettori presenti sull'epitelio tiroideo, stimola il trasporto dello iodio, la proteolisi della tireoglobulina e il rilascio dell'ormone tiroideo, che attiva l'adenilato ciclasi. Il TSH determina, inoltre, un aumento delle dimensioni e della vascularizzazione della tiroide. Gli ormoni tiroidei, tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4), esercitano un feedback negativo sul rilascio del TSH dall'ipofisi⁷¹. Il TSH inibisce anche il rilascio ipotalamico del TRH attraverso un feedback negativo corto (Fig. 35-4). Anche somatostatina, dopamina e glicocorticoidi diminuiscono il rilascio del TSH⁷⁷.

LH (luteinizing hormone = ormone luteinizzante) e FSH (follicle-stimulating hormone = ormone follicolo-stimolante). LH ed FSH hanno la medesima subunità alfa. La specificità è determinata dalle loro distinte subunità beta.

Nel maschio l'LH stimola le cellule di Leydig a produrre testosterone, mentre la FSH si lega ai recettori nelle cellule di Sertoli e promuovono la spermatogenesi. Il testosterone e le gonadotropine influenzano sia il tasso che il numero di cellule germinali che si differenziano in cellule spermatiche mature. Il testosterone ed il diidrotosterone, suo metabolita, stimolano la crescita del pene e dello scroto, promuovono lo sviluppo dei peli del viso, dell'ascella e del pube, ed influenzano la libido e l'aggressività.

Nelle donne l'LH ed l'FSH regolano il ciclo ovarico. L'FSH stimola la maturazione del follicolo di Graaf e la sua produzione di estradiolo. Il picco di FSH che si verifica a metà del ciclo mestruale determina la rottura del follicolo, l'ovulazione e la formazione del corpo luteo. L'LH mantiene la funzione luteinica fino alla luteolisi o alla gravidanza. In generale, gli steroidi sessuali esercitano un feedback negativo sul rilascio di LH e FSH da parte dell'ipofisi. Per un intervallo di 24-36 ore prima dell'ovulazione, comunque, l'estradiolo ed il progesterone stimolano in maniera transitoria la secrezione di LH ed in misura minore di FSH. Un aumento graduale nei livelli plasmatici di estradiolo oltre i 300 pg/ml per una durata di 5-7 giorni, seguito da un aumento del progesterone plasmatico da 0,5 a 1,5 ng/ml, determina un aumento della secrezione di LH e FSH e determina l'ovulazione⁶⁵.

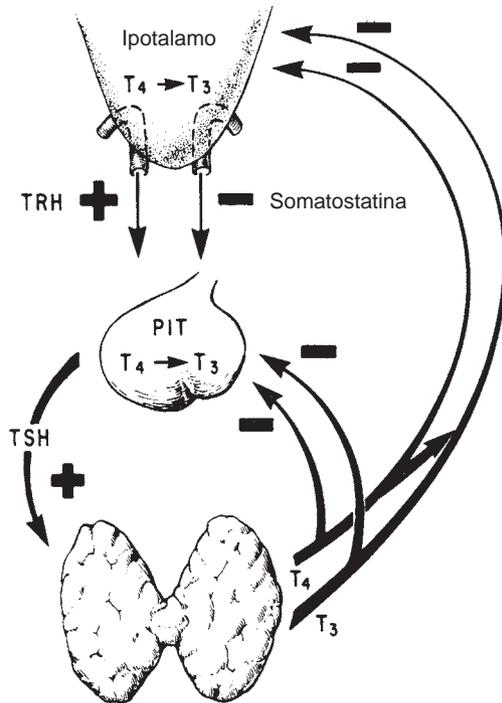


Figura 35-4. Rappresentazione schematica dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. Il TRH regola la secrezione di TSH da parte dell'ipofisi (PIT), il quale a sua volta stimola la produzione di ormoni tiroidei, T_3 e T_4 . Gli ormoni tiroidei esercitano un feedback negativo sul TRH a livello ipotalamico e sul TSH a livello ipofisario. Inoltre, il TSH esercita un feedback a circuito corto per inibire il TRH a livello ipotalamico. (Da Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 169).

Il Gn-RH stimola la secrezione di gonadotropine da parte dell'ipofisi. Gli androgeni sopprimono il Gn-RH a livello ipotalamico, mentre l'estradiolo, trasformato in testosterone nei tessuti periferici, inibisce il rilascio di LH indotto dal Gn-RH. Le cellule di Sertoli secerne un peptide chiamato inibina che inibisce il rilascio di FSH ma non quello di LH.

Ormoni della neuroipofisi

L'ADH, conosciuto anche come vasopressina, e l'ossitocina sono i due principali ormoni secreti dall'ipofisi posteriore. Sono entrambi costituiti da nove amminoacidi e derivano da un ormone ancestrale comune, la vasotocina.

ADH (Ormone antidiuretico). L'ADH è sintetizzato dall'ipofisi ed è rilasciato in circolo unito alla proteina di trasporto neurofisina II. L'ADH raggiunge tramite il circolo il rene, dove stimola il riassorbimento di sodio e cloro a livello midollare da parte delle cellule epiteliali della porzione ascendente spessa dell'ansa di Henle. L'ADH aumenta, inoltre, la permeabilità all'acqua a livello dei dotti collettori della midollare.

Il rilascio di ADH è stimolato da un aumento dell'osmolalità plasmatica oltre le 285 mOsm o da una diminuzione del volume del sangue circolante maggiore del 5%. L'ADH è secreto in risposta a catecolamine, angiotensina, oppiati ed altri analgesici ed anestetici. Sostanze quali la fenitoina, l'alcool ed il litio inibiscono la secrezione di ADH.

Ossitocina. L'ossitocina e la sua proteina di trasporto neurofisina I sono rilasciate in circolo attraverso circuiti nervosi durante la distensione della vagina o dell'utero o per la suzione dei capezzoli. L'ossitocina stimola la contrazione dell'utero durante il travaglio e determina l'espulsione del latte da parte delle cellule mioepiteliali dei dotti mammari durante la lattazione.

Valutazione e diagnosi delle malattie ipofisarie

I tumori ipofisari costituiscono il 10-15% di tutte le neoplasie intracraniche. Essi vengono suddivisi in microadenomi (diametro < 10 mm) e macroadenomi (diametro > 10 mm). Questi tumori producono sintomi legati alla disfunzione endocrina o ad un effetto di massa con compressione delle strutture adiacenti. I prolattinomi, gli adenomi non secernenti e gli adenomi secernenti GH sono i tumori ipofisari più frequenti. Gli adenomi secernenti ACTH, gli adenomi gonadotropi e quelli secernenti TSH sono rari¹²⁶. Altri tumori sellari e parasellari sono i craniofaringiomi, i tumori a cellule germinali e lesioni metastatiche.

Disfunzioni endocrine ipofisarie

Gli eccessi ormonali ipofisari sono alla base di diverse sindromi distinte. I prolattinomi determinano galattorrea ed ipogonadismo (ad es., amenorrea ed infertilità nelle donne ed impotenza nell'uomo). I tumori secernenti GH determinano gigantismo nei bambini ed acromegalia negli adulti. I tumori a secrezione di ACTH determinano segni e sintomi di ipercortisolismo (*sindrome di Cushing*). Gli adenomi che producono ormoni glicoproteici (TSH, LH, FSH) causano infertilità e disfunzioni sessuali.

Un ipopituitarismo totale o selettivo può essere causato da un adenoma ipofisario non trattato, irradiazione o chirurgia ipofisaria, o traumi cranici. Sebbene siano possibili variazioni, la perdita progressiva della funzione ipofisaria segue il seguente ordine: LH/FSH, Gh, TSH, poi ACTH. I sintomi più comuni, disfunzioni sessuali nell'uomo ed amenorrea ed infertilità nella donna, sono determinati da un ipogonadismo ipogonadotropo. Il deficit di GH è di solito clinicamente silente negli adulti, ma determina ritardo di crescita nei bambini. Il deficit di TSH determina ipotiroidismo secondario con aumento ponderale, astenia, depressione ed intolleranza del freddo. Il deficit di ACTH determina sintomi da insufficienza surrenalica, sebbene la produzione di mineralcorticoidi è conservata e non si osserva iperpigmentazione.

Sintomi determinati da effetti tumorali locali

Masse sellari possono causare mal di testa e segni e sintomi legati alla compressione dei nervi cranici contigui. Le cefalee che originano dai

tumori ipofisari sono variabili e la loro patogenesi non è conosciuta. Le neoplasie ipofisarie si sviluppano superiormente verso il chiasma ottico e possono determinare alterazioni del campo visivo. Il difetto classico, l'*emianopsia bitemporale*, è variabile ed *altri deficit possono verificarsi altri deficit visivi*. I movimenti dei muscoli extraoculari possono essere limitati in conseguenza alla compressione dei nervi cranici III, IV e VI nel seno cavernoso. L'esame del fondo oculare può rivelare un pallore del disco ottico, ma il papilledema è inusuale. La rinorrea spontanea del liquido cerebrospinale si verifica raramente (0,5% dei pazienti), ma un tumore ipofisario è la causa più frequente di questo sintomo.

Diagnosi di sospette lesioni dell'ipofisi anteriore

Nel passato i pazienti con tumori ipofisari spesso si presentavano con le alterazioni endocrine e neuro-oftalmologiche classiche che sono causate da tumori in fase avanzata. Oggi, la maggior parte dei tumori ipofisari viene diagnosticata in una fase più precoce ed i pazienti presentano solamente sintomi da ipersecrezione endocrina. I pazienti che presentano sintomi caratteristici di una lesione ipofisaria, dovrebbero essere sottoposti ad un esame neurologico completo, con valutazione formale del campo visivo e determinazione di acuità, contrasto e visione dei colori. Dovrebbe essere eseguita anche una batteria completa di test endocrinologici, quali il dosaggio di PRL, GH, TSH, FSH, LH ed la corisolemia della mattina a digiuno. I tumori ipofisari vengono visualizzati in maniera ottimale dalla risonanza magnetica (RM) e dalla tomografia computerizzata (TC); i dosaggi dal seno petroso inferiore possono essere utilizzati per localizzare in maniera inequivocabile tumori non evidenziati radiologicamente.

Test biochimici della funzione dell'ipofisi anteriore. La valutazione biochimica della funzione dell'ipofisi anteriore comprende il dosaggio plasmatico di un dato ormone in condizioni standard (Tab. 35-2). I test dinamici della riserva ipofisaria, utilizzando specifici test di stimolazione o di soppressione, possono talora essere necessari, in caso di valori equivoci dei livelli basali. Le batterie di test ipofisari che utilizzano multipli releasing hormones hanno un'utilità diagnostica limitata ma possono guidare la terapia ormonale sostitutiva in seguito a chirurgia o radioterapia ipofisaria¹⁶. Bisogna sempre considerare il momento della giornata ed i fattori dello stress quando si eseguono tali dosaggi, in quanto anche il semplice prelievo ematico può contribuire a stimolare la secrezione ormonale ipofisaria.

Ormone adrenocorticotropo. Il dosaggio diretto dell'ACTH con un sistema immunoradiometrico (IRMA) è il test preferito per identificare cause di sindrome di Cushing ACTH dipendente³⁸. I livelli normali sono al di sopra di 5 pg/ml. Valori più bassi indicano un ipercortisolismo ACTH indipendente, mentre livelli al di sopra di 10-20 pg/ml indicano una produzione ipofisaria od ectopica dell'ACTH come causa della sindrome di Cushing.

Prolattina. Un livello sierico di PRL superiore ai 300 µg/l è quasi sempre associato ad un prolattinoma e livelli di 150 µg/l in una donna non gravida sono generalmente causati da un prolattinoma⁷⁰. Nei pazienti con PRL moderatamente elevata (25-100 µg/l) i dosaggi dovrebbero essere ripetuti per escludere un'iperprolattinemia da stress. Valori di PRL al di sotto dei limiti normali 15 minuti dopo la somministrazione di 200 µg di TRH indicano un deficit di PRL.

Ormone della crescita. I valori serici di GH sono estremamente vari e non sono utili per la diagnosi di eccesso di GH. Il dosaggio dei livelli serici di IGF-1 rappresenta il test più utile per lo screening ed il follow up post-trattamento di questa patologia^{70,84}. Per contro, il test per la diagnosi di deficit di GH è effettuato tramite il dosaggio seriato dei livelli sierici del GH 30, 60 e 120 minuti dopo la somministrazione di un'ipoglicemia indotta tramite la somministrazione di insulina (0,1 U/kg di insulina pronta; 0,05 U/kg nei pazienti che hanno un ipopituitarismo).

TSH. Il dosaggio IRMA è utilizzato in combinazione con i dosaggi del T4 o del fT4 per valutare un eventuale ipotiroidismo di origine centrale. Se i livelli di T4 ed fT4 sono bassi ed il TSH non è elevato, la diagnosi di ipotiroidismo centrale è verosimile. Il mancato stimolo alla secrezione di TSH in seguito alla somministrazione di TRH conferma la diagnosi di ipotiroidismo centrale, ma questo test non è cruciale per la diagnosi.

LH/FSH. Le donne con ciclo mestruale normale e gli uomini con livelli normali di testosterone e normale conta spermatica hanno livelli normali di gonadotropine che non dovrebbero essere quindi dosate. Le donne in premenopausa con deficit estrogenico e gli uomini con deficit di testosterone che presentano livelli normali o bassi di gonadotropine verosimilmente presentano un deficit di gonadotropine che può essere confermato dal test di stimolo con GnRH.

Diagnosi di sospette lesioni dell'ipofisi posteriore

La *sindrome da inappropriata secrezione di ADH* (SIADH) è caratterizzata da iposodiemia normovolemica con urine concentrate in misura inappropriata. La SIADH è solitamente una diagnosi di esclusione dopo che il medico ha indagato altre possibili cause di iposodiemia normovolemica, quali l'ipotiroidismo e l'insufficienza surrenalica.

Il deficit di ADH (*diabete insipido*) è caratterizzato da poliuria e polidipsia di lunga durata e la diagnosi è confermata dall'associazione di un'alta osmolarità plasmatica (> 285 mOsm) ed una bassa osmolarità urinaria (< 200 mOsm) dopo deprivazione d'acqua. La correzione del diabete insipido dopo la somministrazione di ADH serve a differenziare il diabete insipido di origine centrale da quello nefrogenico.

Valutazione neuro-oftalmologica. Tutti i pazienti con sintomi visivi e sospette lesioni ipofisarie dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione neuro-oftalmologica. La valutazione a letto del paziente può evidenziare solo grossi deficit visivi. L'esame quantitativo del campo visi-

TABELLA 35-2. Valutazione degli ormoni ipofisari*

Ormone ipofisario	Test basale	Test dinamico: iperfunzione	Test dinamico: ipofunzione
PRL	PRL sierico casuale	Nessuno	Stimolazione del TRH
GH	IGF-1 sierico	Glucosio soppresso	Ipglicemia insulina indotta
ACTH	Cortisolo urinario libero† ACTH IRMA	DST bassi livelli† DST elevati livelli‡ Metirapone‡ IPS-CRH‡	Stimolazione dell'ACTH
FSH/LH (anche adenomi non funzionanti)	PRL, LH, FSH, TSH, IGF-1 rapidi, subunità alfa, testosterone.	Nessuno	Stimolazione del Gn-RH
TSH	T ₄ sierico, T ₄ libero, TSH IRMA	Nessuno	Stimolazione del TRH

Abbreviazioni: ACTH, ormone adrenocorticotropo; DST, test di soppressione del desametasone; FSH, ormone follicolo stimolante; GH ormone della crescita; Gn-RH, ormone rilasciante la gonadotropina; IGF-1, fattore di crescita 1 insulino simile; IPS-CRH, prelievo dal seno petroso inferiore- test dell'ormone rilasciante la corticotropina; IRMA, test immunoradiometrico; LH, ormone luteinizzante; PRL prolattina; T₄ tiroxina; TRH, ormone rilasciante la tireotropina; TSH, ormone stimolante la tiroide.

* Vedi il testo per i dettagli

† Stabilisce l'ipercortisolismo (sindrome di Cushing)

‡ Localizza le cause ipofisarie di ipercortisolismo (malattia di Cushing).

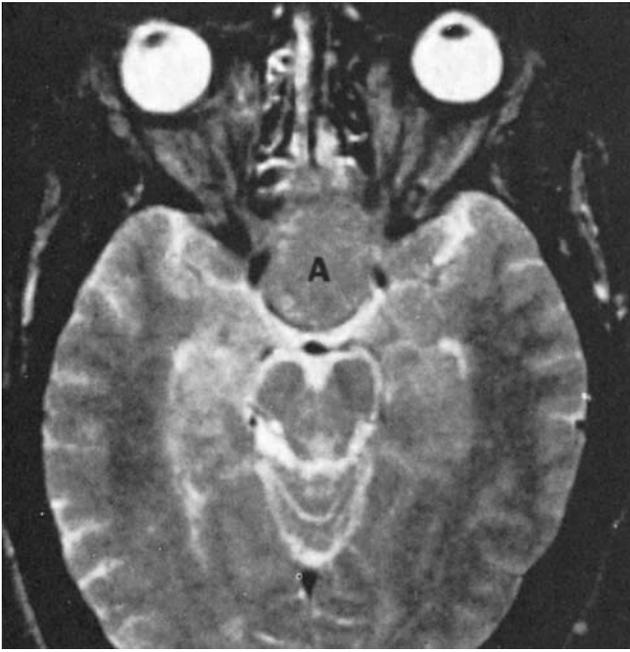


Figura 35-5. Sezione assiale di uno studio RM, spin-echo, T2 pesato, di un voluminoso adenoma ipofisario (A) che occupa la cisterna soprasellare. (Per gentile concessione di FJ Wippold, MD, Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University School of Medicine, St. Louis).

vo con perimetria cinetica sec. Goldmann o un metodo automatizzato è necessario per evidenziare lievi difetti del campo visivo e dovrebbe essere eseguito prima e dopo il trattamento di macroadenomi.

Diagnostica per immagini e localizzazione. La RM ad alta risoluzione con mezzo di contrasto endovenoso (gadolinio) è la metodica diagnostica di scelta per la localizzazione radiologica delle malattie ipofisarie. La RM consente di visualizzare con eccellenti dettagli il chiasma ottico, l'ipofisi, il peduncolo ipofisario, la porzione cavernosa della carotide interna ed il seno cavernoso (Figg. da 35-5 a 35-7). La RM visualizza i mi-

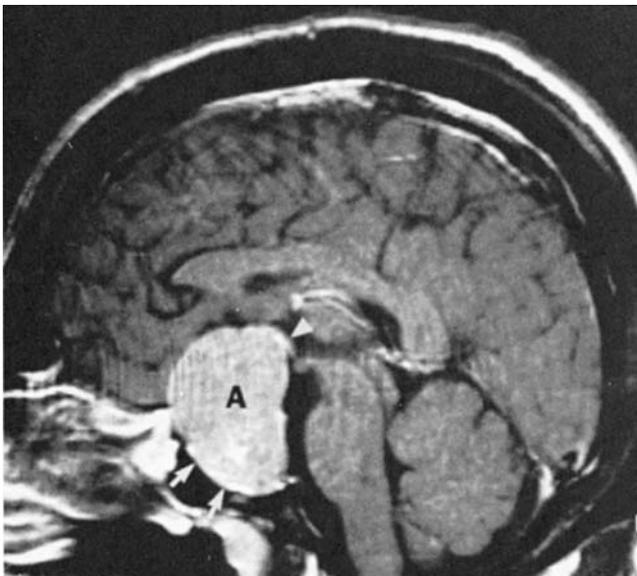


Figura 35-6. Sezione coronale di uno studio RM, spin-echo, T1 pesato, di un adenoma ipofisario dopo somministrazione di gadolinio (Gd-DTPA). L'adenoma (A) prende contrasto, perciò aumenta il suo segnale. Il tumore disloca le arterie carotidi lateralmente (*freccie nere*). Il segmento A1 delle arterie cerebrali anteriori (*freccie bianche*) e il chiasma ottico (*teste di freccia*) coprono la massa. (Per gentile concessione di FJ Wippold, MD, Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University School of Medicine, St. Louis).

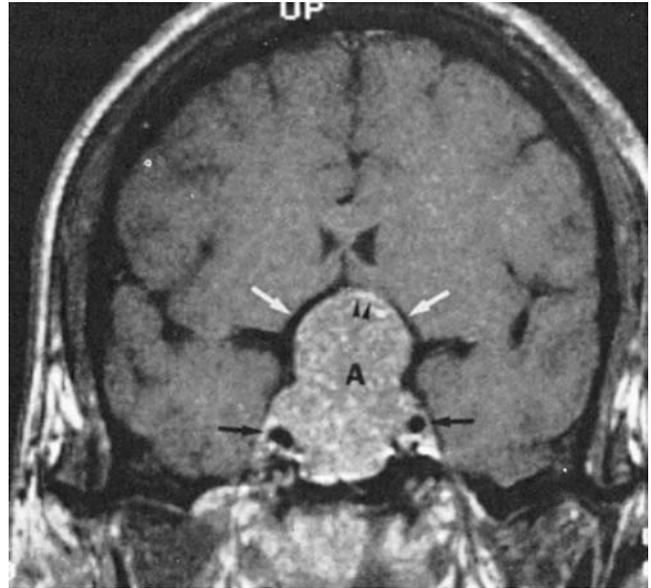


Figura 35-7. Sezione coronale di uno studio RM, spin-echo, T1 pesato, di un adenoma ipofisario dopo somministrazione di gadolinio (Gd-DTPA). L'adenoma (A) prende contrasto, perciò aumenta il suo segnale. Il tumore disloca le arterie carotidi lateralmente (*freccie nere*). Il segmento A1 delle arterie cerebrali anteriori (*freccie bianche*) e il chiasma ottico (*teste di freccia*) coprono la massa. (Per gentile concessione di FJ Wippold, MD, Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University School of Medicine, St. Louis).

croadenomi con una sensibilità vicino al 100%, sebbene i microadenomi, come nella malattia di Cushing, possono non essere visti⁷⁹. La RM, inoltre, identifica correttamente i macroadenomi e l'apoplessia ipofisaria (emorragia all'interno di un macroadenoma), al pari della maggior parte delle patologie ipofisarie. La RM è superiore alla TC nel valutare le dimensioni della sella turcica e nell'identificare i processi patologici nelle regioni iuxtasselari⁷².

La TC a sezioni sottili con mezzo di contrasto può comunque essere utilizzata per identificare adenomi ipofisari e per dimostrare le relazioni della sella turcica con le strutture circostanti. Il 40-50% dei microadenomi, comunque, sono isodensi ai tessuti circostanti o non grandi abbastanza per rientrare nel limite di risoluzione spaziale delle attuali apparecchiature per TC²⁷.

I dosaggi a livello del seno petroso inferiore e i dosaggi venosi a livello del seno cavernoso sono di ausilio nella valutazione dei pazienti con acromegalia o malattia di Cushing in caso di mancata localizzazione da parte di RM e TC. Se eseguiti con la venografia del seno cavernoso, questo esame consente di ottenere una diagnosi di lato della lesione⁴³. Il dosaggio dei livelli di ACTH basali e dopo stimolo con CRH può servire a differenziare le cause ipofisarie e quelle surrenaliche ed ectopiche di sindrome di Cushing. Un gradiente cefalico-periferico di 2:1 o maggiore ha consentito di identificare correttamente la causa ipofisaria in 205 di 215 pazienti senza risultati falsi positivi¹⁰¹. L'angiografia, particolarmente se eseguita con tecnica digitale con sottrazione, consente di evidenziare un'anatomia anormale del sifone carotideo, identificare la posizione dei segmenti del circolo di Willis e diagnosticare aneurismi e malformazioni vascolari. La radiografia del cranio, la tomografia sellare e la pneumoencefalografia sono state soppiantate dalla TC e dalla RM e sono di scarso ausilio nella diagnosi di malattie ipofisarie.

Approccio generale al trattamento delle patologie ipofisarie

Terapia medica

Il trattamento medico della patologia ipofisaria ha due fini: (1) terapia primaria od adiuvante per specifici tumori funzionanti; (2) terapia ormonale sostitutiva per l'ipopituitarismo. Il trattamento medico primario dei tumori ipofisari funzionanti è generalmente limitato alla bromocriptina agonista dei recettori della dopamina per il tratta-

mento dei prolattinomi. Il trattamento adiuvante con *bromocriptina* ed octreotide può essere utile in casi selezionati di acromegalia dopo un trattamento chirurgico inefficace. Lo scopo della terapia sostitutiva per l'ipopituitarismo selettivo o il panipopituitarismo è quello di mantenere i livelli di ormone circolanti entro il range di normalità⁶⁹. L'insufficienza surrenalica è trattata con idrocortisone 2 volte al giorno, l'ipotiroidismo con levotiroxina in mono-somministrazione giornaliera, e l'ipogonadismo con la somministrazione giornaliera di estrogeni e progesterone per via orale nella donna e di testosterone depot ogni 2 settimane negli uomini. Il trattamento sostitutivo con GH può essere utile negli adulti, ma il GH non è stato approvato per questo utilizzo negli Stati Uniti.

Terapia chirurgica

Le indicazioni per il trattamento chirurgico sono rappresentate dagli adenomi ipofisari oltre i prolattinomi e l'apoplessia ipofisaria che non rispondono alla terapia medica.

L'approccio ipofisario transfenoidale ai prolattinomi comincia con un'incisione nella mucosa gengivale sotto il labbro superiore, seguita dalla dissezione attraverso la cavità nasale ed il seno sfenoidale verso la sella turcica (Fig. 35-8). Il microscopio intraoperatorio e la fluoroscopia con intensificazione di immagine facilitano la visualizzazione massima del campo operatorio. L'esposizione garantita da questo approccio permette di rimuovere selettivamente tumori ipofisari fino al limite inferiore di 2 mm con preservazione del tessuto ipofisario normale circostante. I vantaggi di questa tecnica, incluse la bassa mortalità e morbilità, l'incisione nascosta all'interno della cavità orale, e l'eccellente esposizione, l'hanno resa la procedura di scelta per il trattamento dei pazienti con piccoli tumori intrasellari e microadenomi ipofisari¹²².

L'approccio transfrontale è utilizzato per i tumori ipofisari più grandi che si sono sviluppati all'interno dello spazio subaracnoideo, della cisterna soprassellare o del seno cavernoso, con compressione delle strutture nervose e vascolari. In certe condizioni, comunque, anche questi tumori possono essere inizialmente trattati con un approccio transfenoidale.

I risultati degli interventi per adenomi ipofisari dipendono dall'esperienza del chirurgo, dalle dimensioni del tumore e dalle terapie precedentemente seguite dal paziente^{129,143}. La resezione transfenoidale di microadenomi, che causano la malattia di Cushing, acromegalia o iperprolattinemia consente una rapida risoluzione del quadro di ipersecre-

zione ormonale fin nel 95% dei casi. La recidiva è comunque frequente. La resezione transfenoidale dei macroadenomi è curativa solamente nel 50-70% dei casi, sebbene le anomalie del campo visivo migliorano nell'80% dei pazienti.

Le complicanze della chirurgia della patologia ipofisaria sono infrequenti. I tassi di mortalità della resezione transfenoidale sono inferiori all'1% e le complicanze, tra le quali rinorrea di liquido cerebrospinale, paralisi dei nervi cranici e perdita di vista, sono inferiori al 5% dei casi. L'ipopituitarismo permanente, caratterizzato da un diabete insipido grave, si osserva in meno dello 0,1% dei pazienti sottoposti ad intervento per microadenoma e in circa l'1% di quelli sottoposti ad intervento per macroadenoma.

Radioterapia

La radioterapia è riservata ai pazienti con tumori solo parzialmente resecati, in quelli con sintomi ricorrenti o in quelli che rifiutano la chirurgia o hanno un rischio operatorio notevolmente aumentato. Le possibilità comprendono il trattamento radiante esterno convenzionale, la terapia radiante ad alte dosi focalizzata in una sola seduta (*gamma knife*)⁵⁷ e la terapia con particelle pesanti. La terapia radiante esterna convenzionale solitamente consiste di 5.040 cGy in un periodo di 5 settimane. In pazienti ben selezionati essa consente un 70% di tasso di risposte. Comunque, l'inizio dell'effetto è lento e un ipopituitarismo si manifesta fin nel 50% dei casi. Per tale motivo il ruolo attuale della terapia radiante è riservato alla terapia adiuvante in pazienti con resezione parziale e tumore residuo, in quelli che rifiutano l'intervento o in quelli con un rischio chirurgico inaccettabile⁴⁵.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DI PATOLOGIE IPOFISARIE SPECIFICHE

Prolattinoma

Il *prolattinoma* costituisce il tumore ipofisario funzionante più comune, rappresentando il 30-60% di tutti i tumori ipofisari. Esso costituisce la causa più frequente di iperprolattinemia non fisiologica. Diverse condizioni mediche e farmaci che causano un'iperprolattinemia sono elencate in Tabella 35-3. Gli estrogeni per os possono determinare galattorrea ma bisognerebbe sospettare una prolattinemia nel caso che l'amenorrea e la galattorrea persistano oltre 6 mesi dopo la sospensione

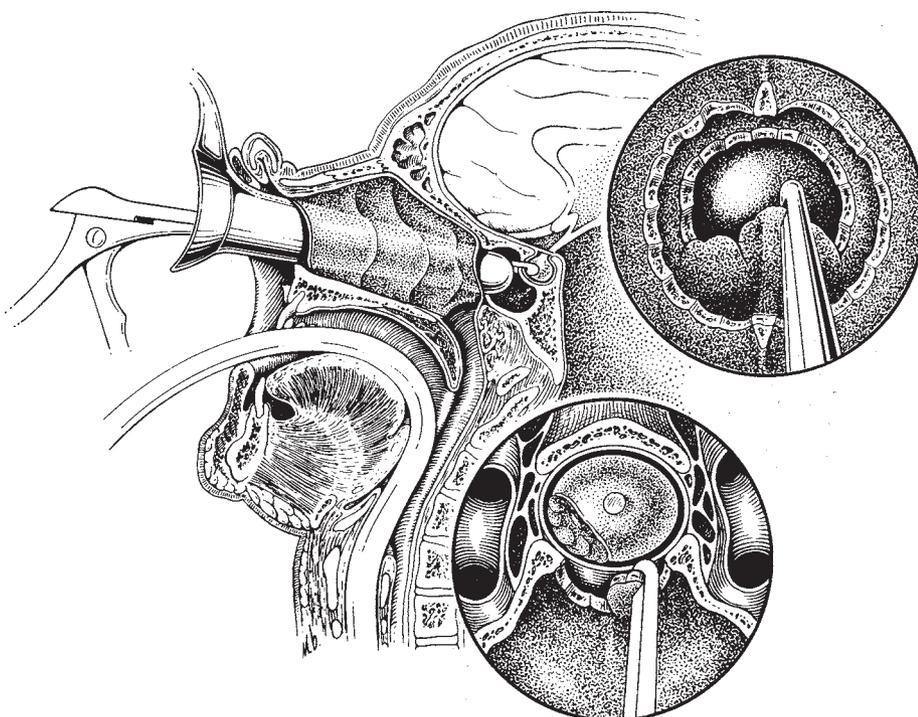


Figura 35-8. Resezione endonasale transfenoidale di un tumore ipofisario. *Inserto superiore:* rimozione del pavimento della sella. *Inserto inferiore:* la faccia inferiore dell'adenoma è esposta. (Da Tindall GT, Barrow DL: Disorders of Pituitary. St Louis, CV Mosby, 1986).

TABELLA 35-3. Cause di iperprolattinemia

MALATTIE IPOFISARIE	ALTRE CAUSE
Prolattinoma	Gravidanza
Acromegalia	Ipotiroidismo
Sindrome della sella vuota	Insufficienza renale cronica
Ipfisine lincocitica	Cirrosi
Morbo di Cushing	Pseudociesi
Sezione del peduncolo ipofisario	
MALATTIE IPOTALAMICHE	CONDIZIONI IDIOPATICHE
Craniofaringioma	Medicamenti
Meningioma	Fenotiazine
Disgerminoma	Aloperidolo
Altri tumori	Inibitori delle MAO
Sarcoidosi	Antidepressivi triciclici
Granuloma eosinofilo	Reserpina
Irradiazione dle nevrasse	Metildopa
Disordini vascolari	Metoclopramide
	Amossepina
	Verapamil
DISORDINI NEUROGENI	
Lesioni della gabbia toracica	
Lesioni del midollo spinale	
Stimolazioni della mammella	

Molitch ME: Management of prolactinomas. Annu Rev Med 40:225-232, 1989.

Riprodotta, per gentile concessione, dall'Annual Review of Medicine, Volume 40, © 1989, by Annual Reviews Inc.

ne del trattamento contraccettivo⁹⁶. Un test di gravidanza è imperativo in tutte le pazienti con iperprolattinemia.

L'85% dei pazienti con prolattinoma ipofisario è diagnosticato nelle donne ed i due terzi di questi tumori sono scoperti allo stadio di microadenoma. La galattorrea è presente fin nel 50% dei casi. Gli uomini con prolattinoma solitamente hanno macroadenomi e presentano sintomi da lesione occupante spazio a livello della sella. Alcuni uomini con prolattinoma presentano anche sintomi di iperprolattinemia quali impotenza, sterilità o galattorrea. Il prolattinoma è presente fin nel 40% dei pazienti portatori di MEN-1.

Il grado di prolattinemia è correlato grossolanamente con il tumore^{70,92}. Livelli basali di PRL maggiori di 200-250 ng/ml negli uomini e nelle donne non incinte quasi invariabilmente sono causati da un macroprolattinoma. Livelli di PRL tra 100 e 200 ng/ml indicano o un microprolattinoma o una compressione del peduncolo ipofisario da parte di un adenoma con alterazione del trasporto di dopamina all'ipofisi anteriore (*pseudoprolattinoma*)⁹. La maggior parte dei farmaci non aumenta i livelli di PRL oltre i 100 ng/ml.

La maggior parte dei prolattinomi sintomatici, trovati durante lo screening dei pazienti con MEN-1, rimane stabile e richiede solo l'osservazione. Il trattamento è necessario per i pazienti sintomatici con prolattinoma, con lo scopo di correggere l'endocrinopatia e diminuire i sintomi che derivano dalla massa sellare. La terapia medica con la bromocriptina, agonista del recettore per la dopamina, è efficace sia per i microprolattinomi che per i macroprolattinomi. Le cellule del prolattinoma esprimono i recettori della dopamina sulla loro superficie. La bromocriptina si lega a questi recettori e inibisce la sintesi e la secrezione della PRL. In numerose serie pubblicate, le donne con iperprolattinemia trattate con bromocriptina mostrano una normalizzazione dei livelli di PRL nel 64-100% dei casi e mostrano un miglioramento della galattorrea ed il ritorno delle mestruazioni e dell'ovulazione nel 57-100% dei casi¹³⁴. Il trattamento con bromocriptina è a vita, costoso, ed associato ad effetti collaterali. Per questi motivi, i pazienti scelgono l'intervento come terapia primaria⁹². La terapia chirurgica dovrebbe essere considerata quando la terapia medica non è efficace. Gli pseudoprolattinomi dovrebbero essere trattati chirurgicamente⁹. La cabergolina è un agonista della dopamina che si è dimostrata notevolmente efficace nel trattamento dei prolattinomi e richiede somministrazioni meno frequenti.

La resezione transfenoidale dei microprolattinomi consente la normalizzazione dei livelli sierici di PRL e ripristina il ciclo mestruale nell'80% delle pazienti. Numerose donne con microadenoma trattati con questo approccio sono rese fertili. Il 15-20% dei pazienti con livelli plasmatici di PRL normali dopo il trattamento chirurgico ha una recidiva e necessita di trattamento con bromocriptina. Il trattamento chi-

urgico dei macroprolattinomi è efficace solamente nel 20-40% dei pazienti e la recidiva è comune¹¹⁵. La bromocriptina è il trattamento preferito per prolattinomi voluminosi ed invasivi, poiché più del 90% di queste lesioni risponde a questa terapia^{94,139}. La terapia radiante non è consigliata come trattamento primario dei prolattinomi a causa dei lenti tassi di risposta e di un significativo rischio di panipopituarismo²². Le donne gravide con prolattinoma conosciuto o sospettato richiedono una considerazione particolare poiché l'1% dei microprolattinomi e il 15% dei macroprolattinomi aumentano durante la gravidanza e determinano sintomi^{91,94}. Tutte le donne con macroprolattinoma dovrebbero essere sottoposte ad una valutazione quantitativa del campo visivo prima della gravidanza e devono essere strettamente sorvegliate. La bromocriptina è considerata priva di rischi durante la gravidanza e può essere usata per trattare le pazienti sintomatiche. Può comunque essere necessaria anche la riduzione della massa tumorale.

Adenomi non funzionanti/Adenomi gonadotropino-secerenti

Gli adenomi non funzionanti, chiamati anche adenomi a cellule gonadotrope, sono la seconda causa più frequente di tumori ipofisari e costituiscono il 30-40% delle lesioni asportate chirurgicamente¹¹⁹. I tumori non funzionanti sono diagnosticati quando causano sintomi da compressione, come la perdita di vista, mal di testa, idrocefalo e paralisi del V o VI nervo cranico. Numerosi degli adenomi non funzionanti in realtà secernono livelli estremamente bassi di LH, FSH e la subunità alfa degli ormoni glicoproteici³. Un ipopituitarismo parziale totale può verificarsi; i pazienti con macroadenomi nella maggior parte dei casi hanno un deficit di GH, mentre i pazienti con microadenomi hanno ipogonadismo¹³³.

I pazienti con questi tumori rispondono poco al trattamento con agonisti della dopamina; il tasso di risposta parziale è di solo il 10%. La resezione transfenoidale è il trattamento primario. I pazienti con tumori di grossi dimensioni, che superano il diaframma sellare e che presentano alterazioni visive possono necessitare di una resezione transfrontale. Il miglioramento del campo visivo si verifica nel 60-75% dei pazienti trattati chirurgicamente¹¹⁹. La terapia radiante e la terapia medica con bromocriptina che con octreotide sono riservate alla terapia adiuvante dopo resezione incompleta o per trattare il tumore primitivo o recidivante che non è possibile operare. Se i livelli plasmatici delle subunità libere sono elevate prima del trattamento, il dosaggio di questi livelli può servire per monitorare la risposta al trattamento.

Adenomi secernenti GH

Gli adenomi secernenti GH sono la terza causa più frequente di adenoma ipofisario e rendono conto del 20% dei tumori ipofisari funzionanti. La maggior parte degli adenomi secernenti GH sono macroadenomi benigni, che presentano un'estensione extrasellare. Questi tumori determinano acromegalia, una malattia di crescita eccessiva dell'osso e dei tessuti molli. La diagnosi è più comune nell'età media ed è spesso differita di 10 anni o più a causa della lenta progressione dei sintomi e dei cambiamenti fisici. Nei bambini questi tumori possono causare *gigantismo*, quando l'eccesso di GH si verifica prima della chiusura del piatto epifisario. Più del 99% dei casi di acromegalia è causata da un adenoma ipofisario primitivo¹²⁵.

Gli aspetti clinici dell'acromegalia sono elencati in Tabella 35-4. Questi cambiamenti fisici caratteristici causano alterazione dell'aspetto fisico e dolore. Tumori coloretali sono stati osservati con maggiore frequenza che nella popolazione generale e si correlano con la presenza ed il numero di chiazze cutanee⁵⁶. Una resistenza all'insulina indotta dal GH ed un'intolleranza per il glucosio sono frequenti, mentre solo il 10-20% dei pazienti con acromegalia è apertamente diabetico. L'amenorrea è comune nelle donne con adenomi GH secernenti e può essere causata dalla compressione da parte del tumore dei tessuti ipofisari circostanti con iposecrezione di FSH e LH. In altri casi, la compressione del peduncolo ipofisario può distruggere le vie dopaminergiche e determinare iperprolattinemia con inibizione delle gonadotropine. I pazienti con acromegalia non trattata presentano sintomi cronici, debilitanti e spesso muoiono prematuramente per le sequele cardiovascolari e respiratorie dell'eccesso di GH.

TABELLA 35-4. Manifestazioni cliniche di acromegalia

Manifestazioni	Diffusione (%)
Ingrossamento delle estremità	98
Iperidrosi	70
Disturbi mestruali	69
Cefalea	59
Debolezza	59
Intolleranza al glucosio	40
Escrescenze cutanee	38
Impotenza	34
Alterazioni del campo visivo	28
Gozzo	25
Iperensione	23

Modificata da Melmed S, Brannstein GD, Chang RJ, Becker DP: UCLA Conference: Pituitary tumors secreting growth hormone and prolactin. Ann Intern Med 105: 245, 1986.

La diagnosi di tumori GH secernenti si basa sul dosaggio dei livelli sierici di IGF-1 (conosciuta anche come somatomedina C) e sull'esecuzione di un test di tolleranza al glucosio con la misurazione della soppressione della secrezione di GH da parte del glucosio^{70,84}. La concentrazione di GH a 60 e 120 minuti dopo la somministrazione di 100 g di glucosio è inferiore a 2 µg/l nelle persone fisiologicamente normali ed è superiore ai 2 µg/l (frequentemente > 10 µg/l) nei pazienti con acromegalia. Test biochimici positivi dovrebbero condurre ad una pronta valutazione RM e TC della sella. Se questi esami sono negativi, un dosaggio a livello del seno petroso inferiore dovrebbe essere eseguito⁷⁹. Se questi esami ancora non localizzano il tumore, allora bisogna considerare una produzione ectopica di GH da un tumore carcinomatoide o da un tumore insulare. La valutazione convenzionale comprende la TC toraco-addominale, sebbene la scintigrafia con ocreotide marcata con indio-111 è divenuta una metodica efficace di localizzazione⁷⁰. I livelli plasmatici di GH-RH dovrebbero essere dosati per escludere rare lesioni ipotalamiche (< 1%) o sorgenti ectopiche di produzione di GH-RH¹²⁵.

Lo scopo del trattamento dell'acromegalia prevede la normalizzazione dei livelli sierici di GH e di IGF-1, il controllo dei sintomi da compressione (mal di testa, alterazioni del visus) e la preservazione della funzione dell'ipofisi anteriore. Questi scopi sono raggiunti più rapidamente con la resezione transfenoidale dell'adenoma. Questa operazione può essere tecnicamente difficile a causa della maggiore distanza dalle labbra del paziente del seno sfenoidale¹⁴³. Il trattamento preoperatorio con somatostatina può essere considerato per migliorare il diabete, l'ipertensione o la cardiopatia congestizia. I criteri di successo per la chirurgia sono rappresentati da livelli plasmatici di GH < 2 µg/l dopo somministrazione di glucosio per os e la normalizzazione (< 2,2 µg/l) dei livelli plasmatici di IGF-1^{84,86}. La chirurgia transfenoidale per i microadenomi consente nella quasi normalizzazione dei livelli del GH (< 5 µg/l) nel 60-100% dei casi, sebbene criteri più stretti, con l'utilizzazione del test di soppressione con glucosio mostrano risultati meno favorevoli. Il tasso di cura chirurgica dei microadenomi è considerevolmente più basso^{84,126}. La terapia radiante può essere utilizzata nei pazienti con tumori parzialmente resecati.

L'octreotide ha fatto progredire considerevolmente il trattamento medico dell'acromegalia⁸⁵. L'octreotide abbassa in maniera persistente i livelli di GH e di IGF-1 nel 97% dei pazienti con acromegalia e normalizza questi livelli (GH < 5 µg/l, IGF-1 < 2,2 U/ml) nel 47-65% dei pazienti, rispettivamente³⁵. La terapia preoperatoria con octreotide può consentire di ridurre i tumori di grosse dimensioni e migliorare i risultati della chirurgia⁵. Il ruolo dell'octreotide come terapia primaria non è chiaro, e la migliore terapia per l'acromegalia rimane la chirurgia nella maggior parte dei casi⁸⁵.

Adenoma ACTH secernente

Gli adenomi ipofisari secernenti l'ACTH (*malattia di Cushing*) rappresentano fino al 15% degli adenomi ipofisari funzionanti. Rappresentano la causa della sindrome di Cushing fin nel 75% dei casi e sono diagnosticati allo stadio di microadenomi nel 90% dei casi. L'i-

percortisolismo, detto *sindrome di Cushing*, è caratterizzato da un'obesità centrale, faccia lunare, striae rubrae, miopatia prossimale, amenorrea, astenia e anomalie psichiche.

La diagnosi di malattia di Cushing si basa sulla dimostrazione biochimica di un ipercortisolismo ipofiso-dipendente. La valutazione laboratoristica della sindrome di Cushing è descritta nella sezione successiva dedicata alla patologia surrenalica ed è schematizzata in Tabella 35-11. La valutazione radiologica comprende la RM o la TC ad alta risoluzione della sella, quantunque numerosi microadenomi sono più piccoli di 5 mm e possono non essere evidenziati con queste metodiche^{38,129}. Può rivelarsi necessario il dosaggio bilaterale del seno petroso inferiore con stimolazione con CRH. La resezione chirurgica è l'approccio preferito per il trattamento di microadenomi corticotrofici che determinano la malattia di Cushing. L'approccio chirurgico è simile a quello utilizzato per gli altri tumori ipofisari, descritti in precedenza, ed è efficace nel 75-90% dei casi, sebbene il tasso di recidiva può arrivare al 10-20% dei casi¹²⁹. La resezione transfenoidale dei macroadenomi è meno efficace ed è gravata da un tasso di recidive più importante¹²⁹. L'ipopituitarismo seguito a resezione transfenoidale è raro se il tumore non occupa l'intera sella. I pazienti, nei quali il tumore può essere completamente asportato al momento dell'intervento, richiedono un trattamento radiante adiuvante¹³⁶. I pazienti trattati hanno una remissione dei sintomi fin nel 90% dei casi. Tutti i pazienti che vengono sottoposti a resezione ipofisaria per malattia di Cushing richiedono un trattamento con corticosteroidi a dosaggio da stress, nel periodo perioperatorio e nel postoperatorio finché l'asse ipotalamo-ipofisario non sia ritornato al normale funzionamento.

I farmaci utilizzati per la terapia medica della malattia di Cushing agiscono riducendo la secrezione di ACTH da parte dell'ipofisi (bromocriptina, octreotide), inibendo la sintesi di cortisolo a livello surrenalico (metirapone, aminoglutetimide) o bloccando i recettori per il cortisolo a livello periferico (RU486). La terapia medica è utilizzata per la riduzione preoperatoria a breve termine del cortisolo sierico o in caso di insuccesso della terapia chirurgica. Questi farmaci presentano numerosi effetti collaterali e non sono indicati come trattamento primario della malattia di Cushing. La radioterapia per la malattia di Cushing ha un tasso di successi dell'80% nei bambini e del 20% negli adulti ma non è indicata per il rischio di ipopituitarismo. La radioterapia ipofisaria dopo surrenectomia bilaterale per malattia di Cushing è stata proposta per evitare la sindrome di Nelson.

La surrenectomia bilaterale era eseguita in passato in pazienti con malattie ipofisarie che causassero ipertrofia corticosurrenale bilaterale e ipercortisolismo. Tale intervento ha una mortalità e morbidità perioperatorie del 5-10%, con una mortalità a lungo termine persino più alta⁷⁸. Questo intervento al momento attuale è raramente praticato come terapia primaria della malattia di Cushing. La surrenectomia è ancora indicata nei pazienti nei quali l'ipofisectomia, la terapia radiante e la terapia medica non hanno avuto successo. La surrenectomia può essere preferibile anche nei pazienti con una forma severa della malattia, nei quali costituisce il metodo più sicuro per ridurre la produzione di cortisolo.

Adenoma secernente tirotropina

Questi tumori sono i tumori ipofisari più rari (< 1%) e producono sintomi da compressione e ipertiroidismo secondario ai livelli elevati di TSH. La terapia consiste nella resezione transfenoidale dell'adenoma tirotropo.

Altri tumori e condizioni

Apoplessia ipofisaria. L'apoplessia ipofisaria segue un'emorragia improvvisa o un infarto di un tumore ipofisario. I sintomi si verificano improvvisamente a causa dell'espansione del sangue all'interno della sella e comprendono mal di testa severi, collo rigido, perdita di vista e paralisi dei nervi extraoculari. L'insufficienza surrenalica secondaria può condurre ad ipotensione e shock. L'apoplessia ipofisaria si verifica più frequentemente in pazienti con un tumore ipofisario non diagnosticato, ma può verificarsi anche in corso di radioterapia per tumori ipofisari, durante terapia anticoagulante o in seguito ad un trauma cranico chiuso¹³³. L'apoplessia ipofisaria acuta è un'emergenza neurochirurgica che richiede la decompressione transfenoidale acuta della sella.

Sindrome di Sheehan. La necrosi ipofisaria si può verificare raramente in seguito all'emorragia del parto o ad una ipovolemia. Il grado del conseguente ipopituitarismo riflette l'estensione della necrosi ipofisaria e comprende insufficienza surrenalica, ipotiroidismo ed amenorrea. L'impossibilità ad allattare come risultata di una distruzione dei neuroni contenenti ossitocina dell'ipofisi posteriore è un'indizio precoce della diagnosi.

Sindrome della sella vuota. Una sella turcica vuota è il risultato di un'erniazione dell'aracnoide attraverso un diaframma sellare incompleto. Questa sindrome può verificarsi in assenza di un tumore ipofisario noto e può essere sia primitiva, causata da un difetto congenito del diaframma sellare o secondaria, causata da una lesione del diaframma esito di chirurgia ipofisaria, radioterapia o infarto¹³³.

La sindrome della sella vuota primitiva si verifica in pazienti obese, multipare, ipertese che hanno cefalee senza disturbi neurologici. La funzione ipofisaria è solitamente normale, ma talora il livello di PRL è aumentato e la riserva di GH ridotta. La sindrome della sella vuota secondaria si osserva in pazienti con ipertensione altrimenti benigna del liquido cerebrospinale e in pazienti con perdita di funzione ipofisaria a causa di apoplezia o terapia chirurgica. Una secrezione anormale di GH, PRL o ACTH può persistere in questi pazienti. La diagnosi è confermata dalla RM o dalla TC. Non è necessario alcun trattamento nella condizione primitiva, mentre nelle forme secondarie debbono essere corrette le cause.

SURRENI

Storia

La prima descrizione anatomica delle ghiandole surrenali risale agli studi di Eustachio del 1563; il ruolo fisiologico delle ghiandole è tuttavia rimasto incerto fino al 1855, anno in cui Addison² pubblicò i suoi risultati basati sull'osservazione di soggetti che all'autopsia mostravano evidenti alterazioni surrenaliche. Brown-Sequard negli anni successivi ne dimostrò il ruolo vitale descrivendo gli effetti della surrenalectomia in diverse specie animali. Le azioni degli ormoni prodotti dalla corteccia surrenalica furono dimostrate negli anni '30; a questa scoperta seguì immediatamente l'utilizzo ed il relativo beneficio di estratti della corteccia in pazienti affetti da insufficienza surrenalica. Furono quindi identificati isolatamente gli ormoni steroidei di origine surrenalica che, una volta sintetizzati, iniziarono ad essere utilizzati nel trattamento dell'insufficienza surrenalica e dell'artrite reumatoide.

Durante il XX secolo furono identificate le diverse sindromi da disfunzione surrenalica: Cushing descrisse nel 1912 il quadro clinico dell'ipercortisolismo; il ruolo dei surreni nella sindrome non fu tuttavia riconosciuto fino al 1934¹³⁷. L'iperaldosteronismo primitivo fu descritto da Conn nel 1955²¹. Risale invece al 1865 la prima descrizione di donna pseudo-ermafrodite, probabilmente affetta da iperplasia surrenalica congenita; anche per questa condizione, l'origine surrenalica non fu descritta fino al 1939²⁸. Il primo caso di feocromocitoma fu descritto da Frankel nel 1886.

Embriologia

Le ghiandole surrenali sono composte ciascuna di due parti ghiandolari funzionalmente distinte e contenute in un'unica capsula. Le due diverse componenti, midollare e corticale, hanno origine embriologica, anatomia, funzioni e patologie differenti. La componente corticale origina dal mesoderma celomatico adiacente la cresta urogenitale tra la quarta e la sesta settimana di gestazione. Durante l'ottava settimana di gestazione la ghiandola si differenzia in una parte più sottile esterna, la corteccia *definitiva*, ed in una interna, quella *fetale*. Durante la gestazione la corteccia fetale produce steroidi fetali e dopo la nascita regredisce rapidamente. La corteccia definitiva al contrario si mantiene ed evolve nella parte funzionale della corteccia. Alla nascita la corteccia surrenalica è formata da due zone distinte: la glomerulare e la fasciolata; la zona reticolare si sviluppa successivamente, nel corso del primo anno di vita. Tessuto ectopico adrenocorticale si può localizzare in vicinanza del rene, nella pelvi, o più generalmente lungo il decorso di migrazione degli organi derivanti dalla cresta urogenitale e qualora si prenda come riferimento il decorso embriologico dei tessuti fetali, può ritrovarsi in altre sedi anomale (Fig. 35-9).

La midollare surrenalica si sviluppa insieme al sistema nervoso simpatico. Durante la quinta settimana le cellule originanti dalla cresta neurale migrano verso la parte mediale della corteccia fetale in via di sviluppo, seguendo un tragitto che passa dalle regioni para-aortiche e paravertebrali e quindi lungo la vena renale. La maggior parte delle cellule cromaffine extra-surrenaliche regredisce, quelle residue si riuniscono invece a formare l'organo di Zuckerkandl, localizzato generalmente a sinistra della biforcazione aortica, in prossimità dell'origine dell'arteria mesenterica inferiore. Tessuto cromaffine extra-surrenalico può comunque persistere e localizzarsi in qualsiasi punto lungo il tratto di migrazione delle cellule derivanti dalla cresta neurale (vedi Fig. 35-9).

Anatomia

Le ghiandole surrenali sono organi bilaterali e retroperitoneali, localizzati in corrispondenza della parte supero-mediale del polo superiore del rene. Ogni ghiandola ha un peso approssimativo di 4 g. La ghiandola destra, di forma piramidale, è adiacente alla vena cava inferiore e generalmente si appoggia al pilastro destro del diaframma ed all'area libera del fegato. La ghiandola sinistra è più piatta ed estesa e si localizza tra rene omolaterale, aorta, coda del pancreas ed arteria splenica. Le ghiandole non sono generalmente visibili all'esplorazione diretta del retroperitoneo ma solo dopo la mobilizzazione delle adiacenti strutture. La corteccia surrenale in condizioni normali ha colore giallo vivace, mentre la midollare presenta colorito rosso-bruno.

La vascolarizzazione delle due ghiandole deriva principalmente da branche dell'arteria frenica inferiore superiormente, dall'aorta medialmente e dall'arteria renale per quanto riguarda il versante inferiore. La componente vascolare principale per la surrenale destra è data dall'arteria surrenalica superiore ed inferiore; la surrenale sinistra è invece vascolarizzata prevalentemente dall'arteria surrenalica media ed inferiore. Numerose piccole branche arteriose penetrano comunque la capsula surrenalica lungo l'intero perimetro ghiandolare. La microvascolarizzazione presente all'interno di entrambe le ghiandole permette l'integrazione delle funzioni tra midollare e corticale. La componente venosa ricca in cortisolo decorre dalla corticale alla midollare, ove l'ormone è in grado di stimolare la sintesi e l'attività dell'enzima feniletanolamina-N-metil transferasi che permette la conversione di norepinefrina a epinefrina. Il tessuto cromaffine extra-surrenalico è privo di questo enzima ed è quindi in grado di secernere quasi esclusivamente norepinefrina.

La vena surrenalica destra defluisce nella vena cava inferiore attraverso un'ampia e corta vena centrale. La vena surrenalica sinistra invece sfocia direttamente nella vena renale omolaterale, ma può talora drenare direttamente nella vena cava anch'essa.

Il circolo linfatico drena direttamente nei linfonodi para-aortici e renali. Le ghiandole surrenali non hanno innervazione diretta conosciuta, nonostante la componente midollare sia dotata di una ricca inner-

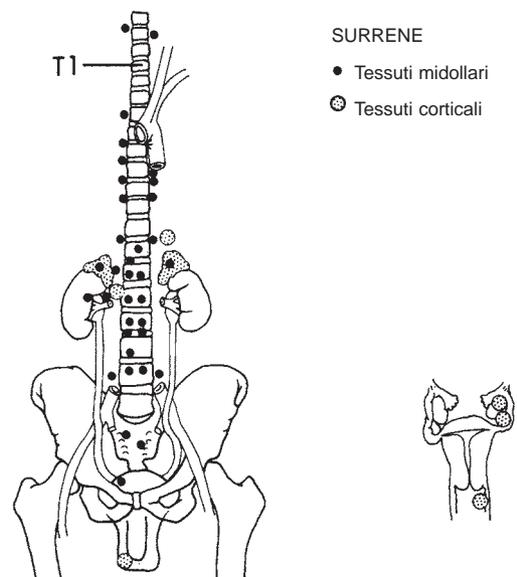


Figura 35-9. Siti di tessuto extrasurrenale corticale e midollare.

vazione simpatica pregangliare; non è stata identificata inoltre una componente parasimpatica afferente.

Dal punto di vista istologico, la corteccia surrenalica dell'adulto è composta di tre zone: la glomerulare all'esterno, la fasciolata nel mezzo e la reticolare più all'interno. Le cellule della zona fasciolata sono ampie e schiumose in apparenza, per la presenza di numerosi inclusi lipidici e costituiscono il 75% della corteccia. Le cellule della zona reticolare hanno citoplasma compatto e pochi inclusi lipidici. La stimolazione da parte dell'ACTH su queste cellule induce un aumento nella capacità di immagazzinamento dei lipidi e la proliferazione di mitocondri e reticolo endoplasmatico, causando un secondario rigonfiamento cellulare in queste due zone più interne. Le cellule della zona glomerulare sono piccole, presentano un numero intermedio di inclusi lipidici e costituiscono il 15% circa della corteccia.

La midollare surrenale è più piccola della corticale, incidendo per circa il 10% sul peso della ghiandola in toto. Le cellule della componente midollare sono poliedriche, disposte a cordoni e contengono catecolamine; presentano inoltre la proprietà di precipitare con i sali di cromo (da qui il nome di cellule cromaffini). Tramite microscopio elettronico si possono osservare al loro interno le vescicole centrali contenenti epinefrina e norepinefrina.

Biochimica e fisiologia degli ormoni steroidei di derivazione surrenalica

Tre vie maggiori di biosintesi portano alla produzione di glicocorticoidi, mineralcorticoidi ed androgeni surrenalici. Queste vie biosintetiche sono di pertinenza delle differenti zone della corteccia surrenalica e riflettono le proprietà biochimiche di ognuna. I mineralcorticoidi sono sintetizzati nell'ambito della zona glomerulare, mentre i glicocorticoidi e gli androgeni surrenalici sono sintetizzati nella zona fasciolata ed in quella reticolare. Tutti gli steroidi surrenalici hanno in comune una struttura a 17 atomi di carbonio, composta da tre anelli di esano ed un anello singolo di pentano. Gli steroidi androgenici a 19 atomi di carbonio presentano gruppi metilici nella struttura di base, in posizione 17 e 19. I glicocorticoidi ed i mineralcorticoidi presentano una catena laterale a due atomi di carbonio (C 20-21) in posizione 17.

Gli ormoni surrenalici sono sintetizzati a partire dal colesterolo, sia esso di derivazione plasmatica o di origine dalla corteccia surrenalica. Il colesterolo è scisso all'interno dei mitocondri a formare 5-delta-pregnenolone, il precursore comune di glicocorticoidi, mineralcorticoidi e steroidi androgenici. Dopo aver lasciato i mitocondri, il pregnenolone entra nel reticolo endoplasmatico liscio, da dove è indirizzato verso le diverse vie di biosintesi (Fig. 35-10). La zona glomerulare e quella reticolare contengono la 17-alfa-idrossilasi, enzima che catalizza l'ossidazione di pregnenolone e progesterone al C 17. Partendo da queste sostanze, il cortisolo e gli steroidi sessuali sono sintetizzati seguendo i passaggi descritti nella Figura 35-10. La biosintesi dei mineralcorticoidi segue una strada parallela all'interno della zona glomerulare, non iniziando però con l'idrossilazione sul C 17, poiché in questa zona non è presente l'enzima 17-alfa-idrossilasi. L'assenza congenita di qualsiasi enzima di queste vie di sintesi indirizza il pregnenolone su un percorso biosintetico inefficace e causa le specifiche sindromi cliniche.

Glicocorticoidi

La produzione surrenalica di *cortisolo* è regolata dall'ACTH, ormone prodotto dall'ipofisi in determinate condizioni. La quantità di cortisolo sintetizzata è dipendente dalla massa corporea (12 mg m² di superficie corporea): in condizioni fisiologiche un adulto è in grado di secernere da 10 a 30 mg di cortisolo al giorno.

Nel plasma il 75% del cortisolo circola legato alla transcortina o CBG (Corticosteroid Binding Protein), il 15% è legato all'albumina ed una quota che varia dal 10 al 15% si trova in circolo libera ed attiva. I livelli plasmatici di transcortina aumentano durante la gravidanza ed in corso di terapia estrogenica. Variazioni nella concentrazione plasmatica di transcortina o albumina possono alterare la concentrazione totale plasmatica di cortisolo, non influenzando però sulla concentrazione della sua frazione libera. All'opposto, un'eccessiva produzione di cortisolo può saturare tutti i legami disponibili su transcortina ed albumina, aumentando così acutamente la concentrazione totale di cortisolo libero.

L'emivita plasmatica del cortisolo è approssimativamente di 90 minuti. Il cortisolo è inattivato dal fegato, in grado di produrne la

trasformazione nei suoi metaboliti inattivi: diidrocortisolo e tetraidrocortisolo. Questi prodotti sono coniugati con il glucuronato ed escreti nelle urine, ove possono essere dosati come 17-idrossicorticosteroidi; solo una piccola frazione urinaria libera viene escreta e può essere misurata nelle urine.

Gli *ormoni steroidei* mediano i loro effetti legandosi a specifici recettori citosolici intracellulari. Il complesso steroide-recettore attivato si trasferisce quindi all'interno del nucleo ove si lega al DNA e ne attiva la trascrizione dei geni bersaglio. Le azioni fisiologiche dei glicocorticoidi sono esercitate sul metabolismo intermedio, la modulazione immunitaria e la regolazione del volume intravascolare.

Il cortisolo regola il metabolismo intermedio di carboidrati, proteine e lipidi. È inoltre in grado di stimolare la secrezione di glucagone, ottenendo l'effetto finale di un aumento della glicemia, tramite l'antagonismo dell'assunzione di glucosio nei tessuti periferici stimolato dall'insulina e la stimolazione diretta della gluconeogenesi epatica. Il cortisolo diminuisce anche la sintesi proteica e la captazione degli aminoacidi nei tessuti periferici, andando così ad aumentare l'apporto di aminoacidi glicogenati al fegato. Stimola inoltre la lipolisi periferica. In sostanza, i glicocorticoidi esercitano azione anabolizzante su tessuti vitali quali fegato e cervello ma hanno azione catabolica su cute, muscoli, tessuto linfoide ed adipociti. Il cortisolo è in grado di mantenere il volume intravascolare ritardando l'entrata di acqua libera all'interno delle cellule, diminuendo la permeabilità capillare all'acqua ed esercitando una debole azione mineralcorticoidica. Mantiene inoltre la pressione sanguigna attraverso la stimolazione al rilascio di angiotensinogeno e l'inibizione della prostaglandina I₂, un potente vasodilatatore.

L'esposizione prolungata ad alti livelli di corticosteroidi endogeni porta ad uno stato catabolico a bilancio azotato negativo, con debolezza dei muscoli prossimali e diabete mellito insulino-resistente; vi è inoltre la redistribuzione del grasso corporeo che porta ad obesità troncale e deplezione periferica. I glicocorticoidi sono in grado di produrre un ritardo di guarigione delle ferite tramite la compromissione della formazione di collagene e dell'attività fibroblastica e causano osteoporosi attraverso l'inibizione della formazione dell'osso da parte degli osteoblasti. Inducono anche la precoce saldatura delle cartilagini epifisarie in bambini ed adolescenti. Altri effetti derivanti dalla cronica esposizione a livelli elevati di corticosteroidi comprendono disturbi della sfera affettiva e di quella psichica, cataratta ed ulcere corneali.

I glicocorticoidi presentano importanti proprietà antinfiammatorie ed immunosoppressive⁸², attraverso la soppressione della produzione di interleuchina-2, l'inibizione dell'attivazione dei linfociti e della migrazione sia dei monociti sia dei neutrofilii nelle aree di infiammazione. Il cortisolo inibisce il rilascio di istamina e la degranulazione lisosomiale indotta dall'istamina nelle mast-cells; modula infine l'immunità umorale attraverso la regolazione dell'attivazione dei linfociti B da parte dei linfociti T e, ad alte dosi, inibisce direttamente l'attivazione e la proliferazione dei linfociti B.

Mineralcorticoidi

L'*aldosterone* è il mineralcorticoide più importante nell'uomo. Da 100 a 150 mg di aldosterone sono secreti giornalmente dalla zona glomerulare nel torrente circolatorio, ove circolano legati per il 20% alla transcortina e per il 40% all'albumina. La componente residua si trova nel sangue in forma libera. L'emivita plasmatica dell'aldosterone è di circa 15 minuti; il 90% di esso è eliminato dalla circolazione dopo il primo passaggio dal fegato. La degradazione metabolica dell'ormone avviene nel fegato attraverso una reazione di riduzione e di coniugazione con acido glicurico, immediatamente prima dell'escrezione urinaria dei metaboliti. Solamente piccole tracce di ormone libero sono presenti nelle urine.

L'aldosterone è in grado di regolare il bilancio idro-elettrolitico attraverso la stimolazione alla ritenzione di sodio e potassio e la secrezione di potassio dalla parte convoluta del tubulo distale nel rene. Promuove inoltre l'assorbimento del sodio da parte di diversi epitelii, inclusi quelli di ghiandole sudoripare e salivari e della mucosa gastrointestinale. Livelli plasmatici elevati di mineralcorticoidi tendono quindi ad espandere il volume intravascolare.

I principali regolatori della secrezione di aldosterone sono il sistema renina-angiotensina ed il potassio plasmatico, mentre hanno influenza minore l'ACTH, il sodio plasmatico, i peptidi derivati dalla POMC ed altro¹¹⁰. L'attivazione del sistema renina-angiotensina avviene in se-

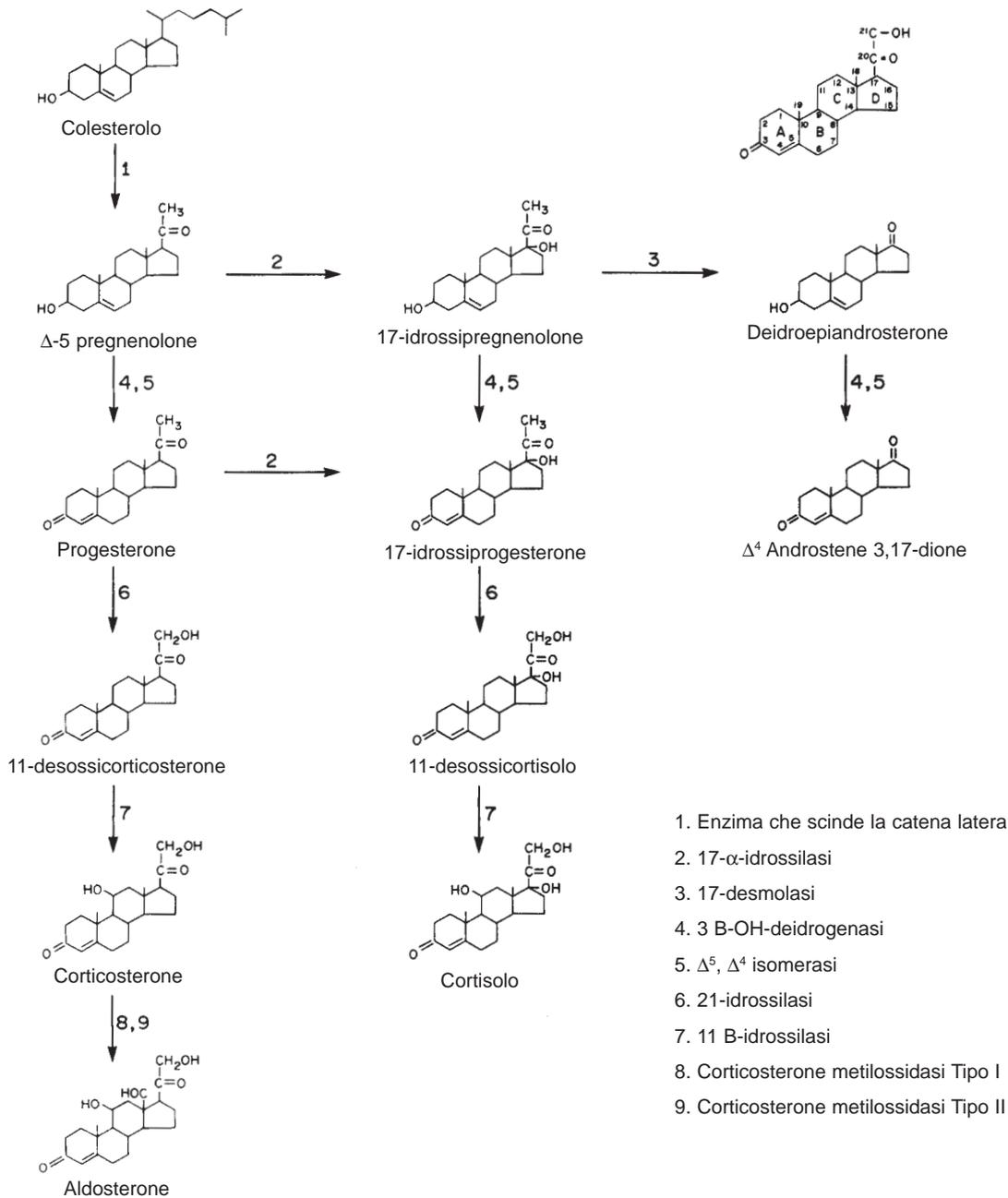


Figura 35-10. Percorsi biosintetici dei corticosteroidi surrenali.

guito al rilascio di renina da parte delle cellule iuxta-glomerulari renali, stimolate dalla diminuzione del flusso ematico al rene, dalla stimolazione del sistema nervoso simpatico o dalla diminuzione del sodio plasmatico. La renina è un enzima in grado di clivare l'angiotensinogeno e di produrre il decapeptide angiotensina 1, a sua volta clivato dall'enzima che converte l'angiotensina (ACE), localizzato nel polmone, per formare l'octapeptide attivo angiotensina 2. L'angiotensina 2 è in grado di stimolare la sintesi ed il rilascio da parte della ghiandola surrenale di aldosterone attraverso l'attivazione mediata da recettore della fosfolipasi C¹¹⁰; è anche un potente vasocostrittore e produce direttamente l'aumento della pressione arteriosa. Fattori in grado di diminuire il flusso arterioso più o meno acutamente, quali ad esempio l'emorragia, la disidratazione, l'ortostasi, o la stenosi dell'arteria renale, sono in grado di stimolare il sistema renina-angiotensina.

Al contrario, la ripresa del volume plasmatico e della pressione, così come gli alti livelli di aldosterone, ne inibiscono il rilascio. La se-

crezione di aldosterone è infine finemente sensibile alle variazioni del potassio serico: l'aumento di potassio di un solo mEq per litro causa un aumento di secrezione di aldosterone del 35%, mentre una diminuzione di 0,3 mEq per litro ne causa una diminuzione della secrezione del 50%. L'ipopotassiemia è in grado di attuare le risposte compensatorie di aldosterone altrimenti evidenziabili in determinate manifestazioni cliniche; la correzione dei livelli serici di potassio le normalizza.

L'ACTH svolge un ruolo relativamente minore sulla regolazione della secrezione di aldosterone: dopo ipofisectomia infatti, la zona glomerulare non va incontro ad atrofia, contrariamente a quello che accade per le zone reticolare e fasciolata. L'ACTH è in grado di stimolare acutamente l'ipersecrezione di aldosterone, nonostante una prolungata esposizione all'ormone conduca a lungo termine ad una sua diminuita responsività. Altri ormoni ipofisari in grado di stimolare la secrezione di aldosterone sono il POMC e l'ADH; l'apporto di

sodio invece ne regola indirettamente la secrezione, attraverso l'influenza sulla produzione reninica e la modulazione della sensibilità della zona glomerulare all'angiotensina 2.

Steroidi sessuali surrenalici

Nella zona reticolare il pregnenolone è convertito a 17 idrossipregnenolone e susseguentemente a 17 deidroepiandrosterone (DHEA). Il DHEA è il più importante steroide a 19 atomi di carbonio a funzione sessuale prodotto dalla corteccia surrenalica; altri prodotti sono il DHEA solfato ed il delta-4 androstenedione. DHEA ed androstenedione che hanno deboli proprietà androgeniche ed esercitano le loro azioni locali solo dopo conversione periferica a Testosterone. Gli organi maggiormente coinvolti nella produzione di steroidi sessuali in condizioni normali sono le gonadi, sia negli uomini che nelle donne e solo piccole quantità di testosterone o estrone sono prodotte dalle surrenali. La secrezione androgenica surrenalica è stimolata direttamente dall'ACTH e non è influenzata dalla stimolazione gonadotropinica.

Gli androgeni surrenalici stimolano lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari maschili e causano segni di virilizzazione nella donna. Nell'uomo, durante lo sviluppo fetale, promuovono lo sviluppo dei genitali esterni e delle strutture duttali, vasi deferenti, epididimo, vescichette seminali e prostata; durante la pubertà contribuiscono alla crescita delle dimensioni del pene, della massa muscolare e dei peli corporei. La carenza androgenica prenatale promuove lo sviluppo di genitali femminili e vagina. Nella donna invece gli estrogeni promuovono la crescita e la maturazione di mammelle, utero e vagina. Un'eccessiva produzione di steroidi sessuali surrenalici prenatale o dopo la nascita causa importanti disordini dello sviluppo sessuale.

Patologia della corteccia surrenale

Sindrome di Cushing

Premesse. La sindrome prende il nome da Harvey Cushing, che per primo la descrisse nel 1932²⁵. A quell'epoca egli descrisse una serie composta da otto pazienti con quadro clinico caratterizzato da obesità centripeta, intolleranza al glucosio, irsutismo, ipertensione, pletora, osteoporosi, nefrolitiasi, irregolarità mestruali, debolezza muscolare e labilità emotiva²⁵. Questa sindrome venne da lui descritta "basofilia pituitarica", poiché in sei di questi pazienti furono riscontrati degli adenomi ipofisari basofili. Il ruolo dell'ipercortisolismo e dell'iperplasia corticale surrenalica nella patogenesi della sindrome fu dimostrato solo successivamente. Attualmente, la definizione di *sindrome di Cushing* si riferisce ai segni e sintomi dell'ipercortisolismo, indipendentemente dalla causa dello stesso. Il termine *malattia di Cushing* si riserva invece ai casi in cui la sindrome è causata da un adenoma ipofisario.

L'incidenza della sindrome di Cushing è di circa 10 casi per milione. La causa più frequente è rappresentata dall'assunzione esogena di corticosteroidi sintetici. L'ipercortisolismo endogeno è in tutti i casi il risultato di un'umentata produzione di cortisolo da parte dei surreni, sia essa ACTH dipendente o meno¹⁰³. La sindrome di Cushing endogena è causata nell'80% dei casi da un'umentata produzione di ACTH e risulta invece ACTH indipendente nel restante 20%, come descritto in Tabella 35-5. Le cause di sindrome di Cushing ACTH dipendente sono rappresentate da tumori ipofisari a secrezione di ACTH (malattia di Cushing) e da produzione di ACTH ectopica da parte di altre neoplasie (più comunemente carcinoidi bronchiali e tumori a piccole cellule del polmone); si associa sempre ad iperplasia surrenale bilaterale.

La *pseudosindrome di Cushing* è un quadro che si riscontra in pazienti affetti da depressione severa o etilisti. In questi casi si può avere una secrezione di cortisolo anormalmente elevata tale da causare il quadro clinico e biochimico della sindrome di Cushing. Il quadro scompare con l'eliminazione del disordine primario.

Segni e sintomi. Segni clinici e sintomi della sindrome di Cushing sono descritti nella Tabella 35-6⁸³. I caratteri del quadro clinico completo sono così drammatici da essere facilmente riconoscibili. Al contrario, pazienti affetti da forme precoci o moderate della patologia presentano quadri clinici più sfumati ed alcuni di questi segni iniziali, quali ad esempio obesità ed ipertensione, sono presenti in una grossa parte di popolazione, non essendo necessariamente in-

TABELLA 35-5. Eziologia della sindrome di Cushing

Diagnosi	Frequenza percentuale
Sindrome di Cushing ACTH-dipendente	
Malattia di Cushing	68
Sindrome da secrezione ectopica di ACTH	12
Sindrome da secrezione ectopica di CRH	<1
Sindrome di Cushing ACTH-indipendente	
Adenoma surrenalico	10
Carcinoma surrenalico	8
Iperplasia corticale surrenalica	1
Pseudosindrome di Cushing	
Depressione maggiore	1
Etilismo	<1

Abbreviazioni: ACTH, ormone adrenocorticotropo.

Adattata da Orth DN: Cushing's syndrome. N Engl J Med 332:791-803, 1995. Copyright 1995 Massachusetts Medical Society. All right reserved.

dotti dall'ipercortisolismo. Tuttavia, la presenza di un'obesità a distribuzione centripeta, di pletora, di ampie strie rubre su addome ed estremità, di debolezza muscolare prossimale ed osteopenia inappropriata sono elementi relativamente specifici della sindrome di Cushing e dovrebbero quindi suggerire l'esecuzione di indagini mirate alla diagnosi di ipercortisolismo.

Valutazione biochimica della sindrome di Cushing. I passi successivi nella valutazione diagnostica di pazienti con sospetta sindrome di Cushing sono descritti nella Figura 35-11. La mancata soppressione dei livelli di cortisolo dopo somministrazione esogena di glucocorticoidi è considerato un passo necessario¹⁰³, nonostante nessun test sia in grado da solo di stabilirne la diagnosi. In condizioni fisiologiche, il cortisolo è secreto in maniera non costante, ed i livelli plasmatici dell'ormone sottostanno a variazioni diurne considerevoli (ritmo circadiano). Un episodico reperto di ipercortisolismo plasmatico non è quindi sufficiente per stabilire la diagnosi di sindrome di Cushing¹²⁷.

Dosaggio del cortisolo libero urinario delle 24 ore. La determinazione di cortisolo libero urinario delle 24 ore è il test più sensibile (95-100%) e specifico (98%) utilizzato per stabilire la diagnosi di sindrome di Cushing. Questo test è però particolarmente impegnativo perché la raccolta deve essere assolutamente precisa e deve com-

TABELLA 35-6. Manifestazioni cliniche della Sindrome di Cushing

GENERALI
Obesità centrale *
Debolezza muscolare prossimale
Iperensione
Cefalea
Alterazioni psichiatriche
CUTANEE
Strie rubre ampie (> 1 cm)
Ecchimosi spontanee
Iperpigmentazione
Acne
Irsutismo
Infezioni fungine
DISORDINI ENDOCRINI O METABOLICI
Alcalosi ipokaliemica
Osteopenia
Ritardo dell'età ossea nei bambini
Disordini mestruali, riduzione della libido, impotenza
Intolleranza al glucosio, diabete mellito
Calcoli renali
Poliuria
Leucocitosi

*Sintomi e segni in corsivo indicano rilievi relativamente specifici per Sindrome di Cushing.

Adattata da Meier CA, Biller BMK: Clinical and biochemical evaluation of Cushing Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 26: 741, 1997.

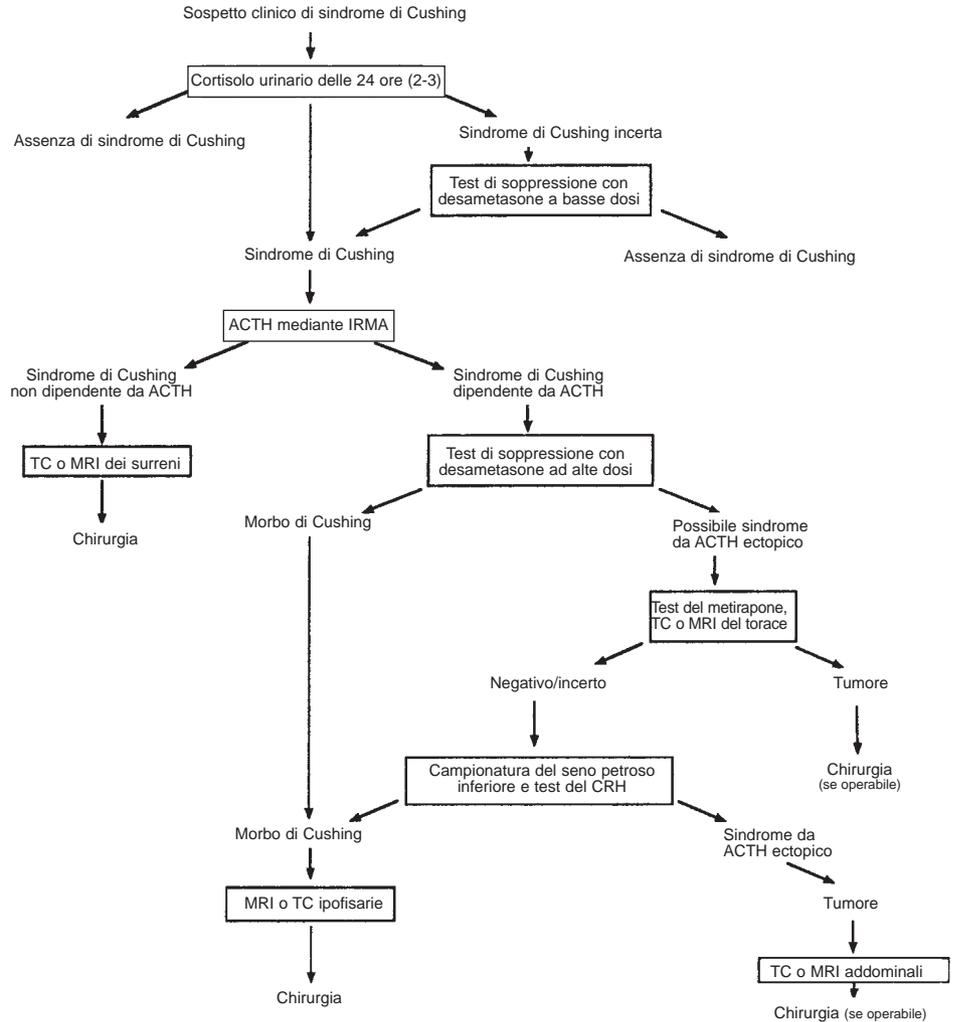


Figura 35-11. Approccio diagnostico alla sindrome di Cushing. ACTH = corticotropina; IRMA = saggio immunoradiometrico; CT = tomografia computerizzata; MRI = risonanza magnetica per immagini; CRH = ormone liberatore di corticotropina (Adattata da Orth D.N., N. Engl. J. Med., 1995, 332, 791-803. Copyright © 1995. Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati).

prendere il dosaggio sincronizzato della creatinina allo scopo di assicurare l'adeguatezza della raccolta stessa. Questo dosaggio risulta particolarmente importante nella distinzione tra sindrome di Cushing e quei casi di ipercortisolismo indotti da obesità o disordini psichici. I pazienti devono astenersi dall'assunzione di bevande alcoliche da uno a due mesi prima dell'esecuzione del test.

Test di soppressione notturna con desametasone a basse dosi. Il desametasone è un corticosteroide di sintesi che non interagisce con i comuni dosaggi radioimmunologici per il cortisolo. In questo test, 1 mg di desametasone è somministrato per os alle 23 ed il cortisolo ematico dosato la mattina successiva alle 8. In condizioni fisiologiche si ottiene una soppressione dei livelli di cortisolo a concentrazioni inferiori ai 3 µg per 100 ml; pochi pazienti affetti da sindrome di Cushing presentano un'analoga soppressione³⁸. Questo test ottiene risultati falsi positivi nel 10-15% dei casi, caratteristicamente pazienti obesi, alcolisti o in terapia con estrogeni o fenitoina¹⁹.

Test di conferma

Test di soppressione con ormone stimolante la corticotropina e desametasone. Questo test risulta utile nell'identificazione di pazienti con test dubbi, perché in grado di identificare adenomi ipofisari parzialmente sopprimibili o secrezione da parte di localizzazioni surrenali- che o ectopiche³⁸. In questo test, 0,5 mg di desametasone è somministrato ogni 6 ore per 48 ore, seguito dalla somministrazione di un bolo di CRH alle 8 del mattino, al quale segue, a distanza di 15 minuti, il dosaggio del cortisolo plasmatico. Una concentrazione di cortisolo di 1,4 µg per 100 ml è diagnostica per sindrome di Cushing.

Dosaggio ematico di ormone corticotropo. Una volta stabilita la diagnosi di sindrome di Cushing, subentra la necessità di definirne l'origine e la causa. Nell'85% dei casi la sindrome è ACTH dipendente (di deriva-

zione ipofisaria o ectopica), nel 15% restante risulta ACTH indipendente (di origine surrenalica). Il dosaggio dell'ACTH basale tramite metodica IRMA (immunoradiometric assay) è il metodo migliore per permettere questa distinzione³⁸. La concentrazione di ACTH normale è 10-100 pg per ml e la soppressione dei livelli di ACTH al di sotto di 5 pg per ml è praticamente diagnostica per neoplasia surrenalica secernente alte dosi di cortisolo; dosi così alte sono in grado di sopprimere la secrezione di ormone a livello ipofisario. Soggetti portatori di neoplasia ipofisaria che abbiano di conseguenza un'iperplasia surrenalica bilaterale secondaria presentano livelli di ACTH che variano dai limiti alti della norma (15 pg per ml) a valori decisamente elevati (500 pg per ml). I livelli plasmatici di ACTH più elevati in assoluto sono stati riscontrati in pazienti affetti da neoplasie non endocrine secernenti ACTH (> 1000 pg per ml), neoplasie che in genere sono già clinicamente evidenti. In pazienti portatori di tumori occulti, il sito di origine dell'iperproduzione di cortisolo andrà ricercato tramite ulteriori test.

Test di soppressione con desametasone ad alte dosi. In pazienti con livelli di ACTH elevati o non sopprimibili, la diagnosi differenziale si pone tra una secrezione di ACTH ectopica o ipofisaria. Questo test si basa sulla soppressione almeno parziale dell'ipercortisolismo che si ottiene in presenza di un adenoma ipofisario dopo somministrazione di alte dosi di desametasone. Al contrario, non si ottiene la stessa caduta di concentrazione dell'ormone per localizzazioni surrenali- che o tumori ectopici a produzione di ACTH.

Il test standard è eseguito somministrando per via orale 2 mg di desametasone ogni 6 ore per 2 giorni, eseguendo nello stesso tempo una raccolta di urine delle 24 ore durante il secondo giorno per il dosaggio di cortisolo libero e 17 idrossisteroidi urinari. Il cortisolo libero urinario è soppresso del 90% in una quota di pazienti portatori di adenoma ipofisario che varia dal 60 al 70%. La mancata soppressione dell'ormone è suggestiva per una diagnosi di tumore ectopico a produzione di ACTH,

di neoplasia surrenalica o di iperplasia surrenale bilaterale primitiva. Un test di soppressione ad alte dosi notturno (somministrazione di 8 mg a mezzanotte) ha accuratezza diagnostica simile al precedente.

Test al CRH. Il CRH bovino è disponibile negli Stati Uniti e risulta un agente importante nella differenziazione della sindrome di Cushing. Il test di stimolo con CRH permette la distinzione tra sindrome di Cushing ACTH dipendente ed ACTH indipendente. Il CRH bovino è somministrato e.v. in 30 secondi (1µg per kg di peso); i livelli plasmatici di ACTH e cortisolo sono così dosati con intervallo di 15 minuti l'uno dall'altro durante l'ora successiva alla somministrazione. Pazienti portatori di sindrome di Cushing ACTH indipendente presentano una risposta di ACTH non particolarmente pronunciata (<10 pg per ml); risposte maggiori si ottengono invece per pazienti affetti da sindrome di Cushing (ACTH > 30 pg per ml).

Questo test di stimolo può anche essere utilizzato per differenziare la malattia di Cushing dalla produzione di ACTH ectopica (83). In pazienti affetti da malattia di Cushing, i livelli plasmatici di ACTH aumentano del 35% o più dopo stimolazione con CRH, mentre pazienti con produzione di ACTH ectopica raramente subiscono una significativa stimolazione.

Diagnostica per immagini: tomografia computerizzata e risonanza magnetica. Gli adenomi ipofisari sono meglio visualizzati tramite risonanza magnetica della sella turcica con gadolinio, la cui sensibilità si avvicina al 100%; alcuni microadenomi possono però non risultare visibili all'indagine¹⁰¹. Fino ai 2/3 degli adenomi ipofisari causa di sindrome di Cushing non sono invece identificati dalla TC ad alta risoluzione¹⁸. Pazienti affetti da sindrome di Cushing ACTH indipendente necessitano di TC o RM delle logge surrenaliche ad alta risoluzione e scansioni sottili, che permettano l'individuazione di anomalie delle ghiandole con una sensibilità addirittura superiore al 95%. La RM può inoltre differenziare la presenza di un carcinoma della corteccia surrenalica o di un inaspettato feocromocitoma a secrezione di ACTH¹⁰⁷. In pazienti nei quali si ponga il sospetto di produzione ectopica di ACTH, il primo esame radiologico deve focalizzarsi sul torace, dal momento che le più frequenti neoplasie produttrici di ACTH sono il carcinoma bronchiale ed il carcinoma a piccole cellule del polmone. Nei casi in cui l'esame del torace non riesca a mettere in evidenza il tumore, è indicata un'indagine radiologica volta ad esplorare addome, pelvi e collo.

Prelievo selettivo dal seno petroso inferiore. Si tratta di un esame volto a differenziare l'origine ipofisaria dell'ipersecrezione di ACTH piuttosto che una secrezione ectopica dello stesso ormone. In questi pazienti, il prelievo dai seni petrosi inferiori bilateralmente risulta il miglior test in grado di fornire la risposta richiesta. Il dosaggio simultaneo bilaterale dai seni petrosi e dal circolo periferico è eseguito prima e dopo l'immissione nel circolo periferico di 1 µg per kg di CRH. Un rapporto tra concentrazione di ACTH da sangue ottenuto dal seno petroso e dal circolo periferico di 2,0 in condizioni basali o di 3,0 dopo stimolo con CRH ha sensibilità e specificità del 100% per la presenza di un adenoma ipofisario¹⁰¹. Può anche essere possibile una lateralizzazione dell'adenoma tramite il confronto delle concentrazioni dei due lati¹⁴³. Questa procedura è tecnicamente difficile e presenta comunque dei rischi poiché invasiva; non è quindi disponibile in tutti i centri.

Trattamento. L'unico trattamento efficace della sindrome di Cushing è la rimozione della causa primitiva dell'eccesso di cortisolo, sia essa una lesione surrenalica, ipofisaria o ectopica.

Malattia di Cushing. Il trattamento di scelta per la malattia di Cushing è rappresentato dalla rimozione chirurgica per via transfenoidale dell'adenoma ipofisario, procedura che ha una percentuale di successo che oltrepassa l'80% dei casi trattati. L'irradiazione ed il trattamento farmacologico rappresentano dei trattamenti aggiuntivi e sono trattati nel dettaglio nei precedenti paragrafi sulla patologia ipofisaria.

Sindrome da secrezione ectopica di ACTH. I carcinoidi bronchiali ed il tumore a piccole cellule del polmone sono le neoplasie più frequentemente implicate nella sindrome da secrezione ectopica di ACTH; altri tumori che più raramente possono esserne causa sono i carcinoidi intestinali e timici, i tumori del pancreas endocrino, i cistoadenomi pancreatici, il carcinoma midollare della tiroide ed il feocromocitoma (Tab. 35-7)¹⁴⁹. La produzione ectopica di CRF solo raramente rappresenta la

TABELLA 35-7. Origine della secrezione ectopica di ACTH in 100 casi

Tumore	Numero di casi
Carcinoma polmonare	52
Carcinoma pancreatico (carcinoide incluso)	11
Timoma	11
Adenoma bronchiale benigno (carcinoide incluso)	5
Feocromocitoma	3
Carcinoma della tiroide	2
Epatocarcinoma	2
Carcinoma della prostata	2
Carcinoma ovarico	2
Carcinoma mediastinico non differenziato	2
Carcinoma mammario	1
Carcinoma della parotide	1
Carcinoma esofageo	1
Paraganglioma	1
Ganglioma	1
Origine sconosciuta	3

causa della sindrome di Cushing, e nei pochi casi descritti la neoplasia di partenza era un carcinoma midollare della tiroide o un carcinoma della prostata. I pazienti affetti da produzione ectopica di ACTH hanno generalmente aspetto cushingoide, ma il quadro clinico predominante è in genere riferibile alla malignità della neoplasia sottostante (importante perdita di peso ed astenia) spesso associato ad alcalosi metabolica severa ed ipokaliemia. Una diagnosi presuntiva di ipersecrezione ectopica di ACTH può poggiare sulle basi di (1) riscontro di cortisolo libero urinario aumentato, (2) ACTH plasmatico elevato e (3) mancata soppressione dell'ipercortisolismo al test ad alte dosi di desametasone.

Il trattamento della sindrome da ACTH ectopico è rappresentato dalla rimozione della lesione primitiva, ma anche il solo debulking di masse non resecabili completamente o recidivate, con o senza surrenectomia bilaterale può ottenere un effetto palliativo in alcuni pazienti. Anche la surrenectomia farmacologica tramite metirapone, aminoglutetimide e mitotane è stata utilizzata per sopprimere la produzione di corticosteroidi nei casi più severi ed inoperabili. La surrenectomia bilaterale può beneficiare il paziente in casi selezionati nei quali l'ipercortisolismo sia incontrollabile o non si riesca ad individuare la fonte ectopica di ACTH⁶⁰.

Adenoma surrenalico ed iperplasia della corteccia surrenalica. L'eziologia surrenalica della sindrome di Cushing è riconosciuta nel 10-25% dei pazienti. Un adenoma solitario del surrene è presente nell'80-90% dei casi e spesso associato ad atrofia della corticale surrenalica adiacente e di quella controlaterale. Nonostante che nella maggior parte dei pazienti affetti da sindrome di Cushing con iperplasia surrenale bilaterale la causa sia ipofisaria (malattia di Cushing), esiste una piccola percentuale di soggetti con iperplasia nodulare bilaterale che riconosce eziologia indipendente dall'ipofisi, sia essa da displasia corticale micronodulare pigmentata autoimmune o da displasia macronodulare sensibile al peptide gastrico inibitorio.

La terapia degli adenomi del surrene è chirurgica e prevede la surrenectomia; la prognosi dopo l'asportazione è particolarmente favorevole^{31, 131}. Dal punto di vista tecnico, la maggior parte delle lesioni al di sotto dei 6 cm è asportabile tramite approccio posteriore o videolaparoscopico. Tumori di maggiori dimensioni o nei quali si sospetti la malignità andranno aggrediti tramite una classica via anteriore a cielo aperto¹⁰⁷. L'iperplasia pigmentosa micronodulare e l'iperplasia surrenalica macronodulare coinvolgono entrambe le surrenali; la terapia di queste è rappresentata esclusivamente dalla surrenectomia bilaterale¹⁴⁸. La surrenectomia farmacologica con mitotane o con farmaci che interferiscono con la produzione di cortisolo non appare attualmente indicata.

Tutti i pazienti che siano sottoposti a surrenectomia per sindrome di Cushing necessitano di un trattamento sostitutivo con glicocorticoidi intra e postoperatorio, a causa della soppressione della ghiandola controlaterale. La terapia sostitutiva con idrocortisone può essere necessaria per un periodo fino a due anni dopo l'intervento³¹. L'adeguatezza del trattamento sostitutivo risulta evidente dal controllo clinico del paziente: l'inadeguatezza si manifesta con i classici segni di insufficienza surrenalica; l'eccesso al contrario causa il quadro della sindrome di Cushing. La durata della terapia si rende evidente dalla normalizzazione del test all'ACTH³¹.

Carcinoma della corticale surrenalica. Pazienti affetti da questo tumore tanto raro quanto aggressivo possono giungere all'osservazione del medico con il quadro clinico di sindrome di Cushing. L'insorgenza particolarmente acuta della sindrome e la sua rapida progressione, associata ad incremento del peso corporeo, segni di virilizzazione ed aumento urinario di 17-chetosteroidi e TEA solfato sono molto suggestivi per una diagnosi di carcinoma corticosurrenalico. Questo scenario appare nettamente in contrasto con la lentezza di insorgenza degli stessi sintomi in presenza di un adenoma del surrene. Il trattamento del carcinoma della corticale del surrene è essenzialmente basato su un intervento chirurgico che deve essere particolarmente aggressivo, nonostante la guarigione sia infrequente. Il trattamento e la gestione dei pazienti con carcinoma corticosurrenalico sarà esaminato più nel dettaglio nei paragrafi seguenti.

Sindrome di Cushing in età pediatrica. Una neoplasia del surrene è la più frequente causa di ipercortisolismo del bambino ed il sesso femminile è 3 volte più colpito di quello maschile. La maggior parte delle lesioni in pazienti minori di 15 anni ha natura maligna. Sia la malattia di Cushing che la produzione ectopica di ACTH sono particolarmente rare nei bambini. Come per gli adulti, il segno principale di malattia nei bambini è rappresentato dall'obesità centripeta troncale, anche se possono essere presenti anche strie, pletora, osteoporosi, cefalea, ipertensione, ecchimosi, ipercalciuria e ridotta intolleranza al glucosio. Sono inoltre spesso presenti segni di virilizzazione, associati ad acne ed irsutismo.

La surrenalectomia è il trattamento di scelta nei giovani affetti da sindrome di Cushing secondaria a neoplasia surrenale. Una rivisitazione della letteratura su 18 pazienti con età variante dai 18 mesi ai 18 anni ha rivelato la presenza di 8 neoplasie surrenaliche e più precisamente 5 adenomi e 3 carcinomi²⁴. Un paziente con carcinoma corticosurrenalico è deceduto in seguito ad una recidiva di tumore; gli altri due erano invece viventi ad una distanza dall'intervento di surrenalectomia di 11 e 20 anni. Ulteriormente, 8 pazienti furono sottoposti a surrenalectomia bilaterale per l'ipercortisolismo. In questo gruppo sono frequenti le complicanze: in una serie, 5 pazienti su 6, che raggiunsero la statura regolare dell'adulto, erano tuttavia significativamente più bassi della media, mentre 4 pazienti su 6 affetti da malattia di Cushing risultavano portatori di sindrome di Nelson da 2 a 12 anni dopo la surrenalectomia.

Il trattamento di elezione per pazienti pediatriche affette da malattia di Cushing è rappresentato dall'asportazione per via transfenoidale del microadenoma ipofisario; nonostante i buoni risultati ottenuti con l'irradiazione del microadenoma, diversi endocrinologi preferiscono non indicarla a causa dei possibili effetti collaterali del trattamento a lungo termine.

Complicanze della surrenalectomia bilaterale: la sindrome di Nelson. La sindrome di Nelson è un'associazione di sintomi e si presenta nel 10% circa dei pazienti sottoposti a surrenalectomia bilaterale per sindrome di Cushing⁹⁸. Approcci terapeutici combinati tra radioterapia e chirurgia sono indicati in pazienti selezionati ed ottengono buoni risultati, ma questo tipo di tumori è in genere insensibile alla radioterapia e presentano recidive locali dopo resezione per via transfenoidale. Questa complicanza è ormai diventata relativamente rara dal momento che la surrenalectomia bilaterale per malattia di Cushing è sempre più raramente indicata.

Iperaldosteronismo

Premesse. Nel 1955, Jerome Conn²¹ descrisse, in una donna di 34 anni, una sindrome caratterizzata da ipertensione, debolezza generalizzata e poliuria. Le analisi successivamente eseguite misero inoltre in evidenza un'ipokaliemia importante e l'esplorazione chirurgica rivelò la presenza di un adenoma del surrene destro, che fu rimosso. Quando, a due settimane e mezzo dall'intervento chirurgico di asportazione del tumore si notò la regressione della sindrome, Conn fu in grado di identificarne la causa primitiva nell'adenoma surrenalico a iperproduzione di aldosterone²¹.

Alti livelli di aldosterone in circolo causano ipertensione ed ipokaliemia. L'iperaldosteronismo può essere primitivo quando sia causato da un adenoma surrenalico (a renina bassa), secondario quando stimolato da un aumento della renina plasmatica (a renina elevata) (Tab. 35-8)²³. L'iperaldosteronismo primitivo è due volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini e si presenta più frequentemente in età variabile

TABELLA 35-8. Cause dell'iperaldosteronismo

ALDOSTERONISMO PRIMARIO

Adenoma produttore di aldosterone (65-70%)
Iperplasia surrenale idiopatica bilaterale (30%)
Carcinoma surrenale (< 1%)
Aldosteronismo sopprimibile con glicocorticoidi (< 1%)

ALDOSTERONISMO SECONDARIO

Stenosi dell'arteria renale
Scompenso cardiaco congestizio

Modificata da Meby J.C.: Diagnosis of hyperaldosteronism. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 20:248, 1991

tra i 30 ed i 50 anni. L'incidenza della patologia era in passato stimata intorno all'1%, tuttavia attualmente si stima che la frequenza sia maggiore. Gordon e coll.⁴⁴ descrivono, in una serie di 199 pazienti ipertesi con livelli di potassio plasmatico normale l'iperaldosteronismo primitivo nell'8,5% dei casi. Nei 2/3 dei casi di iperaldosteronismo primitivo, la causa è rappresentata da un adenoma surrenalico a secrezione di aldosterone (Fig. 35-12)⁵⁵. Nel 30-40% dei casi la causa della patologia è rappresentata da iperplasia surrenale bilaterale idiopatica¹². Un carcinoma della corticale surrenalica è causa di iperaldosteronismo primitivo solo raramente. L'iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi autosomico dominante è ACTH dipendente e correggibile con somministrazione esogena di glucocorticoidi; questa patologia, decisamente rara, è causata dalla fusione di due geni: il promotore della 11 beta idrossilasi, responsivo all'ACTH, e l'aldosterone sintetasi⁷⁵. L'aumentata espressione di questo gene "chimera" da parte di cellule della zona fascicolata è in grado di causare l'iperaldosteronismo.

L'iperaldosteronismo secondario è una risposta fisiologica alla ipertensione del sistema renina-angiotensina dovuta ad una stenosi dell'arteria renale, alla cirrosi, allo scompenso cardiaco congestizio e fisiologicamente, alla gravidanza. In queste situazioni, la ghiandola surrenale funziona correttamente, in risposta ad un aumentato stimolo da parte di renina ed angiotensina. La terapia dell'iperaldosteronismo secondario è rappresentata esclusivamente dalla cura dell'affezione sottostante.

Segni e sintomi. Pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo presentano generalmente una moderata ipertensione diastolica causata da una ritenzione sodica mediata dall'aldosterone. Caratteristicamente non sono presenti edemi, mentre l'ipokaliemia è spontaneamente presente nell'80-90% dei casi e facilmente provocabile in quelli restanti.

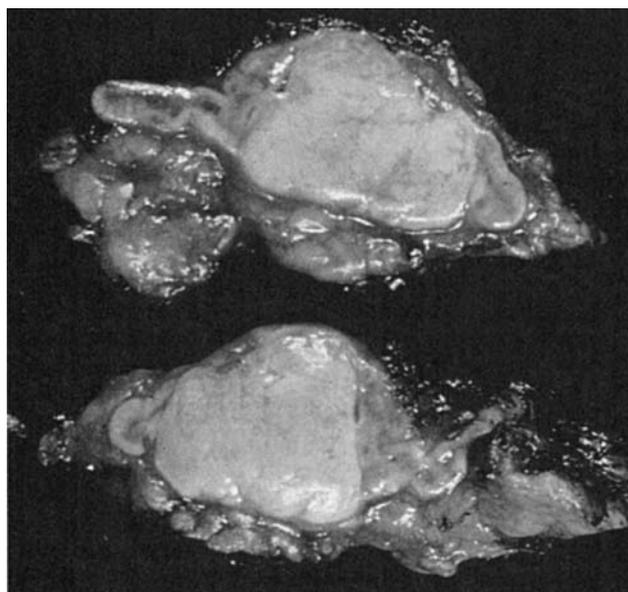


Figura 35-12. Campione di surrenalectomia destra asportato da un paziente con aldosteronismo primario e sezionato. Il campione rivelò un adenoma surrenalico di 1,5 cm che aveva il caratteristico colore giallo bruno di un aldosteronoma. Dopo la resezione la pressione e l'ipokaliemia del paziente furono corrette.

La carenza di potassio causa in genere sintomi di fatica e debolezza muscolare, poliuria e polidipsia, così come è in grado di causare un'inappropriata secrezione di insulina ed iperglicemia a digiuno nel 25% dei casi¹⁴⁶. L'iperaldosteronismo primitivo andrebbe sospettato in casi di pazienti affetti da ipertensione arteriosa con ipokaliemia spontanea (<3,5 mEq/l), o pazienti in trattamento con diuretici nei quali si riscontri un'ipokaliemia moderata (<3,0 mEq/l) nonostante l'assunzione di potassio per os o diuretici risparmiatori di potassio o in pazienti affetti da ipertensione refrattaria senza causa evidente.

Diagnosi. Criteri che permettono la diagnosi di iperaldoosteronismo primitivo sono: (1) ipertensione diastolica in assenza di edema, (2) basse concentrazioni di renina nonostante l'evidenza di ipovolemia e (3) ipersecrezione di aldosterone che prosegue nonostante l'evidenza di un aumento concomitante della volemia. Gli scopi della valutazione diagnostica in pazienti con sospetto di iperaldoosteronismo primitivo sono: (1) stabilirne la primitività; (2) distinguere tra la presenza di un adenoma surrenalico, dal quale si può ottenere la guarigione in seguito ad asportazione chirurgica, e l'iperplasia bilaterale idiopatica, trattabile con terapia farmacologica; (3) localizzare il tumore surrenalico. Prima di valutazioni ulteriori, i pazienti devono essere completamente repleti di potassio ed essere adeguatamente riforniti di sodio; inoltre, idealmente, sarebbe necessario che fosse sospesa la terapia farmacologica anti-ipertensiva in atto almeno 4 settimane prima della valutazione. Qualora questo non fosse possibile, i farmaci da utilizzare preferibilmente sono gli alfa-bloccanti (es. Prazosin) piuttosto che spironolattone o ACE-inibitori, che interferiscono con l'asse renina-angiotensina.

La diagnosi biochimica di iperaldoosteronismo primitivo si basa sulla dimostrazione di elevati livelli di aldosterone associata ad una bassa attività reninica plasmatica (Fig. 35-13); essa è inoltre supportata dal riscontro di valori serici di potassio inferiori a 3,5 mEq/l e di un'escrezione urinaria dello stesso elettrolita maggiore di 30 mEq/l die. Occasionalmente, in pazienti affetti da ipertensione essenziale può essere riscontrata un'attività reninica plasmatica (PRA) soppressa, tuttavia la dimostrazione di valori elevati di aldosterone plasmatico (PAC) in questo contesto aumenta notevolmente la sensibilità diagnostica ed un rapporto PAC/PRA maggiore di 20 è molto sospetto per diagnosi di iperaldoosteronismo primitivo¹⁴⁶.

Altri test, utilizzati per confermare la diagnosi di iperaldoosteronismo primitivo, includono il dosaggio sulle urine delle 24 ore di sodio, cortisolo e aldosterone, dopo 5 giorni di regime dietetico ad alto contenuto di sodio. Pazienti affetti da questa condizione non dimostrano alcuna sopprimibilità dell'aldosterone dopo carico di sale. I livelli serici di potassio necessari ad una corretta accuratezza del test devono essere almeno superiori a 3,0 mEq/l.

Il test ad infusione endovenosa di soluzione salina è un test affidabile e rapido per confermare la diagnosi di iperaldoosteronismo primitivo: in pazienti che abbiano seguito un regime dietetico a basso contenuto di sodio per 3 giorni, sono infusi in 4 ore ed in posizione supina due litri di normale soluzione salina e contemporaneamente è eseguita la raccolta delle urine delle 24 ore per il dosaggio di sodio e aldosterone. Può inoltre essere eseguito il dosaggio dell'aldosterone plasmatico: valori di aldosterone superiori ai 10 mg/ml sono suggestivi per la diagnosi di iperaldoosteronismo primitivo. Tuttavia questo dosaggio non può essere considerato affidabile quanto il dosaggio urinario di aldosterone, che deve essere minore di 14 mg die. Questo test può peggiorare lo scompenso cardiaco congestizio in pazienti con una limitata riserva cardiaca e non andrebbe quindi usato routinariamente ma solo quando vi siano indicazioni precise. Per distinguere l'appropriatezza dei livelli reninici per determinati valori di aldosterone è spesso utilizzato il test al captopril ed il rapporto plasmatico tra aldosterone e renina.

Una volta stabilita la diagnosi è necessario differenziare tra la presenza di un adenoma surrenalico a secrezione di aldosterone e l'iperplasia surrenale bilaterale idiopatica (Fig. 35-14). Anche test biochimici come il test di stimolazione posturale possono contribuire alla differenziazione tra i due tipi di lesione, tuttavia il metodo migliore per l'identificazione dell'adenoma, presente in circa i 2/3 dei casi, rimane l'imaging radiologico. Tuttavia, esami radiologici focalizzati sul surrene sono indicati solo dopo aver ottenuto la certezza diagnostica dell'iperaldosteronismo primitivo, data l'elevata percentuale di masse surrenaliche di scoperta casuale ("incidentalomi" surrenalici), argomento trattato più avanti in questo testo.

Una TC delle ghiandole surrenali dimostra la presenza di un adenoma surrenalico del diametro compreso tra 0,5 ed 1 cm in più del 90% dei casi¹⁴. L'evidenza TC di un adenoma delle dimensioni maggiori di 1 cm e la dimostrazione biochimica concomitante di iperaldoosteronismo primitivo sono indicatori molto suggestivi della presenza di un aldosteronoma monolaterale. È invece impossibile da differenziare la presenza di un adenoma surrenalico secernente aldosterone da un'iperplasia surrenalica in pazienti con evidenza all'imaging di noduli multipli e bilaterali nel contesto dei surreni¹². La RM è un esame più costoso e meno efficace, ma risulta utile in caso di gravidanza e qualora sia controindicata la somministrazione di mezzo di contrasto e.v. Una RM in opposizione di fase è in grado di differenziare tra adenoma surrenalico, ad alto contenuto di tessuto adiposo al suo interno, e carcinoma e feocromocitoma⁸⁸. Anche il prelievo venoso selettivo può risultare estremamente utile in casi in cui non si riesca a distinguere tra la presenza di un adenoma surrenalico ed un'iperplasia surrenalica bilaterale, abbiano essi evidenza radiologica di multinodularità bilaterale delle due ghiandole o solo di ispessimento delle branche o addirittura di ghiandole normali. Questo esame risulta par-

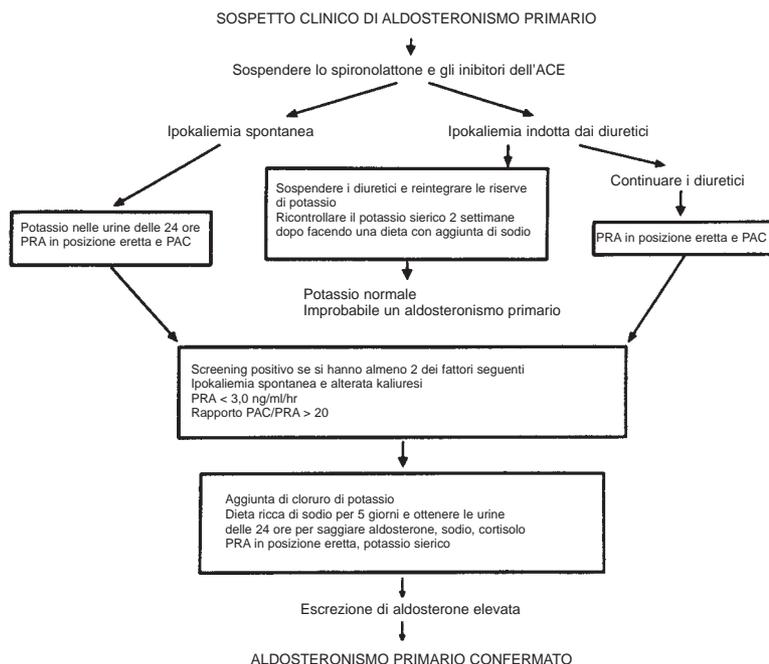


Figura 35-13. Screening e conferma diagnostica dell'aldosteronismo primario. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; PAC = concentrazione dell'aldosterone nel plasma; PRA = attività della renina nel plasma. (Da Young W.F., Hogan M.J., Klee G.G. et al.: Primary aldosteronism: Diagnosis and treatment. Mayo Clin. Proc., 65:99, 1990).

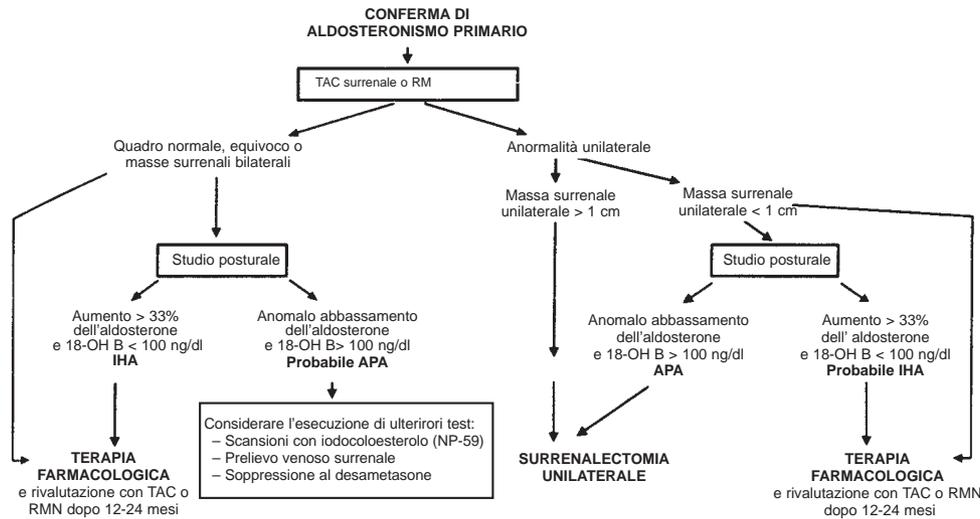


Figura 35-14. Diagnosi differenziale tra adenoma produttore aldosterone (APA) ed iperaldosteronismo bilaterale idiomatico (IHA). TAC, Tomografia Assiale Computerizzata, RMN Risonanza Magnetica Nucleare, 18-OH B 18-idrossicorticosterone. (Da Young WF, Hogan MJ, Klee GG, et al: Primary aldosteronism: Diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proc 65:101, 1990).

ticolarmente impegnativo dal punto di vista tecnico ed ottiene una percentuale di successo del 75%. Durante questo test viene incannulata la vena femorale dai due lati per via transcutanea ed è somministrato ACTH; a questo punto sono eseguiti prelievi dalla vena cava inferiore e dalle due vene surrenali per il dosaggio di aldosterone e cortisolo. Un confronto tra la concentrazione di cortisolo nella vena cava inferiore e nelle vene surrenali è eseguito per confermare il corretto posizionamento dei cateteri di prelievo: le concentrazioni a livello delle vene surrenali devono essere simili per i due lati e maggiori entrambi rispetto a quelle riscontrate nella vena cava inferiore. Uno studio della Mayo Clinic, eseguito su 65 pazienti sottoposti al prelievo selettivo dalle vene surrenali, mise in evidenza un gradiente medio tra vene surrenali e vena cava inferiore di 32.1:1 per il lato destro e di 21.9:1 per quello sinistro¹⁴⁷. Gli Autori concludono che i valori del lato sinistro risultano minori per la diluizione che avviene nella vena surrenale sinistra a causa della confluenza della vena frenica in essa. La divisione tra concentrazione dell'aldosterone per la concentrazione di cortisolo permette la correzione di questo fattore di diluizione. Un rapporto tra aldosterone e cortisolo su prelievo eseguito da una vena surrenale che risulti 4-5 volte maggiore in un lato rispetto all'altro è predittivo per un aldosteronoma in oltre il 90% dei casi. Il confronto della concentrazione di cortisolo dai due lati permette inoltre di assicurare la corretta incannulazione delle due vene surrenali.

Trattamento dell'iperaldosteronismo primitivo

Adenoma surrenalico. In più del 90% dei pazienti affetti da adenoma surrenalico monolaterale a secrezione di aldosterone, l'ipertensione arteriosa e l'ipokaliemia risultano risolte o quantomeno migliorate immediatamente dopo l'asportazione chirurgica del surrene affetto. La risoluzione clinica a lungo termine si ottiene nel 70-90% dei casi¹⁴⁶. La preparazione all'intervento chirurgico consiste nella somministrazione immediata prima dell'anestesia di spironolattone e potassio per riequilibrare le scorte dell'elettrolita e contrastare l' alcalosi. La risposta della pressione arteriosa alla somministrazione di spironolattone in pazienti portatori di iperaldosteronismo primitivo è predittivo per il successo terapeutico successivo alla surrenalectomia: una buona caduta dei valori pressori è generalmente associata ad una risoluzione dell'ipertensione dopo l'intervento chirurgico. La risoluzione dei sintomi dopo surrenalectomia risulta inoltre secondaria alla durata ed alla gravità dell'ipertensione prima del trattamento chirurgico e dalle eventuali modificazioni istologiche indotte sul rene alla stessa⁸⁷. Altri fattori che influenzano negativamente il successo dell'intervento chirurgico sono i seguenti: età superiore ai 50 anni, sesso maschile e presenza di multinodularità nel contesto del surrene asportato¹⁰⁰.

L'approccio chirurgico preferito per adenomi surrenalici di diametro compreso tra 1 e 3 cm è quello videolaparoscopico o un approccio aperto per via posteriore; la morbilità e la mortalità per queste due procedure sono basse.

Nel caso in cui si sospetti un carcinoma a produzione di aldosterone si rende indispensabile eseguire un approccio transaddominale anteriore per permettere la valutazione della reale estensione della neoplasia e per identificarne le eventuali metastasi epatiche o in altre localizzazioni. Non è mai indicato eseguire una surrenalectomia bilaterale in caso di adenoma dei due surreni, dal momento che l'insufficienza surrenalica, inevitabile dopo l'intervento, risulta molto più difficile da trattare rispetto all'ipertensione arteriosa causata dall'iperaldosteronismo¹². I pazienti generalmente non richiedono una copertura intraoperatoria con glucocorticoidi, ma possono richiedere il trattamento con mineralcorticoidi di sintesi nel momento in cui riprendano l'alimentazione. L'iperaldosteronismo selettivo conseguente all'asportazione dell'aldosteronoma si risolve normalmente nei 3 mesi successivi all'intervento.

Iperplasia surrenale idiopatica ed iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi. Il trattamento dell'iperplasia surrenale idiopatica è essenzialmente medico, dal momento che solo il 20-30% dei pazienti affetti è curato dalla surrenalectomia^{12,146}, e consiste nella somministrazione di spironolattone, triamterene, amiloride o nifedipina. La surrenalectomia è indicata solo in caso di refrattarietà dell'ipopotassiemia sintomatica alla terapia medica.

Il trattamento dell'iperaldosteronismo sensibile ai glicocorticoidi si avvale invece di desametasone alle dosi di 0,5-1,0 mg die, dosi non in grado di provocare sindrome di Cushing. La quantità di corticosteroidi necessaria può essere ulteriormente diminuita dall'associazione con spironolattone, triamterene o altri diuretici risparmiatori di potassio.

Neoplasie surrenaliche associate ad eccesso di steroidi sessuali

Tumori surrenalici virilizzanti. Un'eccessiva produzione di androgeni surrenalici da parte di una neoplasia benigna o maligna del surrene può produrre segni di virilizzazione. Spesso, a questo quadro si associa un'iperproduzione concomitante di altri ormoni surrenalici, situazione che causa un *quadro misto* di sindrome di Cushing e virilizzazione. Le donne affette presentano prematuramente un ingrossamento del clitoride ed un precoce sviluppo dei peli pubici, mentre gli uomini sviluppano irsutismo ed ipertrofia dei genitali esterni precoce, nonostante i testicoli rimangano ipotrofici e la spermiogenesi inibita. Nelle donne, la presenza di un tumore surrenalico virilizzante produce irsutismo e segni di mascolinizzazione; negli uomini al contrario, la presenza del tumore può rimanere sconosciuta fino al momento in cui non si rendano evidenti i segni di compressione della massa tumorale o le metastasi a distanza. I tumori virilizzanti producono in maniera smodata grosse quantità del precursore degli androgeni, il DHEA, che può quindi essere dosato sia sul sangue sia nelle urine come 17-chetosteroidi. Per la localizzazione della lesione viene generalmente utilizzata la TC.

Il trattamento del tumore surrenalico virilizzante è essenzialmente chirurgico e consiste nell'asportazione della ghiandola coinvolta

dal tumore. Dal punto di vista istologico risulta particolarmente difficile definire la natura benigna o maligna di questi tipo di neoplasie; la diagnosi è resa più facile dall'evidenza intraoperatoria di infiltrazione dei tessuti circostanti o dalla presenza di metastasi a distanza. La recidiva del tumore si rende evidente attraverso la ripresa dei segni di virilizzazione e l'aumento di 17 chetosteroidi nelle urine. Aminoglutetimide e mitotane possono risultare efficaci nel trattamento dei sintomi in pazienti con malattia metastatica.

Tumori surrenalici femminilizzanti. Sono neoplasie estremamente rare e la maggior parte colpisce uomini tra la seconda e la quarta decade. L'impotenza è caratteristica in questo contesto così come frequenti sono la ginecomastia e l'atrofia testicolare. Nei maschi giovani, l'insorgenza di ginecomastia bilaterale, di una crescita particolarmente rapida e di un'età ossea avanzata, dovrebbe far sospettare la presenza di una neoplasia femminilizzante. Normalmente in questi pazienti è possibile riscontrare elevati livelli urinari di 17 chetosteroidi ed estrogeni. Le donne portatrici di questo tipo di tumori presentano generalmente pubertà precoce con sviluppo delle mammelle e distribuzione a scudo dei peli del pube e menarca precoce. Il 50% circa delle donne affette presenta una massa addominale palpabile al momento della diagnosi. La diagnosi si basa sul riscontro di aumentati livelli di 17 chetosteroidi e di estrogeni nelle urine, ed il trattamento della neoplasia è rappresentato dall'asportazione chirurgica della massa. Di solito, pazienti affetti da neoplasia benigna hanno sopravvivenza sovrapponibile alla popolazione generale, mentre la prognosi è infausta per i pazienti con carcinoma della corticale surrenalica.

Sindromi adrogenitali

Iperplasia surrenalica congenita. È malattia che caratteristicamente colpisce soggetti in età pediatrica, a partire dall'infanzia. Queste sindromi sono causate dalla carenza ereditaria di uno o più enzimi implicati nella biosintesi del cortisolo (Tab. 35-9). La carenza di cortisolo è causa, in questi soggetti, di un'aumentata produzione di ACTH che causa una iperplasia secondaria della corticale del surrene dei precursori del cortisolo nelle vie di sintesi degli androgeni surrenalici. Nei tessuti periferici avviene quindi la conversione degli androgeni surrenalici in eccesso a testosterone, fenomeno che causa la virilizzazione dei pazienti.

La *virilizzazione surrenalica prenatale* nelle femmine causa lo sviluppo di genitali esterni ambigui (*pseudoermafroditismo femminile*): una esagerata esposizione agli androgeni in utero causa un'ipertrofia clitoridea prenatale, fusione delle pieghe labioscrotali ed un seno urogenitale che può apparire come un'uretra peniena. Le strutture mulleriane (tube di Falloppio, utero ed ovaie), non influenzate dai livelli circolanti di androgeni, si sviluppano regolarmente. La correzione chirurgica delle anomalie dei genitali esterni di queste pazienti ed il controllo delle alterazioni endocrine possono permettere loro la gravidanza¹⁴¹.

L'iperplasia surrenalica congenita postnatale causa virilizzazione nelle femmine e precocità sessuale negli uomini. Le femmine svilupperanno irsutismo, ovaio policistico ed irregolarità mestruali, mentre gli uomini presenteranno ipertrofia del pene, notevole ipertrofia della massa muscolare ed un aumento della crescita dei peli corporei intorno ai 2-3 anni. Più avanti nello sviluppo, i maschi svilupperanno una crescita accelerata dei peli corporei ed i caratteri sessuali secondari, nonostante la loro fertilità sia comunque compromessa. Sia la popolazione maschile che quella femminile presenteranno inoltre una crescita somatica particolarmente rapida, età ossea avanzata, chiusura precoce delle epifisi e bassa statura. Può essere presente un'iperpigmentazione dovuta agli elevati livelli circolanti di derivati della POMC.

Deficit di 21 idrossilasi. La maggior parte dei casi (90%) di iperplasia surrenalica congenita è causata da una carenza dell'enzima 21 idrossilasi. L'incidenza di questa patologia nella razza bianca varia tra 1 su 5.000 e 1 su 15.000 nati vivi, nonostante una incidenza più alta si riscontri in popolazioni Inuit dell'Alaska (1 su 700 circa). Diverse mutazioni del gene della 21 idrossilasi, localizzato sul braccio corto del cromosoma 6, nell'ambito del locus per l'antigene leucocitario umano, è responsabile delle varie forme di deficienza dell'enzima¹⁴¹. Senza l'azione della 21 idrossilasi, il 17 idrossiprogesterone ed il progesterone non possono essere convertiti rispettivamente a 11 desossicorticosterone e 11 desossicortisolo, ed i livelli circolanti di cortisolo ed aldosterone sono diminuiti. Si conoscono due forme di questo deficit enzimatico, che riflettono la carenza dell'enzima totale o par-

ziale. La forma completa è caratterizzata da un eccesso di androgeni alla nascita, perdita di sodio tramite feci ed urine, diarrea, ipovolemia, iposodiemia, iperpotassiemia ed iperpigmentazione. La forma a carenza parziale è caratterizzata esclusivamente da virilizzazione, che può rendersi manifesta già alla nascita o più tardi nello sviluppo, fino alla pubertà. I livelli normali di ACTH possono essere in grado di condurre la secrezione di cortisolo ed aldosterone nei loro limiti fisiologici e quindi rendere più sfumato o addirittura assente il quadro clinico di perdita di potassio, ipovolemia ed iperpigmentazione.

La diagnosi biochimica di questa affezione è evidente, dal momento che l'anomalia più caratteristica è rappresentata dall'aumento di 17 idrossiprogesterone plasmatico. I pazienti non trattati con deficit di 21 idrossilasi hanno anche vari deficit per quanto riguarda sia il cortisolo plasmatico che l'escrezione urinaria di cortisolo libero nelle 24 ore. Il confronto tra livelli di 17 idrossiprogesterone basali e dopo stimolo con ACTH può identificare pazienti con la carenza enzimatica completa¹⁴¹.

Il trattamento del deficit di 21 idrossilasi consiste nella terapia sostitutiva con mineralcorticoidi e glucocorticoidi, e l'adeguatezza della terapia è monitorata attraverso la correzione dei livelli plasmatici di androgeni e 17 idrossiprogesterone. Le donne con genitali ambigui necessitano di interventi chirurgici ricostruttivi, che ottengono i migliori risultati quando eseguiti tra il secondo mese di vita ed il diciottesimo.

Deficit di 11 beta idrossilasi. Per frequenza essa rappresenta la seconda forma di deficit congenito in grado di produrre una sindrome da iperplasia surrenale, essendone responsabile nel 5% dei casi. L'incidenza dell'affezione nella razza bianca si avvicina ad 1 ogni 100.000 nati vivi, è ereditata con modalità autosomica recessiva; il gene deficitario è localizzato sul cromosoma 8q21²⁰. In assenza di 11 beta idrossilasi, l'11 desossicortisolo e l'11 desossicorticosterone non possono venire convertiti a cortisolo o corticosterone rispettivamente, e gli elevati livelli circolanti di 11 desossicorticosterone, metabolita ad attività mineralcorticoidi, sono in grado di causare ipertensione ed ipopotassiemia. Si rendono manifesti anche segni di virilizzazione ed iperpigmentazione.

La diagnosi di deficit di 11 beta idrossilasi si pone dimostrando l'elevata eliminazione urinaria di 17 idrossiprogesterone, androgeni e 17 chetosteroidi. Il trattamento include la terapia sostitutiva con glucocorticoidi e la correzione chirurgica delle anomalie dei genitali esterni nella popolazione femminile affetta già nell'infanzia.

Deficit di 3 beta idrossideidrogenasi. Questa carenza enzimatica è in grado di ridurre la sintesi di glucocorticoidi, mineralcorticoidi ed androgeni e produrre l'accumulo di 17 idrossipregnenolone e del DHEA, androgeno ad azione debole. La popolazione femminile affetta presenta una lieve virilizzazione, mentre i maschi presentano virilizzazione incompleta ed ipospadia. Una perdita di sale particolarmente grave è presente nei neonati affetti da questa patologia, che raramente sopravvivono oltre i primi giorni di vita.

Deficit di 17 idrossilasi. Questo deficit è causa di una diminuita produzione di cortisolo ed androgeni³⁶. Un aumento compensatorio di ACTH stimola la sintesi di aldosterone e desossicorticosterone. I pazienti affetti presentano quindi classicamente un quadro clinico caratterizzato da ipertensione ed ipopotassiemia, e sono generalmente uomini non completamente virilizzati o donne infertili. Il trattamento comprende una terapia sostitutiva con corticosteroidi ed androgeni.

Iperplasia lipoidica surrenalica congenita. Rappresenta la forma di iperplasia surrenalica congenita più severa ed è causata dal deficit dell'enzima colesterolo-desmolasi, enzima che permette il distacco di una catena laterale. Tutte le vie di biosintesi steroidea, sia surrenali che gonadiche, sono inibite; tutti i soggetti affetti hanno quindi un fenotipo femminile e presentano una sindrome da perdita di sale che porta generalmente al decesso nonostante il continuo apporto esogeno. Il gene per questa patologia non è stato ancora caratterizzato.

Carcinoma della corticale del surrene

Premesse. Il carcinoma della corticale del surrene è un tumore raro, che rappresenta meno dello 0,2% di tutti i carcinomi. Si tratta di tumori solitamente voluminosi, che si rendono evidenti in una fase particolarmente avanzata, tanto da essere trattabili solo raramente. La distribuzione per età della neoplasia è bimodale, con picchi nella prima e nella quinta decade e le femmine sono colpite più frequentemente dei ma-

TABELLA 35-9. Deficit della steroidogenesi surrenalica*

Deficit	Sindrome	Genitali ambigui	Virilizzazione post-natale	Metabolismo salino	Aumento degli steroidi	Diminuzione degli steroidi	Enzima coinvolto	Cromosoma	Frequenza†
Colesterolo desmolasi	Iperplasia lipoidica	Maschi	No	Perdita di sale	No	Tutti	P-450scc	Sconosciuto	Rara
3b-OH-deidrogenasi steroidea	Classica	Maschi e ? femmine	Sì	± perdita di sale	DHEA, 17-OH pregnenolone	Aldo, cortisolo, T	3b-OH-deidrogenasi steroidea	1p13q	Rara
	Non classica	No	Sì	Normale	DHEA, 17-OH pregnenolone		3b-OH-deidrogenasi steroidea	1p13q	? Frequente
17-idrossilasi		Maschi	No	Iperensione	DOC, corticosterone	Cortisolo, T	P-450c17	10q	Rara
17, 20 ligasi		Maschi	No	Normale		DHEA, T, androstenedione	P-450c17	10q	Rara
21 idrossilasi	Dispersione salina	Femmine	Sì	Dispersione salina	17-OHP androstenedione	Aldo, cortisolo	P-450c21	6p (HLA)	1/10.000
	Virilizzante semplice	Femmine	Sì	Normale	17-OHP androstenedione	Cortisolo	P-450c21	6p (HLA)	1/20.000
	Non classica	No	Sì	Normale	17-OHP androstenedione		P-450c21	6p (HLA)	0.1-1% (3% in ebrei europei)
11 idrossilasi	Classica	Femmine	Sì	Iperensione	DOC, 11 desossicortisolo	Cortisolo ± aldo	P-450c11	8q21	1/100.000
	Non classica	No	Sì	Normale	11 desossicortisolo, ±DOC		P-450c11	8q21	? frequente
Corticosterone metilossidasi		No	No	Dispersione salina	18 OH corticosterone	Aldo	P-450c11	8q21	Rara (eccetto in ebrei iraniani)

Abbreviazioni. Aldo: aldosterone; DHEA: deidroepiandrosterone; DOC: desossicorticosterone; HLA: antigene leucocitario umano; 17-OHP: 17 idrossiprogesterone; T: Testosterone.

* Il deficit di 17,20 ligasi è specifica delle gonadi, ma è qui citata poiché sembra coinvolgere lo stesso gene del deficit di 17 idrossilasi.

† "Rara" definisce una sindrome che non vada oltre l'1% delle cause riportate di iperplasia surrenalica congenita, che ha una frequenza assoluta di circa 1 nato su 5.000. "Frequente" sono sindromi che possono avere frequenza simile ai deficit di 21 idrossilasi non classico, ma delle quali non esistono dati disponibili.

Riprodotta per gentile concessione del New England Journal of Medicine da White PC, New MI, Dupont B: Congenital adrenal hyperplasia. N Eng J Med 316: 1580, 1987. Copyright 1987, Massachusetts Medical Society.

TABELLA 35-10. Stadiazione del carcinoma corticosurrenale

Stadio	TNM	Criteri	Casi%
I	T ₁ ,N ₀ ,M ₀	< 5 cm; confinato al surrene	2
II	T ₂ ,N ₀ ,M ₀	> 5 cm; confinato al surrene	19
III	T ₃ ,N ₀ ,M ₀ T ₁ /T ₂ ,N ₁ ,M ₀	Invasione locale o linfonodi positivi	18
IV	T ₃ /T ₄ ,N ₁ ,M ₀ Ogni T/N, M ₀	Invasione locale e linfonodi positivi o metastasi	61

Abbreviazioni: TNM, Classificazione tumore, Linfonodi, Metastasi; i numeri sottoscritti rappresentano il livello di coinvolgimento della neoplasia.

Modificata da Pommier R.F. e Brennan M.F.: Management of adrenal neoplasms. Curr. Probl. Surg., 28: 664, 1991.

sch. Gli eventi genetici che sono alla base dello sviluppo di questi tumori non sono ben conosciuti. Perdite alleliche sui cromosomi 11p e 17p sono state riportate da diversi Autori; altre osservazioni che coinvolgerebbero p53 nel carcinoma corticosurrenale sono controverse¹⁴⁴.

La maggior parte (75%) dei pazienti con carcinoma corticosurrenale si presenta al III o IV stadio di malattia (Tab. 35-10)^{109,150}. Sindromi da iperproduzione di ormoni surrenali si riscontrano nel 36-60% dei pazienti adulti e comprendono ipercortisolismo, iperaldosteronismo o virilizzazione; i tumori funzionanti colpiscono più frequentemente le donne. I carcinomi corticosurrenali non funzionanti si presentano più comunemente con dolore addominale, incremento della circonferenza addominale, perdita di peso, debolezza, anoressia e nausea. Il 50% circa dei pazienti presenta una massa addominale palpabile, ed il 25% ha epatomegalia. Il surrene destro è coinvolto in misura uguale al sinistro.

Diagnosi. Il carcinoma corticosurrenale dovrebbe essere sospettato in pazienti con sindrome di Cushing rapidamente progressiva, o in soggetti che presentano un quadro misto cushingoide e virilizzante. Masse surrenaliche, rilevate tramite TC, di dimensioni notevoli (> 6 cm) che si estendono alle strutture circostanti sono più probabilmente di natura carcinomatosa, rispetto a lesioni surrenaliche più piccole (< 6 cm). Alla RMN questi tumori appaiono brillanti come o più del fegato in sequenze T2 pesate⁹⁹. Allo stesso esame eseguito in opposizione di fase il segnale nei carcinomi corticosurrenali non è interrotto come negli adenomi⁷⁶; a questo riguardo, questi tumori possono apparire come le lesioni metastatiche o il feocromocitoma. Una volta stabilita la diagnosi di carcinoma corticosurrenale è necessario valutare l'eventuale presenza di metastasi mediante esplorazione del torace tramite TC e scintigrafia ossea.

I criteri clinici e istologici di malignità non sono stabiliti con precisione. Nonostante esistano delle eccezioni, le neoplasie surrenaliche che pesano più di 100 g dovrebbero essere considerate maligne, come quelle superiori ai 10 cm di diametro⁹⁹. Necrosi tumorale, emorragie ed invasione locale sono evidenze patologiche di carcinoma, e cellule con grandi nuclei ipercromatici e più di 20 mitosi per campo microscopico ad elevato ingrandimento rappresentano segni istologici di malignità.

Trattamento. La resezione chirurgica completa del tumore localmente confinato è la sola possibilità di cura in pazienti affetti da questa neoplasia. Un'esposizione e un'incisione ampie sono necessarie per diverse ragioni: permettono di evitare la rottura della capsula tumorale e la conseguente disseminazione; consentono, se necessari, l'accesso e l'esposizione degli organi adiacenti; permettono l'accesso ai vasi renali e alla vena cava se è presente un trombo neoplastico; consentono una adeguata esposizione per la linfadenectomia aortocavale. Per i tumori del lato destro può essere necessaria un'incisione toracoaddominale. Per la maggior parte dei tumori di sinistra e per quelli di destra più piccoli è sufficiente un'incisione sottocostale allargata o una sottocostale bilaterale. Il paziente deve essere posizionato sul fianco ed il tavolo operatorio deve essere piegato.

In due casistiche, pazienti in stadio I e II avevano una sopravvivenza media di 24 e 25 mesi, con un 50% e 10% rispettivamente di sopravvivenza a 5 anni dopo la resezione^{10, 47}. Tuttavia il tumore diffonde alle strutture vicine incluso il peritoneo e il retroperitoneo;

linfadenopatie sono evidenti nel 65% dei casi e solo l'80% dei pazienti può essere sottoposto a resezione curativa⁷⁶. Il trattamento prevede allora la resezione in blocco della malattia allo stadio III localmente invasiva. In una casistica l'intervallo medio libero da malattia per una neoplasia al III stadio resecata in blocco è stato di 12 mesi, e la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 22%⁷⁶.

Le metastasi da carcinoma corticosurrenale insorgono più spesso al polmone, ai linfonodi, al fegato o alle ossa. La riduzione di massa nel carcinoma corticosurrenale, localmente avanzato o metastatico, può rappresentare una palliazione in caso di tumori a lenta crescita e in quelli ad ipersecrezione di ormoni. Dopo la resezione è necessario un costante controllo biochimico e radiologico, poiché le recidive o le metastasi sono trattate in maniera migliore con un reintervento^{59,109}.

Il mitotane o *orto, para*-DDD, è un agente ad azione citotossica sul surrene, che ottiene benefici limitati in pazienti con carcinoma corticosurrenale. Il meccanismo d'azione del mitotane è sconosciuto; tuttavia effetti collaterali gravi come neurotossicità, nausea, vomito, diarrea ed insufficienza surrenalica limitano il numero di pazienti in grado di tollerare il farmaco. Risposte parziali non sostenute sono state riportate in meno di un terzo dei pazienti e la sopravvivenza non è stata modificata^{59,109}. Sebbene siano stati riportati casi di sopravvivenza a lungo termine dopo terapia con mitotane, non esistono studi controllati che ne abbiano stabilito l'efficacia per il trattamento di questa neoplasia⁷⁶. La terapia adiuvante con mitotane dopo resezione completa per carcinoma corticosurrenale è controversa, e la maggior parte degli oncologi riserva il suo uso per pazienti con recidiva, metastasi o massa non resecabile⁹⁹. Altri chemioterapici sono risultati inefficaci.

Insufficienza surrenalica

Considerazioni generali. Nel 1855 Thomas Addison² descrisse 11 pazienti con insufficienza surrenalica primitiva, 5 dei quali con distruzione delle ghiandole surrenali di origine tubercolare. Oggigiorno l'insufficienza surrenalica colpisce 1 su 4.500-6.250 pazienti ospedalizzati negli Stati Uniti, una percentuale che indica la sua relativa rarità come affezione. L'insufficienza surrenalica è diagnosticata più comunemente dalla terza alla quinta decade di vita.

Le cause più comuni di *insufficienza surrenalica primitiva* sono la surrenalite autoimmune, le infezioni (tubercolosi, infezioni AIDS-correlate) e le metastasi (Tab. 35-11)¹⁴⁰. Sebbene sia rara, un'insorgenza insidiosa di sintomi di insufficienza surrenalica si può riscontrare nel 20-30% dei pazienti con metastasi bilaterali surrenaliche rilevate tramite TC⁶⁷. Questi pazienti si riconoscono dalle deboli risposte ai test di stimolo con ACTH. Emorragie intrasurrenaliche ed insufficienza surrenalica acuta si possono verificare in determinate condizioni come traumi, shock e coagulopatie. L'emorragia surrenalica

TABELLA 35-11. Cause di insufficienza surrenalica

INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMITIVA

Cause autoimmuni

Sindrome multighiandolare I e II

Infezioni

Tubercolosi, infezioni fungine, infezioni da citomegalovirus, infezioni AIDS-correlate

Emorragie surrenaliche: sindrome di Waterhouse-Friderichsen, coagulopatie

INSUFFICIENZA SURRENALICA SECONDARIA

Uso di steroidi esogeni

Malattie ipofisarie

Tumori, emorragie

Chirurgia

Dopo rimozione transfenoidale di un tumore ipofisario

Dopo rimozione di un tumore surrenalico funzionante

Metastasi

Polmone, mammella, melanoma, linfoma

Farmaci

Mitotane, metirapone, aminoglutetimide

Modificata da Werbel SS, Ober KP: Acute adrenal insufficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 22:303, 1993.

spontanea che si verifica in corso di meningite fulminante, o di setticemia supportata da batteri gram-negativi o pneumococco è conosciuta come *sindrome di Waterhouse-Friderichsen*. Cause importanti di *insufficienza surrenalica secondaria* sono l'uso di steroidi esogeni, la resezione chirurgica di tumori surrenalici a produzione di cortisolo, tumori ipofisari ACTH secernenti e la surrenectomia bilaterale.

Sintomatologia. I sintomi di insufficienza surrenalica sono variabili e derivano dalla mancanza di glucocorticoidi e mineralcorticoidi. L'insufficienza surrenalica acuta è un'emergenza e dovrebbe essere sospettata in pazienti stressati con una storia di insufficienza surrenalica o di uso di steroidi esogeni. Segni e sintomi includono febbre, nausea, vomito, ipotensione grave e letargia (Tab. 35-12). L'insufficienza surrenalica cronica si presenta più sfumata e spesso la diagnosi non viene posta. I sintomi cronici più frequenti includono affaticamento, perdita di peso, anoressia, nausea e vomito, dolore addominale e diarrea.

Diagnosi. I reperti di laboratorio caratteristici di insufficienza surrenalica includono iponatriemia, iperpotassiemia, iperazotemia e ipoglicemia a digiuno di tipo reattivo; può inoltre coesistere ipercalcemia. Lo striscio di sangue periferico può dimostrare eosinofilia nel 15-20% dei pazienti. Calcificazioni surrenaliche possono essere visibili in radiogrammi dell'addome nel 15% dei casi.

Il test rapido di stimolo con l'ACTH è il test migliore per rilevare l'insufficienza surrenalica. Viene somministrato endovena ACTH sintetico (250 µg) e i livelli plasmatici di cortisolo sono misurati a 0, 30, e 60 minuti. Il picco di risposta normale del cortisolo dovrebbe essere oltre 20 mg/100 ml. Una stimolazione subnormale dovrebbe essere confermata dal test standard di infusione di ACTH prolungata. La misurazione di ACTH tramite IRMA viene quindi impiegata per distinguere l'insufficienza surrenalica primitiva dalla secondaria e terziaria. Elevate concentrazioni plasmatiche di ACTH (>200 pg/ml) e basse concentrazioni plasmatiche di cortisolo (<10 mg/dl) sono diagnostiche di insufficienza surrenalica primitiva in un paziente con segni e sintomi caratteristici. Bassi livelli plasmatici di ACTH indicano cause secondarie (ipofisarie) o terziarie (ipotalamiche) che possono essere differenziate tramite test di stimolo con CRH.

Trattamento. Il trattamento della crisi surrenalica è trattato nella Tabella 35-13. La diagnosi deve basarsi sul sospetto clinico ancor prima che siano disponibili le conferme dai dati di laboratorio. Il ripristino della volemia con soluzione fisiologica, ipertonica o destrosio endovena è essenziale, così come la somministrazione di steroidi endovena a scopo sostitutivo tramite infusione di 4 mg di desametasone. Gli stati di grave iponatriemia non devono essere corretti troppo velocemente. Solo successivamente si ricerca e si tratta la causa sottostante, ottenendo così la risoluzione della crisi, in particolare se ad eziologia infettiva.

Un test rapido di stimolo con ACTH viene eseguito per stabilire la diagnosi di insufficienza surrenalica dopo aver ottenuto il buon controllo dei parametri vitali ed il reintegro di corticosteroidi. L'idrocortisone acetato è rilevato dai test di laboratorio per il cortisolo, e il de-

TABELLA 35-13. Trattamento della sospetta insufficienza surrenalica acuta (crisi surrenalica)

MISURE DI EMERGENZA

1. Posizionare un accesso venoso con un ago di grosso calibro.
2. Prelievo per valutare immediatamente elettroliti sierici e glicemia; dosaggio della cortisolemia e dell'ACTH. Non attendere i risultati del laboratorio.
3. Infusione di 2-3 litri di NaCl 154 mmol/L (soluzione salina 0,9%) o 50 g/L; destrosio al 5% in soluzione salina 154 mmol/L il più rapidamente possibile. Monitorare i segni di eventuale sovradosaggio di liquidi tramite la pressione venosa centrale o periferica ed ascoltando i rantoli polmonari. Ridurre i liquidi se necessario.
4. Iniettare 4 mg di desametasone sodio fosfato endovena. Si può utilizzare l'idrocortisone (10 mg immediatamente e dopo ogni 6 ore) ma può interferire con il dosaggio della cortisolemia durante il test rapido all'ACTH. I mineralcorticoidi non sono necessari in questa fase.
5. Impiegare le misure di supporto necessarie.

MISURE SUBINTENSIVE DOPO LA STABILIZZAZIONE DEL PAZIENTE

1. Somministrazione endovena continua di soluzione salina 154 mmol/L NaCl (0,9%) a bassa velocità per le successive 24-48 ore.
2. Ricerare e trattare le eventuali infezioni causa della crisi surrenalica.
3. Eseguire il test breve all'ACTH per confermare la diagnosi di insufficienza surrenalica nel caso che il paziente non avesse in precedenza una insufficienza surrenalica nota.
4. Determinare il tipo di insufficienza surrenalica e la causa se non è nota.
5. Regolare il dosaggio dei glucocorticoidi per mantenere il dosaggio per 1-3 giorni se la patologia precipitata o complicata persiste.
6. Iniziare la terapia sostitutiva con mineralcorticoidi con fludrocortisone (0.1 mg per os/die) quando si sospende la soluzione salina.

Da Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.

sametasone deve quindi essere somministrato finché il test all'ACTH non è completato. In seguito, vengono somministrati endovena 100 mg di idrocortisone ogni 6-8 ore, che sono poi gradatamente ridotti alle dosi sostitutive standard mentre le condizioni del paziente si stabilizzano. La reintegrazione di mineralcorticoidi non è necessaria finché continua la somministrazione endovena di liquidi e non viene ripresa l'alimentazione orale. L'insufficienza surrenalica cronica necessita invece di terapia sostitutiva con corticosteroidi e mineralcorticoidi. La determinazione delle adeguate dosi sostitutive non è precisa, ed è necessario un follow-up con eventuali aggiustamenti nel tempo. La richiesta media di un adulto è di 15-30 mg ogni giorno di idrocortisone o di un suo equivalente, somministrato in dosi frazionate insieme a 0,05-0,10 mg di fludrocortisone, ad attività mineralcorticoida.

I pazienti, che hanno un'insufficienza surrenalica nota o che abbiano ricevuto dosi di corticosteroidi al di sopra dei limiti fisiologici per almeno una settimana nell'anno precedente l'intervento chirurgico, dovrebbero ricevere una dose di corticosteroidi adeguata allo stress dell'intervento, prima dello stesso. Se si hanno dei dubbi si può eseguire un test rapido di stimolo all'ACTH nel corso della valutazione preoperatoria del paziente. Il reintegro di corticosteroidi deve eguagliare la capacità secretoria del surrene normale, che arriva a produrre fino a 300 mg al giorno di cortisolo sotto stress massimale. Un protocollo accettato prevede la somministrazione di 100 mg di idrocortisone la mattina di un intervento di chirurgia maggiore, seguiti da 100 mg di idrocortisone ogni 8 ore durante le 24 ore dopo l'intervento. Se i corticosteroidi ad alte dosi sono somministrati per meno di 72 ore, possono poi essere rapidamente ridotti a livelli di terapia sostitutiva se le condizioni del paziente lo permettono. Una riduzione rapida è consigliabile per minimizzare le complicanze e le infezioni della ferita chirurgica legati a questi farmaci.

Fisiologia della midollare surrenalica

La midollare del surrene deriva dalla cresta neurale dell'embrione. Le cellule della midollare accumulano e secernono numerose amine

TABELLA 35-12. Sintomi e segni nell'insufficienza surrenalica acuta ("Crisi surrenalica")

Sintomi/segni (deterioramento clinico senza cause apparenti)	Percentuale (%)
Febbre	70
Nausea e vomito	64
Dolore addominale	46
Ipotensione	36
Distensione addominale	32
Sonnolenza/letargia	26
Iponatriemia	45
Ipercalcemia	25

Modificata da May ME, Vaughan ED Jr, Carey RM: Adrenocortical insufficiency: Clinical aspect. In Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme, 1989, p 176.

biologicamente attive, incluse dopamina, norepinefrina ed epinefrina. Queste catecolamine vengono sintetizzate anche nel cervello e nei neuroni del sistema nervoso simpatico.

La sintesi delle catecolamine a partire dalla tirosina prevede l'azione sequenziale di quattro enzimi: (1) tirosina idrossilasi che converte la tirosina a L-diidrossifenilalanina (dopa); (2) L-aminoacido aromatico decarbossilasi che converte la dopa a dopamina; (3) dopamina-beta-idrossilasi che converte la dopamina a L-norepinefrina; e (4) feniletanolamina-N-metiltransferasi che converte la L-norepinefrina a L-epinefrina. La feniletanolamina-N-metiltransferasi è localizzata esclusivamente nelle cellule della midollare surrenalica e nell'organo di Zuckerkandl; per questa ragione, salvo rare eccezioni, i tumori secernenti epinefrina originano solo da questi siti.

Le catecolamine e le loro proteine matrici associate, le cromogranine, sono immagazzinate nei granuli cromaffini delle cellule della midollare surrenalica. La stimolazione di queste cellule permette la fuoriuscita dei granuli ed il rilascio di catecolamine in circolo. Questi neurotrasmettitori influiscono notevolmente sul sistema cardiovascolare, sull'attività della muscolatura liscia e scheletrica, sul metabolismo e sul flusso ematico a fegato, milza, polmoni e cervello. Le catecolamine modulano la funzione endocrina di numerosi organi attraverso specifici recettori adrenergici posti nel microcircolo e nelle cellule parenchimali di questi organi.

Tre vie regolano l'eliminazione delle catecolamine dal circolo sanguigno: captazione specifica da parte dei neuroni simpatici, captazione non specifica e degradazione da parte dei tessuti periferici ed escrezione nelle urine. Le catecolamine vengono metabolizzate nel rene e nel fegato attraverso due enzimi, la monoaminoossidasi e la catecol-O-metiltransferasi. In questi tessuti, monoaminoossidasi e catecol-O-metiltransferasi convertono l'epinefrina e la norepinefrina in metossi-idrossifenilglicole, acido vanillilmandelico (VMA), normetanefrina e metanefrina (Fig. 35-15). Questi metaboliti inattivi sono eliminati per via renale e sono dosabili nelle urine come componenti libere o come coniugati del glicuronide o del solfato.

Le risposte fisiologiche alle catecolamine sono mediate da recettori alfa e beta adrenergici nei tessuti periferici. I recettori alfa hanno

l'affinità più elevata per la norepinefrina, minore per l'epinefrina e minima per l'isoproterenolo. I recettori beta hanno affinità maggiore per l'isoproterenolo e minima per la norepinefrina. Antagonisti specifici riconoscono le diverse classi recettoriali: i recettori alfa sono bloccati dalla fentolamina e dalla fenossibenzamina, e i recettori beta sono bloccati dal propranololo. Sono stati identificati dei sottotipi dei recettori beta: i beta 1 sono presenti nel muscolo cardiaco, nel tessuto adiposo, nel tenue; i beta 2 sono presenti nella muscolatura liscia di vasi, trachea, utero, nella muscolatura scheletrica e nel fegato. I recettori alfa sono così suddivisi: gli alfa 1 mediano la vasocostrizione, la dilatazione pupillare, la contrazione uterina; gli alfa 2 modulano il rilascio presinaptico di norepinefrina e l'aggregazione piastrinica. L'attivazione dei recettori della dopamina determina effetti inotropi e cronotropi positivi sul cuore, una modesta vasocostrizione periferica e la dilatazione delle arteriole renali.

Malattie della midollare surrenalica

Feocromocitoma

Considerazioni generali. I feocromocitomi sono tumori surrenalici secernenti catecolamine che originano dalle cellule cromaffini della midollare surrenalica. I feocromocitomi extra surrenalici sono i cosiddetti paragangliomi funzionali e possono insorgere nei gangli del simpatico del collo, del mediastino, dell'addome, della pelvi e nell'organo dello Zuckerkandl. La prima descrizione di un feocromocitoma è dovuta a Frankel, che riportò il caso di un tumore surrenalico bilaterale in una donna di 18 anni che morì improvvisamente nel 1886. Roux e Mayo^{80,118} riportarono indipendentemente la prima resezione condotta a termine con successo di un feocromocitoma nel 1926 e nel 1927, rispettivamente. Nei primi anni '50 von Euler e coll. dimostrarono la presenza di una grande quantità di catecolamine nelle urine di pazienti con questi tumori.

I feocromocitomi sono tumori rari che colpiscono 2-8 soggetti su un milione²⁴. Queste neoplasie sono rilevate con maggior frequenza nella popolazione sottoposta a screening per ipertensione e nei pa-

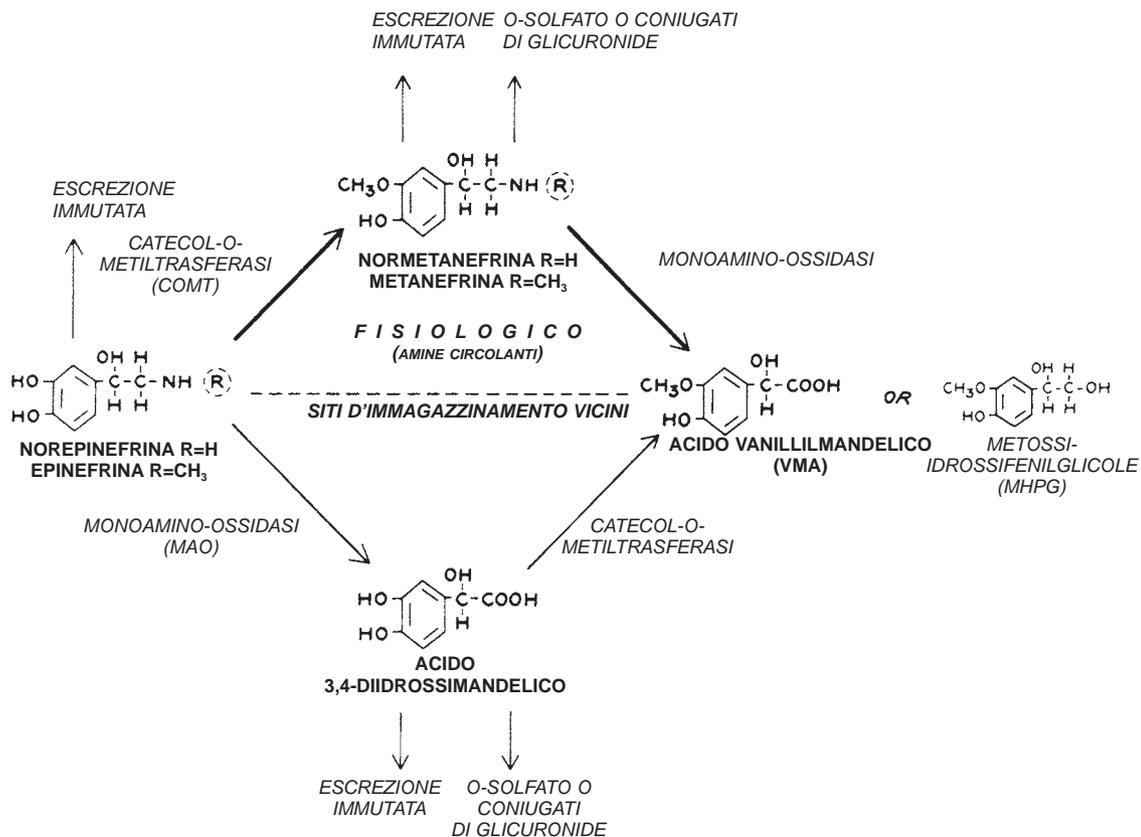


Figura 35-15. Vie biochimiche del metabolismo delle catecolamine. (Da Melmon K.L.: Catecholamines and the adrenal medulla. In Williams R.H. [Ed.]: Textbook of Endocrinology, 6th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1981).

TABELLA 35-14. Sintomi di feocromocitoma

Sintomi*	Percentuale approssimata	
	Parossistici (37 paz.)	Persistenti (39 paz.)
Cefalea (grave)	92	72
Sudorazione eccessiva (generalizzata)	65	69
Palpitazioni ± tachicardia	73	51
Ansia o nervosismo (senso di morte imminente; panico)	60	28
Tremori	51	26
Dolore toracico e/o addominale (di solito epigastrico) lombare e/o addome basso e inguine	48	28
Nausea ± vomito	43	26
Debolezza, affaticamento, prostrazione	38	15
Perdita di peso (marcata)	14	15
Dispnea	11	18
Vampate ± intolleranza al caldo	13	15
Disturbi visivi	3	21
Vertigini e lipotimia	11	3
Costipazione	0	13
Parestesie o dolore alle braccia	11	0
Bradycardia (rilevata dal paziente)	8	3
Attacchi epilettici	5	3

* I sintomi presumibilmente originano da un eccesso di catecolamine e/o dall'ipertensione.

Da Manger WM, Gifford RW: Pheochromocytoma. New York, Springer-Verlag, 1977, p. 89.

zienti con MEN 2A e 2B, neurofibromatosi di Von Recklinghausen e malattia di von Hippel-Lindau. Il picco di incidenza del feocromocitoma è nella quarta-quinta decade di vita, e maschi e femmine sono colpiti in ugual misura. La regola del dieci viene comunemente citata e descrive bene il comportamento del feocromocitoma: nel 10% dei casi è bilaterale, nel 10% è extrasurrenalico, nel 10% è familiare, nel 10% maligno, nel 10% colpisce i bambini.

I feocromocitomi nel 90% insorgono nella midollare surrenalica e più frequentemente nel surrene destro. L'organo di Zuckerkandl è il sito extrasurrenalico più colpito. I feocromocitomi extrasurrenalici secernono generalmente la norepinefrina e non l'epinefrina a causa della mancanza dell'enzima feniletanolamina-N-metiltransferasi. Come detto, i feocromocitomi spesso sono ad insorgenza ereditaria e comunemente sono dovuti a difetti genetici. Perdite alleliche ai cromosomi 1p (42%), 3p (16%), 17p (24%) e 22q (31%) sono state rilevate sia nei casi sporadici sia in quelli familiari.

Segni e sintomi. I feocromocitomi si presentano con i segni e i sintomi dell'eccesso di catecolamine (Tab. 35-14). La più importante manifestazione clinica di questa neoplasia è l'aumento della pressione arteriosa, che può oscillare dall'ipertensione lieve alla crisi ipertensiva drammatica. L'ipertensione è persistente in circa la metà dei pazienti, parossistica in un terzo e assente in un quinto¹⁴. Altri sintomi includono palpitazioni, ansia, cefalea e flushing. Complicanze cardiovascolari includono infarto del miocardio, aritmie ed ictus. È comune l'ipotensione ortostatica, conseguente alla riduzione del volume plasmatico e ad attenuazione dei riflessi autonomi. La motilità gastrointestinale può essere ridotta, e ciò può causare ileo paralitico, costipazione, e talvolta megacolon. Pazienti asintomatici con tumori funzionanti sono rari, e tumori non funzionanti non sono comuni. Si sono osservati episodi di morte improvvisa in pazienti con feocromocitomi noti o insospettiti, sottoposti ad intervento chirurgico per altre ragioni, a test provocativi e biopsie percutanee.

Diagnosi. Per la diagnosi di feocromocitoma è d'obbligo la dimostrazione dell'incremento dell'escrezione urinaria delle catecolamine e dei loro metaboliti. Più del 90% dei pazienti con feocromocitoma ha livelli marcatamente elevati di catecolamine, metanefrine e VMA nelle urine delle 24 ore (Fig. 35-16). Il dosaggio del VMA urinario è il test meno specifico, perché possono esserci risultati falsi positivi in soggetti che hanno assunto caffè, tè, frutta fresca, o farmaci come l'alfa metildopa.

Ciò nonostante i tre test insieme sono altamente sensibili se eseguiti in condizioni controllate¹¹. Il dosaggio delle catecolamine plasmatiche non è altrettanto utile a causa della natura episodica della secrezione di catecolamine e per i livelli elevati delle catecolamine sia nel feocromocitoma che nell'ipertensione essenziale (Fig. 35-17)^{11,13}.

Nel passato erano impiegati comunemente i test di provocazione con glucagone o clonidina in pazienti con livelli di catecolamine urinarie bassi o normali, con feocromocitoma sospetto. Questi test oggi sono impiegati raramente. In una serie di 542 pazienti con livelli di catecolamine urinarie normali, nessun paziente ha avuto risultati positivi ai test provocativi¹⁴⁵.

Il 98% dei feocromocitomi è localizzato in addome, il 2-3% nel torace e l'1% nel collo¹¹. TC e RMN sono le due metodiche di scelta per localizzare i feocromocitomi. La TC rileva tumori superiori ad 1 cm ed in diversi studi ha una sensibilità del 87-100%. La RMN ha una sensibilità simile, ed alle immagini T2 pesate risulta tre volte più brillante del fegato e è molto specifica per feocromocitoma (Fig. 35-18)¹⁰⁶. L'arteriografia e la venografia surrenalica non sono più indicate in questi pazienti.

La metaiodobenzilguanidina marcata con iodio¹³¹ (¹³¹I-MIBG) si accumula selettivamente nei tessuti cromaffini e più rapidamente nel feocromocitoma che nel tessuto normale. Esperienze multiistituzionali con la scintigrafia con ¹³¹I-MIBG per il feocromocitoma hanno dimostrato una sensibilità del 77-87% e una specificità del 96-100%. Questa metodica può essere utile per rilevare piccoli focolai funzionanti tumorali situati al di fuori dei surreni.

La preparazione preoperatoria dei soggetti con feocromocitoma si basa sul (1) controllo dell'ipertensione, (2) blocco alfa adrenergico per prevenire crisi ipertensive intraoperatorie scatenate dalla manipolazione del tumore e dal rilascio delle catecolamine, e (3) reintegro di liquidi per prevenire il collasso cardiocircolatorio dopo la rimozione del tumore secernente catecolamine.

Il blocco alfa adrenergico si ottiene con fenossibenzamina, iniziando con 10 mg due volte al giorno e aumentando il dosaggio da 10 a 20 mg al giorno finché il paziente non mostra segni di ipotensione ortostatica. Il farmaco è somministrato fino ad una settimana prima dell'intervento, dopodiché il paziente dovrebbe essere ricove-

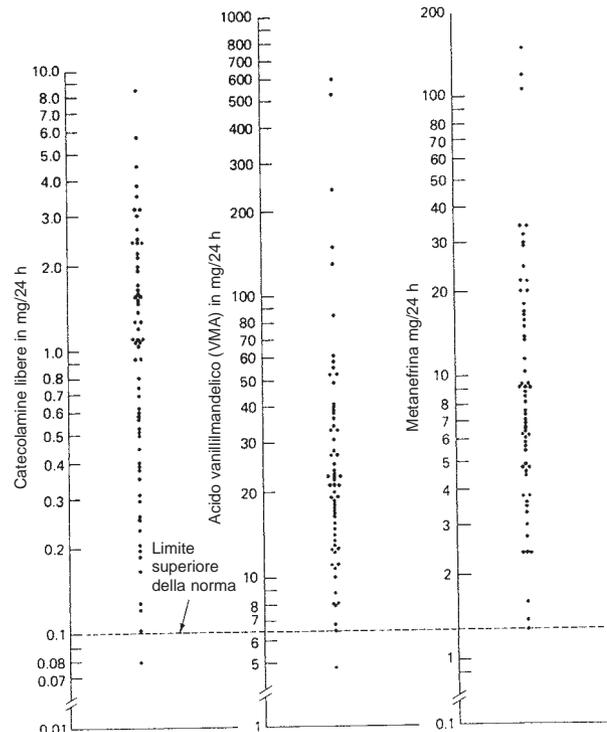


Figura 35-16. Livelli di epinefrina, norepinefrina, (catecolamine libere), acido vanililmandelico e metanefrine nelle urine raccolte nelle 24 ore in 64 pazienti con feocromocitoma dimostrato. (Da Sjoerdsma A. et al.: Pheochromocytoma: Current concepts of diagnosis and treatment. Ann. Intern. Med., 65:1036, 1966).

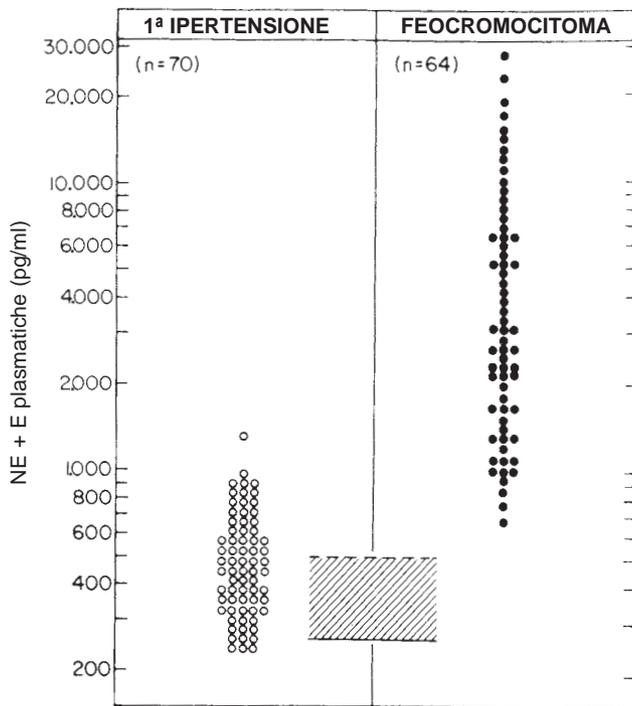


Figura 35-17. Dosaggio delle catecolamine plasmatiche a riposo in pazienti con ipertensione essenziale o feocromocitoma. L'area tratteggiata rappresenta la media (260 pg/ml) + 2 deviazioni standard (SD) (500 pg/ml) dei valori in 47 adulti normotesi di età e sesso con una distribuzione simile a quella dei pazienti dei due gruppi. Per i soggetti con ipertensione essenziale, la media+2 SD era 516 + 950 pg/ml; 4 pazienti con feocromocitoma avevano livelli che rientravano nel range di valori dei pazienti con ipertensione essenziale. NE + E, norpinefrina + epinefrina. (Riprodotta, per gentile concessione di *The New England Journal of Medicine*, da Bravo E.L. e Gifford R.W.: Pheochromocytoma: Diagnosis, localization and management. *N. Engl. J. Med.*, 311:1298, 1984. Copyright © 1984, Massachusetts Medical Society, tutti i diritti riservati).



Figura 35-18. Studio RMN con immagini T2 pesate di un feocromocitoma sinistro (freccia nera). La colecisti (freccia bianca) ha un'elevata intensità di segnale per il suo elevato contenuto acquoso. Feocromocitomi, carcinomi cortico-surrenali e metastasi del surrene dimostrano questa elevata intensità di segnale probabilmente a causa del loro elevato contenuto acquoso. (Per gentile concessione di J. Heiken, M.D., Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University School of Medicine).

rato alcuni giorni prima dell'intervento quando è presente l'ipotesione ortostatica per essere monitorato e per somministrargli liquidi endovena. Il blocco alfa adrenergico può essere ottenuto anche con somministrazione di fentolamina endovena, sebbene la risposta a questo farmaco sia meno soddisfacente. Effetti collaterali del blocco alfa adrenergico includono tachicardia riflessa, congestione nasale ed impossibilità di eiaculazione.

Il blocco beta adrenergico con propranololo è indicato nei pazienti con tachicardia. Il propranololo può innescare una risposta pressoria alla norepinefrina endogena, cosicché è bene non somministrarlo se non si è instaurato un adeguato blocco alfa adrenergico. Il propranololo inoltre può indurre bradicardia marcata, depressione miocardica ed insufficienza cardiaca congestizia. Sono stati riportati casi di asistolia e morte dopo somministrazione di propranololo in pazienti con feocromocitoma. Nuovi schemi terapeutici per controllare l'ipertensione nel feocromocitoma includono gli antagonisti selettivi alfa adrenergici (terazosina e doxazosina) e bloccanti i canali del calcio (nifedipina e nicardipina).

È prevedibile che i pazienti con feocromocitoma abbiano instabilità pressoria e un elevato fabbisogno di liquidi durante e subito dopo l'intervento. Comunemente durante l'intervento si monitora la pressione arteriosa e si posiziona un catetere di Swan-Ganz per valutare le modificazioni emodinamiche. I farmaci utilizzati per l'anestesia possono innescare il rilascio di catecolamine dal feocromocitoma. Il programma anestesilogico è attualmente considerato più importante della scelta dell'agente anestetico, e sono stati impiegati con successo sia enflurano che isoflurano. La crisi ipertensiva intraoperatoria è gestita bene con un'infusione di sodio nitroprussiato, e le aritmie vengono gestite con beta-bloccanti a breve durata d'azione (esmololo) o lidocaina. Morfina e fenotiazina possono precipitare la crisi ipertensiva e dovrebbero essere evitate in fase preoperatoria¹¹.

In passato per asportare il feocromocitoma si utilizzava un accesso anteriore attraverso un'incisione xifopubica o sottocostale bilaterale. Questo approccio facilita un' esplorazione addominale completa ed è necessario per valutare le possibili localizzazioni extrasurrenaliche, le metastasi e le lesioni multifocali.

Attualmente TC, RMN, e scintigrafia consentono la localizzazione preoperatoria del tumore in più del 95%, cosicché l'approccio chirurgico può essere più mirato utilizzando sia l'approccio posteriore che quello laparoscopico^{15,41}. Indipendentemente dall'approccio, i principi guida fondamentali prevedono la manipolazione minima del tumore, l'isolamento precoce della vena surrenalica, ed evitare la rottura della capsula tumorale.

Immediatamente dopo l'asportazione del tumore si può verificare una marcata ipotensione come risultato della vasodilatazione. È necessaria una somministrazione di liquidi per espandere il volume intravasale. Dopo l'intervento questi pazienti sono ricoverati in reparti di terapia intensiva, dove sono monitorati durante le prime 24 ore, pressione sanguigna, pressione venosa centrale e diuresi.

Argomenti speciali connessi con il feocromocitoma

Neoplasia endocrina multipla Tipo 2 (MEN 2). La sindrome MEN tipo 2A è una predisposizione ereditaria, autosomica dominante a sviluppare carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma e iperplasia delle paratiroidi. Quasi tutte le persone affette sviluppano il carcinoma midollare della tiroide, mentre solo il 30-40% sviluppano un feocromocitoma^{17, 54, 89, 90}. I pazienti con MEN 2A sviluppano feocromocitomi multifocali nella midollare surrenalica, e spesso presentano un'iperplasia della midollare surrenalica (Fig. 35-19). La sindrome MEN 2B è molto meno comune della 2A. Questi pazienti presentano il carcinoma midollare della tiroide ed il 40% di essi sviluppa feocromocitoma, sebbene non sviluppino iperparatiroidismo. Questi però presentano spesso neurinomi multipli delle mucose, ganglioneuromatosi ed un caratteristico habitus marfanoido.

I pazienti con un carcinoma midollare della tiroide devono essere indagati per la presenza di feocromocitoma, soprattutto se hanno una storia familiare di carcinoma midollare della tiroide o di feocromocitoma. Il 10% circa dei pazienti con MEN 2A presenta i sintomi di feocromocitoma prima di quelli riferibili al carcinoma midollare della tiroide¹⁷. I parenti di questi pazienti devono essere controllati per endocrinopatie associate anche se asintomatici. Le strategie diagnostiche sono discusse più approfonditamente nel capitolo 36, Sindromi MEN.

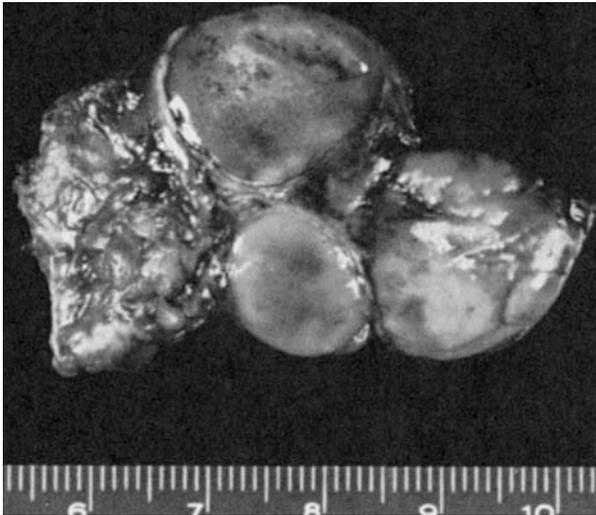


Figura 35-19. Feocromocitomi multipli in un surrene singolo asportato in un paziente con sindrome da neoplasie endocrine multiple, tipo 2A.

Displasie neuroectodermiche. La neurofibromatosi di von Recklinghausen è diagnosticata nel 5-10% di pazienti con feocromocitoma, sebbene meno dell'1% dei pazienti con malattia di von Recklinghausen sviluppi feocromocitoma. Altre displasie neuroectodermiche associate al feocromocitoma sono la sclerosi tuberosa, la sindrome di Sturge-Weber e la malattia di von Hippel-Lindau.

Feocromocitoma maligno. La diagnosi di feocromocitoma maligno è spesso difficile da formulare sulla base dei criteri preoperatori o dell'ispezione dei pezzi asportati. Ad una prima osservazione molti tumori benigni infiltrano la capsula e possono anche invadere le vene. L'esame microscopico sia delle lesioni benigne che maligne può rilevare pleiomorfismo cellulare, mitosi, e nuclei atipici. Perciò la diagnosi di feocromocitoma maligno è posta solo dimostrando l'invasione delle strutture adiacenti o dimostrando metastasi linfonodali o a distanza.

Dal 10 al 20% dei feocromocitomi sporadici risultano maligni. Le femmine vanno incontro a questa neoplasia maligna tre volte più frequentemente dei maschi. È oggetto di discussione se tali neoplasie siano più frequentemente maligne nel bambino rispetto all'adulto⁶². Numerose sono le prove comunque che i feocromocitomi extrasurrenali sono maligni con probabilità due o tre volte maggiore¹¹⁴. L'ipertensione associata al feocromocitoma maligno è persistente e raramente parossistica.

Il feocromocitoma può diffondere alle ossa, al fegato, ai linfonodi, ai polmoni, al sistema nervoso centrale. Siti meno comunemente interessati sono la pleura, l'omento, il rene, e il pancreas.

Le recidive di solito compaiono entro 5-10 anni dopo l'asportazione della lesione primitiva, ma possono essere riscontrate anche 20 anni dopo. Non ci sono nette differenze nei livelli di secrezione delle diverse catecolamine che permettono una distinzione tra neoplasia maligna o benigna.

La terapia del feocromocitoma maligno prevede l'asportazione delle metastasi ed il controllo medico dell'ipertensione. La terapia radiante può essere di aiuto per alleviare il dolore da metastasi ossee. L'ablazione con ¹³¹I-MIBG ha prodotto risposte parziali⁶⁶ e la chemioterapia combinata con ciclofosfamida, vincristina e decarbazina può essere efficace^{4,63}. La sopravvivenza globale oscilla dal 36% al 60%.

Feocromocitoma extrasurrenalico. Il cosiddetto paraganglioma funzionale può insorgere in qualsiasi sito addominale dove è localizzato il tessuto cromaffini, ed è stato riscontrato nei gangli paravertebrali, nell'organo di Zuckerkandl e nella vescica (Fig. 35-20). I feocromocitomi che insorgono nell'organo di Zuckerkandl possono crescere al punto da premere sulle adiacenti strutture vascolari e genitourinarie ed essere riccamente vascularizzati e difficili da asportare. I feocromocitomi localizzati alla vescica possono determinare crisi ipertensive durante la minzione. I feocromocitomi toracici e cervicali sono sta-

ti localizzati anche nei gangli simpatici del mediastino posteriore, nel globo carotideo (chemodectomi), nel cuore e nel bulbo giugolare.

Feocromocitoma in corso di gravidanza. Il feocromocitoma in gravidanza è fonte di pericolo perché può causare la morte della madre e del feto. Sono stati descritti 130 pazienti con feocromocitoma che hanno avuto bisogno di terapie in corso di gravidanza⁴⁰. Sebbene la diagnosi prenatale sia posta in meno della metà dei pazienti, essa potrebbe ridurre significativamente la mortalità materna e fetale al momento del parto⁴⁰. Il feocromocitoma può essere sospettato in donne gravide che manifestano pre-eclampsia, ipertensione parossistica ed iperipressia inspiegabile dopo il parto.

Sfortunatamente può essere diagnosticato solo dopo un improvviso shock e la morte della madre al momento dell'anestesia e del parto. Il periodo di rischio maggiore va dall'inizio del travaglio e 48 ore dopo il parto.

Se il feocromocitoma è diagnosticato durante il primo o il secondo trimestre di gravidanza, l'asportazione chirurgica è raccomandata appena si è istituito il blocco alfa adrenergico. Nel terzo trimestre di gravidanza la paziente può essere gestita con terapia farmacologica e può essere sottoposta ad un taglio cesareo associato alla rimozione del feocromocitoma⁴⁰. Non ci sono evidenze dirette che l'uso a breve termine di fenossibenzamina sia dannoso per il feto, sebbene pochi pazienti siano stati studiati e non siano chiari gli effetti a lungo termine del farmaco. L'approccio laparoscopico è stato utilizzato con successo per rimuovere i feocromocitomi nelle gravide.

Feocromocitoma in età pediatrica. Circa il 10% dei feocromocitomi colpisce persone al di sotto dei 20 anni. I feocromocitomi in età pediatrica sono frequentemente associati a forme familiari (MEN 2, neurofibromatosi tipo 1). I sintomi sono simili ai feocromocitomi degli adulti, ma sono più comuni ipertensione persistente, sudorazione, sintomi visivi, perdita di peso, polidipsia e poliuria⁶². I tumori extrasurrenali, multipli e bilaterali colpiscono nel 25-40% dei casi pediatrici²⁴.

Massa surrenalica incidentale

Il numero di masse surrenaliche scoperte incidentalmente è aumentato drammaticamente come risultato dell'uso sempre più diffuso

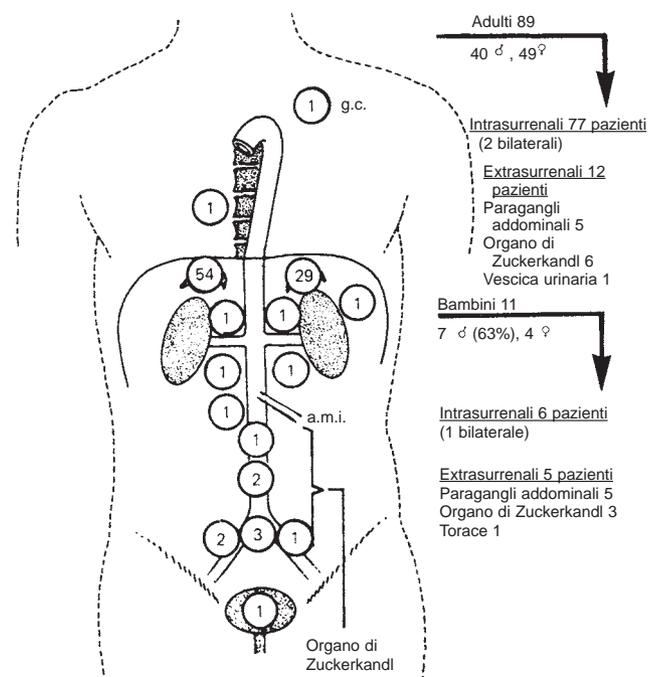


Figura 35-20. Localizzazione di 107 feocromocitomi in 100 pazienti. c.b., globo carotideo; i.m.a., arteria mesenterica inferiore.

delle metodiche di immagine addominali, incluse TC e RMN. Serie autoptiche hanno riportato masse surrenaliche nel 5-15% dei pazienti che non avevano alterazioni surrenaliche prima della morte^{1,46}. L'incidenza di masse surrenaliche scoperte con TC è compresa tra l'1% e il 4%^{46, 48}. Una corretta valutazione del paziente con un *incidentaloma surrenalico* prevede una conoscenza della diagnosi differenziale delle masse surrenaliche, il profilo biochimico di tumori surrenalici iperfunzionanti, e i fattori di rischio per neoplasia maligna surrenalica¹¹⁷. La surrenectomia è riservata ai soggetti con tumori iperfunzionanti e per quelli con potenziali lesioni maligne.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale degli incidentalomi surrenalici e la loro incidenza relativa sono mostrati nella Tabella 35-15. Gli adenomi corticali non funzionanti sono le lesioni più comuni ed ammontano al 36-94% dei casi. I tumori attivi dal punto di vista ormonale che comprendono i feocromocitomi, gli adenomi secernenti cortisolo e gli aldosteronomi sono molto meno frequenti.

I carcinomi corticosurrenalici primitivi di solito sono evidenti a causa delle loro dimensioni notevoli e delle loro caratteristiche radiologiche, come discusso in seguito. Le metastasi surrenaliche sono rare in pazienti senza neoplasia maligna all'anamnesi, ma sono molto frequenti in pazienti con un tumore noto.

Valutazione biochimica

Aldosteronoma. L'iperaldosteronismo primitivo è stato rivelato più spesso nella popolazione ipertesa ed è associato solo ad una piccola percentuale di incidentalomi surrenalici⁴⁴. Come già detto la sindrome clinica da iperaldosteronismo è caratterizzata da ipertensione e ipopotassiemia. Il paziente con un incidentaloma non iperteso e normopotassiemico difficilmente potrà avere un aldosteronoma. La presenza di ipertensione o ipopotassiemia dovrebbe essere indagata con il dosaggio della concentrazione plasmatica dell'aldosterone e dell'attività reninica come discusso precedentemente.

Adenomi secernenti cortisolo. La sindrome di Cushing clinicamente manifesta non è frequentemente associata con gli incidentalomi. Sottili alterazioni nella secrezione di cortisolo tuttavia sono stati riportate nel 2-15% dei pazienti con masse surrenaliche incidentali^{81,113,116}. Tutti i pazienti con una massa surrenalica dovrebbero essere studiati dal punto di vista biochimico per ipercortisolismo perché i soggetti con una secrezione di cortisolo parzialmente autonoma sono a rischio di insufficienza surrenalica dopo la surrenectomia a causa della soppressione della ghiandola normale controlaterale. Questo studio si può effettuare tramite il test notturno di soppressione con desametasone a basse dosi.

La storia naturale dei pazienti con incidentaloma e sindrome di Cushing subclinica non è ben chiara ed il ruolo della chirurgia è controverso. La surrenectomia è stata raccomandata per i pazienti più giovani (età < 50), per quelli con bassi livelli di ACTH, ed in quelli con associato un recente aumento ponderale, obesità, ipertensione,

diabete o osteopenia¹¹³. Un supplemento di glicocorticoidi per prevenire l'insufficienza surrenalica acuta deve essere somministrato nel postoperatorio nei pazienti sottoposti ad intervento.

Carcinoma corticosurrenalico. Nella casistica della Mayo Clinic⁴⁸ sono stati identificati solo 4 (1,2%) carcinomi corticosurrenalici non funzionanti su 342 incidentalomi considerati. La probabilità che un incidentaloma rappresenti un carcinoma corticosurrenalico primitivo aumenta con l'aumentare delle dimensioni della lesione. Più del 90% dei carcinomi corticosurrenalici riportati era maggiore di 6 cm di diametro.

Feocromocitoma. Nelle casistiche riportate i feocromocitomi sono il 3-9% degli incidentalomi. Tutti i pazienti con una massa surrenalica incidentale dovrebbero essere studiati dal punto di vista biochimico per escludere la possibilità che si tratti di un feocromocitoma: questo per le conseguenze potenzialmente letali di una crisi ipertensiva in un paziente con una lesione di questo genere non diagnosticata.

La valutazione diagnostica biochimica nel feocromocitoma consiste nella misurazione delle catecolamine, delle metanefrine e del VMA nelle urine delle 24 ore. I feocromocitomi risultano brillanti nelle immagini T2 pesate alla RMN (vedi Fig. 35-18).

Tumori surrenalici non funzionanti

Adenomi corticali non funzionanti. Gli adenomi corticali non funzionanti rappresentano la maggioranza delle masse surrenaliche scoperte accidentalmente in pazienti senza precedenti storie di cancro. Dal punto di vista radiologico questi tumori appaiono come lesioni omogenee con margini lisci e capsulati. La storia naturale di masse non funzionanti non è dimostrata chiaramente, ma osservazioni isolate hanno notato lesioni non funzionanti che nel tempo sono progredite a lesioni autonome. Tuttavia in uno studio della Mayo Clinic su 251 pazienti con masse non funzionanti che sono state osservate per almeno un anno, nessuna ha sviluppato in seguito anomalie cliniche o biochimiche⁴⁸.

Metastasi surrenaliche. Il surrene è un sito frequente di metastasi, con un'incidenza dell'1-30% dei pazienti con incidentaloma. Neoplasie che frequentemente metastatizzano al surrene comprendono il cancro della mammella, del polmone, del rene, il melanoma e il linfoma. La biopsia con ago sottile (FNA) sotto guida TC o ecografica può essere di aiuto nel confermare la diagnosi.

L'FNA non deve essere eseguito finché le analisi di laboratorio non hanno escluso un feocromocitoma.

Altre lesioni surrenaliche. I mielolipomi sono lesioni benigne composte da tessuto adiposo ed elementi del midollo osseo. Possono raggiungere grandi dimensioni ed hanno un tipico aspetto radiologico.

Le *cisti del surrene* variano come dimensioni ed hanno un aspetto caratteristico alla TC. Le emorragie surrenaliche sono più frequenti a destra e sono più comuni in occasione di un trauma o per terapia anticoagulante

TABELLA 35-15. Diagnosi differenziale delle masse surrenali singole dimostrate incidentalmente*

Diagnosi	Herrera et al. ⁴⁸	Copeland ²³	Belldegrun et al. ⁸	Francis et al. ³⁹	Oliver et al. ¹⁰²	Totale
Adenoma	45	12	17	16	17	107
Mielolipoma	0	1	2	0	0	3
Cisti	0	5	2	2	0	9
Lipoma	0	1	2	0	0	3
Feocromocitoma	5	4	0	0	0	9
Carcinoma adrenocorticale	4	0	5	0	0	9
Metastasi	1	15	30	10	8	64
Iperplasia	1	0	3	0	0	4

* Il carcinoma surrenale primitivo è un raro reperto incidentale. Gli adenomi surrenali rappresentano la causa più comune di massa surrenale anche in pazienti con neoplasie maligne note che hanno eseguito una TAC addome per escludere localizzazioni metastatiche.

Da Cook DM, Loriaux DL: The incidental adrenal mass. *dv. Endocrinol Metabol* 5:137,1994.

Valutazione radiologica

Le immagini TC caratteristiche di un incidentaloma surrenalico sono di aiuto per stabilire il rischio di malignità di queste lesioni (Fig. 35-21). Cisti, mielolipomi ed emorragie surrenaliche hanno tutti segni specifici alla TC che sono diagnostici e non richiedono ulteriori valutazioni. Gli adenomi benigni sono di solito lesioni omogenee con margini lisci, regolari, incapsulati, che non si ingrandiscono nel tempo. I carcinomi corticosurrenalici primitivi, al contrario, tipicamente sono tumori non omogenei con margini irregolari e possono mostrare segni di invasione locale o linfadenopatia associata. La maggior parte degli adenomi sono lesioni a bassa attenuazione (<10 unità Hounsfield) alla TC senza mezzo di contrasto; al contrario i carcinomi hanno un valore di attenuazione molto più elevato (>18 unità Hounsfield). Tuttavia alcuni adenomi sono risultati avere valori di attenuazione superiori alle 10 unità Hounsfield.

La RMN è stata impiegata per determinare la natura delle masse surrenaliche e per differenziare lesioni benigne e maligne. Ha il vantaggio di non esporre a radiazioni ionizzanti, ma è più costosa della TC. Gli adenomi normalmente mostrano una bassa intensità di segnale alle sequenze T2 pesate, mentre sia il feocromocitoma che le metastasi surrenaliche hanno un segnale più brillante alle sequenze T2 pesate. Un'altra utile sequenza RMN è quella del trasferimento chimico di immagine in fase/opposizione di fase, una tecnica impiegata per differenziare le diverse neoplasie surrenaliche basata sul lo-

ro contenuto lipidico⁸⁸. Le lesioni surrenaliche con un elevato contenuto lipidico, come adenomi e mielolipomi, tipicamente mostrano una perdita di intensità di segnale sulle sequenze chimicamente trasferite in opposizione di fase. Al contrario le lesioni maligne e i feocromocitomi non mostrano un apprezzabile perdita di intensità in opposizione di fase alla RMN (Fig. 35-22).

Biopsia

La biopsia FNA è indicata in certi casi per la valutazione di un paziente con una massa surrenalica. La diagnosi di feocromocitoma deve essere esclusa tramite indagini biochimiche prima di eseguire la biopsia surrenalica per evitare l'insorgenza di una crisi ipertensiva. Essendo la citologia dell'FNA spesso non adeguata per differenziare un adenoma da un cancro surrenalico primitivo, andrebbe riservata per le situazioni in cui sia necessario un campione di tessuto diagnostico per guidare la terapia. L'FNA di una massa surrenalica viene condotta sotto guida TC ed ha rischi associati, incluso lo pneumoemotorace, la pancreatite, e la diffusione del tumore lungo la via di accesso dell'ago.

Trattamento

La presenza di un tumore attivo dal punto di vista ormonale è un'indicazione alla surrenectomia (Fig. 35-23). Nei pazienti con masse surrenaliche non funzionanti, la surrenectomia va eseguita se il tumore è maggiore di 6 cm di diametro o se le immagini TC e/o RMN depongono per un adenoma atipico. I pazienti con lesioni inferiori ai 4 cm dovrebbero essere osservati con controlli TC o RMN a tre mesi e ad un anno. Il trattamento delle lesioni comprese tra 4 e 6 cm è controverso. I pazienti con una sospetta metastasi surrenalica dovrebbero essere sottoposti a FNA solo se la biopsia influenzerà la successiva terapia. In questo caso la surrenectomia dovrebbe essere riservata ai pazienti con una metastasi surrenalica monolaterale e senza segni di malattia diffusa.

Surrenectomia. Gli approcci chirurgici alle ghiandole surrenali includono l'approccio transperitoneale anteriore, una procedura combinata toracoaddominale, l'approccio posterolaterale e la surrenectomia laparoscopica. Entrambi i surreni possono essere asportati usando uno di questi approcci e la scelta dipende dalla patologia sospettata e dalle dimensioni della lesione. Tumori piccoli e che risultano localizzati sulla base delle immagini radiologiche e verosimilmente di natura benigna, possono essere asportati usando un accesso posteriore o laparoscopico⁴¹⁻⁴³. Masse più voluminose e probabilmente maligne dovrebbero essere asportate impiegando un approccio anteriore, per esplorare attentamente l'intero addome e per ottenere un'esposizione adeguata per una valida resezione. Carcinomi corticosurrenalici molto voluminosi di 10-15 cm possono richiedere un approccio toracoaddominale per un'asportazione in blocco con le strutture adiacenti interessate.

Approccio anteriore. Il fianco è innalzato di 30° mediante un cuscino o uno spessore. Il tavolo operatorio è flessso e viene allargato lo spazio tra il margine costale e la spina iliaca anteriore superiore dal lato dell'asportazione. Un'incisione mediana o sottocostale bilaterale permette l'accesso ad entrambi i surreni e facilita l'esplorazione dell'addome. L'addome viene aperto ed esplorato alla ricerca di metastasi e per eseguire eventuali biopsie od asportazioni di lesioni sospette. La resezione del surrene destro avviene con la mobilizzazione e la retrazione anteromediale del lobo destro del fegato. Poi la flessura epatica e il colon traverso sono mobilizzati e retratti medialmente. Si esegue una manovra di Kocher del duodeno per scoprire la vena cava inferiore, il rene destro ed il surrene destro. Si accede allo spazio retroperitoneale dietro al fegato per accedere al surrene. La dissezione del surrene procede dal margine superomediale, dove si legano selettivamente e si sezionano piccole arteriole. La cava è accuratamente dissecata sul suo bordo posteromediale, una manovra che consente di identificare la vena surrenalica destra nel punto in cui si getta direttamente nella cava inferiore dal margine mediale della ghiandola. La vena surrenalica è legata con una sutura di seta 2-0 ed è separata dalla cava. La vena surrenalica viene isolata precocemente durante un intervento per feocromocitoma per evitare il rilascio di ca-

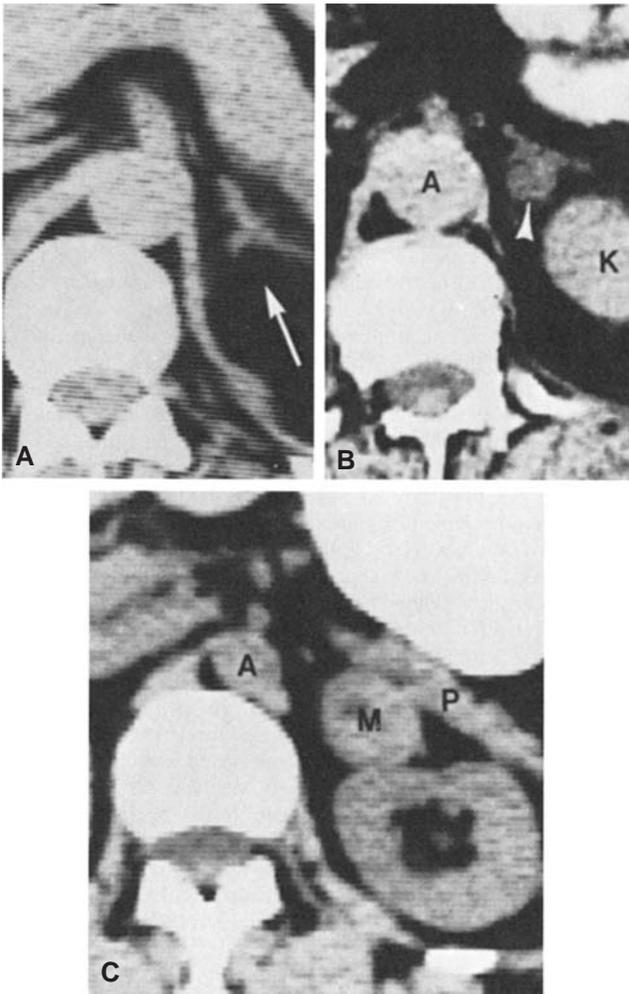


Figura 35-21. Tomografia computerizzata del surrene. A, Ghiandola surrenalica normale (frenca). B, Adenoma surrenalico corticale di 1,5 cm di diametro (punta di freccia) localizzato tra i lembi del surrene sinistro. A, aorta; K, polo superiore del rene sinistro. C, Feocromocitoma (M) di 2,5 cm di diametro nel surrene sinistro. A, Aorta; P, Coda del pancreas. (Per gentile concessione di M. Kobrin, M.D., Centro Medico dell'Università Duke, Durham, North Carolina).

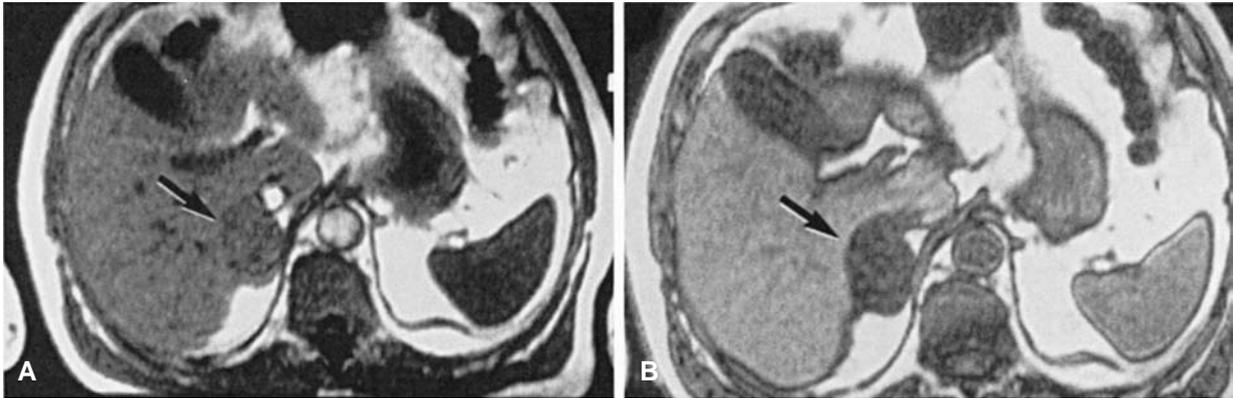


Figura 35-22. Immagini RMN in opposizione di fase. È presente una massa surrenalica destra (*freccia*). A, L'immagine in fase mostra la massa surrenalica isointensa rispetto al fegato. B, L'immagine in opposizione di fase mostra la massa surrenalica notevolmente più scura con perdita dell'intensità di segnale rispetto al fegato. Questi reperti sono sospetti per un adenoma. (A e B per gentile concessione di J Brown, Washington University School of Medicine St Louis).

tecolamine e le fluttuazioni pressorie durante la manipolazione della ghiandola. Una volta legata la vena surrenalica, i vasi arteriosi sono legati e dissecati di seguito, iniziando dalla porzione superolaterale della ghiandola e continuando medialmente.

La resezione del surrene di sinistra prevede la mobilizzazione della milza e del colon. Il colon sinistro è liberato dai suoi legamenti ed è riflesso inferiormente. Poi la milza viene mobilizzata dal quadrante superiore sinistro medialmente ed il legamento splenocolico viene dissecato. Milza, stomaco e coda del pancreas sono retratti medialmente in blocco per esporre il rene sinistro ed il surrene (Fig. 35-24). La vena surrenalica sinistra è isolata e legata con sutura di seta 2-0 alla sua giunzione con la vena renale sinistra, ed infine dissecata. La ghiandola è dissecata e i vasi arteriosi sono legati e dissecati selettivamente, iniziando dalla porzione superolaterale della ghiandola e continuando medialmente. Al termine dell'intervento viene posizionato un sondino nasogastrico. Un drenaggio toracico è posizionato se è stata eseguita un'incisione toracoaddominale.

Approccio posteriore. Un approccio posteriore è preferibile in caso di piccoli tumori non sospetti per malignità. Questo approccio è tollerato meglio, comporta minor dolore postoperatorio e permette una più rapida ripresa della peristalsi intestinale ed un decorso postoperatorio più rapido rispetto all'approccio anteriore. L'approccio posteriore diviene più difficoltoso con l'aumentare delle dimensioni del tumore e non è raccomandato per l'asportazione di feocromocitomi voluminosi, di tumori maggiori o uguali a 6 cm e di carcinomi corticosurrenalici.

Il paziente è posizionato prono sul tavolo operatorio, piegato a livello della vita, in una posizione che permette al contenuto addominale di spostarsi dal retroperitoneo. Si esegue un'incisione curvilinea dalla linea mediana alla decima costa che viene proseguita inferiormente e lateralmente al bordo superiore della cresta iliaca posteriore (Fig. 35-25). La dissezione si continua attraverso il tessuto adiposo sottocutaneo e il muscolo gran dorsale fino alla fascia lombosacrale. Questa fascia viene incisa longitudinalmente ed il sottostante muscolo sacrospinale viene retratto medialmente. I vasi lombari intercostali e i nervi cutanei sono sacrificati. Il muscolo sacrospinale è retratto medialmente e la dodicesima costa ed il fascio vascolare vengono resecati il più possibile medialmente. Il dodicesimo nervo intercostale è retratto superiormente delicatamente. Si accede al retroperitoneo per esporre il grasso retroperitoneale e la fascia di Gerota. Il diaframma viene quindi sollevato e la pleura separata da quest'ultimo, che viene quindi diviso. La fascia di Gerota viene incisa ed il rene è retratto inferiormente per esporre il surrene. Prima si legano i numerosi vasi arteriosi che decorrono posteriormente per controllare l'apporto sanguigno. La vena surrenalica, collocata più in profondità rispetto alle arterie, viene legato appena si visualizza.

A destra è necessaria un'attenta identificazione della vena surrenalica appena emerge dalla porzione mediale della ghiandola e decorre verso la cava. La vena è legata con una sutura di seta 2-0 e poi la ghiandola è liberata procedendo dalla porzione laterale alla mediale. Il bordo inferiore della ghiandola è dissecato per ultimo per mantenere l'attaccatura al rene e la trazione inferiore della stessa. L'intervento si conclude con la riparazione del diaframma, delle eventuali soluzioni di continuo sulla pleura, il riaccostamento della fascia lombosacrale e la chiusura della cute.

Surrenectomia videolaparoscopica. Quando confrontata alla tecnica aperta, la surrenectomia videolaparoscopica ha dimostrato di ridurre la necessità di ricorrere a terapia antidolorifica, minor durata dell'ileo paralitico postoperatorio, cicatrici chirurgiche più estetiche, ripresa più rapida del paziente e minori costi di ricovero^{15,120}. Questo approccio è indicato per piccole masse surrenaliche nel contesto di ghiandole normali: risulta quindi la procedura di scelta per pazienti con aldosteronomi, piccoli adenomi produttori di cortisolo e piccoli feocromocitomi ereditari⁴¹⁻⁴³. Il chirurgo che si appresti ad un intervento di surrenectomia videolaparoscopica deve comunque avere un'esperienza di chirurgia surrenalica aperta per poter prontamente convertire l'intervento o fronteggiare un'eventuale complicanza. La

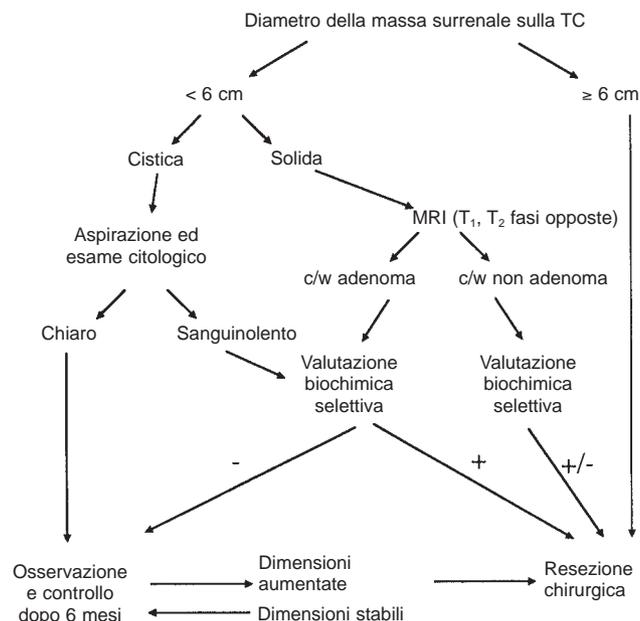


Figura 35-23. Valutazione e trattamento di un incidentaloma. c/w, probabile; f/u, follow-up. (Modificata da Copeland P.M.: The incidentally discovered adrenal mass. *Ann. Intern. Med.*, 98:940, 1983; e Norton J.A., Levin B. e Jensen R.T.: Cancer of the endocrine system. In DeVita V.T., Jr., Hellman S. e Rosenberg S.A. [Eds]: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vol. 2. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993, pag. 1352).

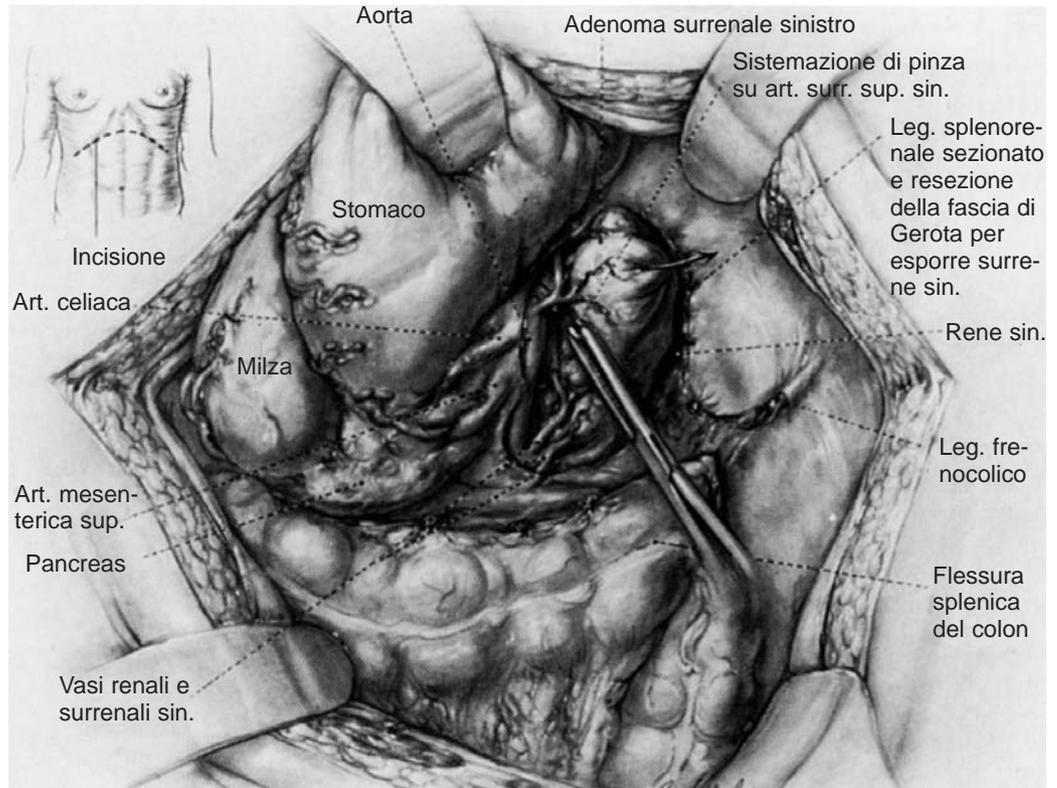


Figura 35-24. Approccio transperitoneale al surrene sinistro.

surrenectomia per una forma non familiare di feocromocitoma richiede l'esplorazione di tutto l'addome, ottenuta meglio attraverso l'esplorazione diretta e la palpazione. Similmente l'asportazione di voluminosi tumori maligni con invasione potenziale delle strutture circostanti può essere eseguita solamente attraverso una procedura a cielo aperto.

La surrenectomia videolaparoscopica è eseguita con il paziente in decubito laterale e tavolo operatorio flesso a livello dello spazio tra margine costale e spina iliaca anteriore superiore. Il braccio del paziente è sollevato, e si deve fare attenzione per evitare la compressione della spalla rivolta verso il basso. L'operatore e l'assistente si posizionano rispettivamente alle spalle e di fronte al paziente. I monitor, la telecamera, il videoregistratore e l'apparecchiatura per l'insufflazione vengono quindi collegati. Un insufflatore è inserito nella cavità peritoneale sotto visione diretta o con ago di Veress in posizione sottocostale ed il pneumoperitoneo indotto con biossido di carbonio. Sotto visione, il chirurgo posiziona il primo dei tre trocar per strumenti intraperitoneali che devono essere equidistanti, sulla linea trasversale ideale che unisce il margine laterale del muscolo retto all'emiclaveare, tra margine costale e cresta iliaca (Fig. 35-26). La distanza tra ogni trocar dovrebbe essere di 5 o più centimetri. Per quanto riguarda telecamera, retrattori e bisturi ad ultrasuoni sono utilizzati trocar da 11-12 mm. Alcuni chirurghi utilizzano un singolo trocar più largo e tre trocar da 5 mm. La cavità peritoneale viene esplorata. Viene utilizzato un retrattore a ventaglio attraverso un trocar mediale per spostare i visceri medialmente, anteriormente e superiormente. Gli strumenti, le pinze da presa, quelle da dissezione ed un aspiratore-irrigatore sono inseriti in addome alternativamente attraverso i trocar laterali.

In una surrenectomia videolaparoscopica destra, un quarto trocar è posizionato sull'ascellare posteriore nel retroperitoneo sotto visione diretta. Il lobo destro del fegato è mobilizzato dal retroperitoneo sul diaframma ed è represso anteriormente e medialmente con un retrattore. Il surrene destro è identificato posterolateralmente alla vena cava inferiore e superiormente al rene. Il surrene destro è disseccato dal polo superiore del rene e dalla cava inferiore. La vena surrenalica destra è identificata alla confluenza con la vena cava, clam-

pata e doppiamente legata. Spesso si identifica una seconda vena surrenalica destra più piccola superiormente alla vena principale. Le aderenze tissutali più fini sono divise ed il surrene è posto in un sacchetto endoscopico da estrazione, che viene estratto attraverso un trocar. Si controlla la loggia del surrene per eventuali emorragie e si estraggono il retrattore, gli strumenti e la telecamera. L'intervento si conclude con la chiusura di fascia e cute.

La surrenectomia sinistra è eseguita con il paziente posto sul lato opposto e dopo aver posizionato i trocar. La milza è mobilizzata attentamente e spostata medialmente. Il chirurgo deve mobilizzare il rene posteriormente poiché questa manovra potrebbe far scendere il rene ed il surrene medialmente, spostamento che renderebbe molto difficoltosa la dissezione del surrene. La milza, la coda del pancreas e lo stomaco sono spostati anteriormente e superiormente con un retrattore a ventaglio. Poi si mobilizza la flessura sinistra del colon per permettere al colon sinistro di scendere inferiormente ed anteriormente dal retroperitoneo. Un quarto trocar può essere posizionato sulla ascellare posteriore. Il resto della procedura è condotto come nella surrenectomia videolaparoscopica destra.

Surrenectomia parziale in pazienti con feocromocitoma ereditario. I pazienti con MEN 2A, 2B e malattia di von Hippel-Lindau possono sviluppare feocromocitomi bilaterali. Il trattamento raccomandato per queste lesioni è la surrenectomia qualora si sviluppi il feocromocitoma. Molti pazienti portatori di lesioni bilaterali vengono sottoposti a surrenectomia bilaterale che comporta la necessità di una terapia sostitutiva a vita ed il rischio di crisi addisoniane. A causa di queste complicazioni, numerosi chirurghi hanno eseguito surrenectomie parziali per queste lesioni rimuovendo esclusivamente la porzione di ghiandola neoplastica^{29,58,73,138}. Questo approccio può evitare in alcuni di essi l'utilizzo della terapia sostitutiva a lungo termine e riduce la frequenza degli episodi di insufficienza surrenalica. L'intervento può essere eseguito sia a cielo aperto sia per via videolaparoscopica. Dati sul follow-up a lungo termine non sono ancora disponibili, e nel caso di recidiva tumorale si rende necessario eseguire un intervento a cielo aperto particolarmente impegnativo¹³⁰.

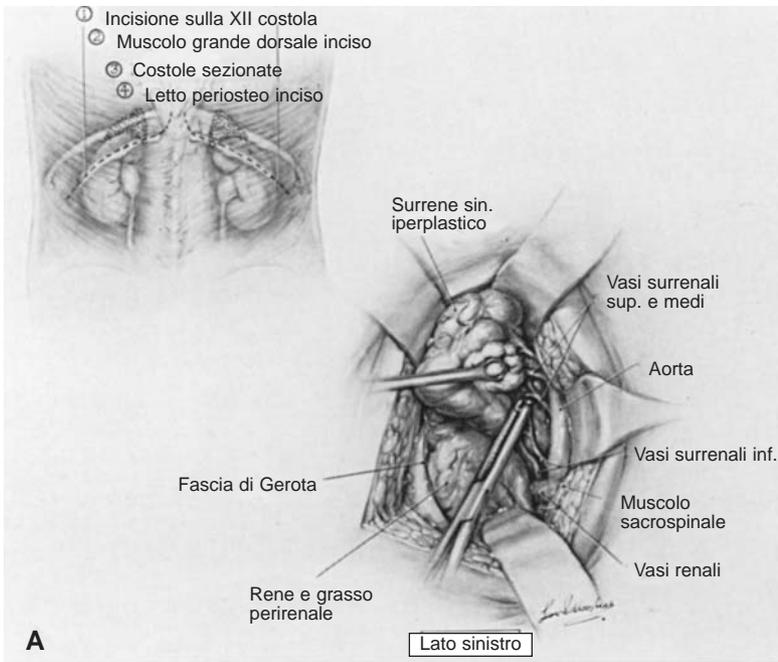
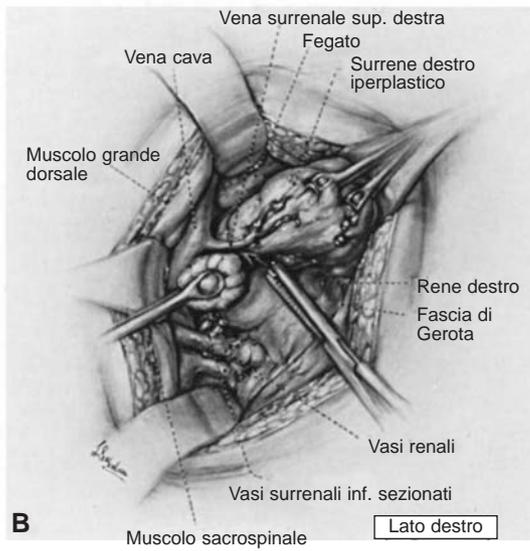


Figura 35-25. A, Approccio posteriore al surrene sinistro. B, Approccio posteriore al surrene destro.



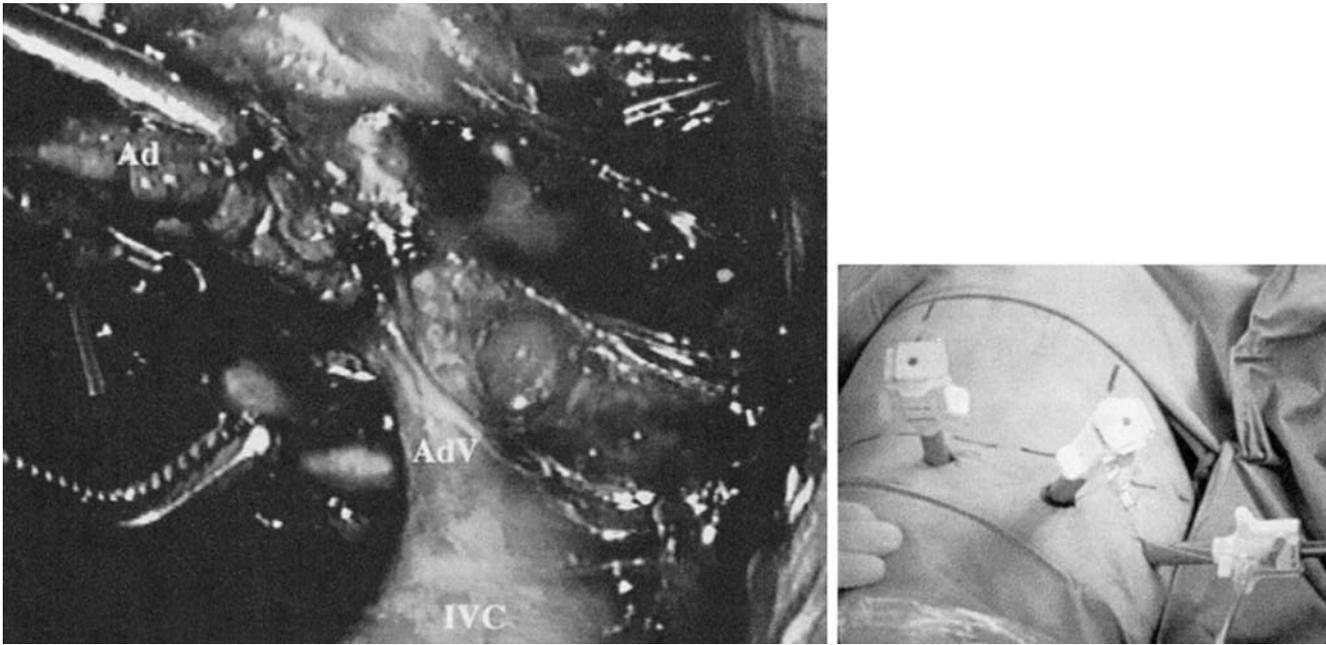


Figura 35-26. Approccio laparoscopico al surrene destro. Ad, ghiandola surrenale; AdV, vena surrenalica; IVC, vena cava inferiore; nel riquadro, posizione del paziente e posizionamento dei trocarcs per surrenectomia laparoscopica. (Per gentile concessione di M. Brunt, M.D., Dipartimento di Chirurgia, Facoltà di Medicina dell'Università Washington, St. Louis, Missouri).

BIBLIOGRAFIA SELEZIONATA

Ipofoisi

- Molitch ME (ed): Advances in the management of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:1-246, 1999
Questa monografia contiene 11 Capitoli che coprono l'attuale approccio diagnostico e la terapia dei disordini ipofisari. Ogni Capitolo è scritto da un esperto del campo.
- Wilson CB: Extensive personal experience: Surgical management of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2381-2385, 1997.
Il Dott. Wilson ha eseguito più di 3.000 adenectomie transfenoidali in 27 anni e riporta la sua esperienza e i suoi approcci.

Surreni

- Lambert SW, de Herder WW, van der Lely AJ: Pituitary insufficiency. *Lancet* 352:127-134, 1998.
Questa è una revisione aggiornata sulla diagnosi e la terapia dell'ipopituitarismo.
- Meier LA, Billet BMK: Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:741-762, 1997.
Questa revisione completa della moderna terapia della sindrome di Cushing include una discussione sul test al CRH.
- Stewart P: Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 353:1341-1347, 1999.
Questa è una revisione approfondita sull'approccio diagnostico all'aldosteronismo.
- Young WF: Pheochromocytomas and primary aldosteronism: Diagnostic approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:801-827, 1997.
Questa è una discussione completa fatta da un esperto.

BIBLIOGRAFIA

- Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, et al: Serendipitous adrenal masses: Prevalence, significance and management. *Am J Surg* 149:783, 1985.
- Addison T: On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules. London, Highly, 1885.
- Asa SL, Cheng Z, Raymar L, et al: Human pituitary null cell adenomas and oncocytomas in vitro: Effects of adeno-hypophysiotropic hormones and gonadal steroids on hormone secretion and tumor cell morphology. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1128, 1992.
- Averbach SD, Steakly CS, Young RC, et al: Malignant pheochromocytoma: Effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann Intern Med* 109:267, 1988.
- Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, et al: Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analogue SMS 201-995: Shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. *J Endocrinol Metab* 67:1040, 1986.
- Bateman A, Singh A, Kral T, et al: The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Rev* 10:92, 1989.
- Baumann G: Molecular variants of human growth hormone in serum and circula-
- monal Regulation of Growth: Sero Symposia Publications, Vol. 58. New York, Raven, 1989, p. 175.
- Belldegrun A, Hussain S, Seltzer SE, et al: Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet* 163:203-208, 1986.
- Besser M: Criteria for medical as opposed to surgical treatment of prolactinomas. *Acta Endocrinol* 51:27, 1993.
- Bodie B, Novick AC, Pontes JE, et al: The Cleveland Clinic experience with adrenal cortical carcinoma. *J Urol* 141:257, 1989.
- Bravo EL: Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 15:356, 1994.
- Bravo EL: Primary aldosteronism: Issues in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:271, 1994.
- Bravo EL, Gifford RW Jr: Pheochromocytoma: Diagnosis, localization and management. *N Engl J Med* 311:1298, 1984.
- Bravo EL, Gifford RW Jr: Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:329, 1993.
- Brunt LM, Doherty GM, Norton JA, et al: Laparoscopic adrenalectomy compared to open adrenalectomy for benign adrenal neoplasms. *J Am Coll Surg* 183:1-10, 1996.
- Burke CW: The pituitary megatest: Outdated. *Clin Endocrinol* 36:133, 1992.
- Canse WG, Wells SA Jr: Multiple endocrine neoplasia type IIa. *Curr Probl Surg* 22:1, 1985.
- Carpenter PC: Diagnostic evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 17:445, 1988.
- Chrousos GP, Vingerhoeds A, Brandon D, et al: Primary cortisol resistance in man: A glucocorticoid receptor-mediated disease. *J Clin Invest* 69:1261-1269, 1982.
- Chua SC, Szabo P, Vitek A, et al: Cloning of cDNA encoding steroid 11-beta hydroxylase (P450C11). *Proc Natl Acad Sci U S A* 84:7193, 1987.
- Conn JW: Presidential Address: (1) Painting background; (2) primary aldosteronism. *J Lab Clin Med* 45:661, 1955.
- Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al: Hypothalamo-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 328:87, 1993.
- Copeland PM: The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Surg* 199:116-122, 1984.
- Cryer PE: Pheochromocytoma. *Clin Endocrinol Metab* 14:203, 1985.
- Cushing H: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 50:137, 1932.
- Daniels GH, Martin JB: Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. In Braunwald E, Fauci AS (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1994, p. 1891.
- Davis PC, Hoffman JCJ, Tindall GT, et al: Prolactin-secreting pituitary microadenomas: Inaccuracy of high resolution CT imaging. *AJR* 144:151, 1985.
- De Chrechio L: Sopra un caso di apparenzi virili in una donna. *Morgagni* 7:151, 1865.
- de Graaf JS, Lips CJ, Rutter JE, et al: Subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Eur J Surg* 165:535-538, 1999.
- Demeure MJ, Carlsen B, Traul D, et al: Laparoscopic removal of a right adrenal pheochromocytoma in a pregnant woman. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 8:315-319, 1998.

31. Doherty GM, Nieman LK, Cutler GB, et al: Time to recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after curative resection of adrenal tumors in patients with Cushing's syndrome. *Surgery* 108:1085, 1990.
32. Doppman JL, Gill JR, Miller DL, et al: Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronoma: Reliability of CT. *Radiology* 184:677, 1992.
33. Dracopoli NC, Rettig WJ, Whitfield GK, et al: Assignment of the gene for the beta subunit of thyroid-stimulating hormone to the short arm of human chromosome 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:1822, 1986.
34. Dunnick NR, Leight GSJ, Roubidou MA, et al: CT in the diagnosis of primary aldosteronism: Sensitivity in 29 patients. *AJR* 160:321, 1993.
35. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al: Octreotide treatment of acromegaly: A randomized multicenter study. *Ann Intern Med* 117:711, 1992.
36. Fan YS, Sasi R, Lee C, et al: Localization of the human CYP17 gene (cytochrome P450[17 alpha]) to 10q24.3 by fluorescence in situ hybridization and simultaneous chromosome banding. *Genomics* 14:1110, 1992.
37. Fiddes JC, Talmadge K: Structure, expression, evolution of the genes for the human glycoprotein hormones. *Recent Prog Horm Res* 40:43, 1984.
38. Findling JW, Doppman JL: Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:511, 1994.
39. Francis IR, Smid A, Gross MD, et al: Adrenal masses in oncologic patients: functional and morphologic evaluation. *Radiology* 166:353-356, 1988.
40. Fudge TL, McKinnon WMP, Geary WL: Current surgical management of pheochromocytoma during pregnancy. *Arch Surg* 115:1224, 1980.
41. Gagner M, Lacroix A, Bolte E: Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma (Letter). *N Engl J Med* 327:1033, 1992.
42. Gagner M, Lacroix A, Prinz RA, et al: Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. *Surgery* 114:1120, 1993.
43. Go H, Takeda M, Tomoyuki T, et al: Laparoscopic adrenalectomy for Cushing's syndrome: Comparison with primary aldosteronism. *Surgery* 117:11, 1995.
44. Gordon RD, Stowasser M, Klevun SA, Tunny TJ: High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21:315-318, 1994.
45. Grigsby PW, Simpson JR, Emami BN, et al: Prognostic factors and results of surgery and postoperative irradiation in the management of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:1411, 1989.
46. Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B: On the prevalence of adrenocortical adenomas in autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand* 184:211, 1968.
47. Henley DJ, van Heerden JA, Grant CS, et al: Adrenal cortical carcinoma: A continuing challenge. *Surgery* 94:926, 1983.
48. Herrera ME, Grant CS, van Heerden JA, et al: Incidentally discovered adrenal tumors: An institutional perspective. *Surgery* 110:1014-1021, 1991.
49. Hinuma S, Habata Y, Kawamata Y, et al: A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature* 393:272, 1998.
50. Holaday JW, Long JB, Martinez-Arizala A, et al: Effects of TRH in circulatory shock and central nervous system ischemia. *Ann N Y Acad Sci* 553:370, 1989.
51. Holl RW, Thorner MO, Leong DA: Intracellular calcium concentration and growth hormone secretion in individual somatotropes: Effects of growth hormone-releasing factor and somatostatin. *Endocrinology*, 122:2927, 1988.
52. Horber FF, Haymond MV: Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans. *J Clin Invest* 86:265, 1990.
53. Horvath E, Kovacs K: Fine structural cytology of the adenohypophysis in rat and man. *J Electron Microscop Tech* 8:401, 1988.
54. Howe JR, Norton JA, Wells SAJ: Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: Results of long-term follow-up. *Surgery* 114:1070, 1993.
55. Irony I, Kater CE, Biglieri EG, et al: Correctable subsets of primary aldosteronism: Primary adrenal hyperplasia and renin-responsive adenoma. *Am J Hypertens* 3:576, 1990.
56. Iuarte EM, Petrini J, Hershman JM: Acromegaly and colon cancer. *Ann Intern Med* 101:627, 1984.
57. Jackson IM, Noren G: Role of gamma knife therapy in the management of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:133-142, 1999.
58. Janetschek G, Finkenshtet G, Gasser R, et al: Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: Adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol* 160:330-334, 1998.
59. Jensen JC, Pass HI, Sindelar WF, et al: Recurrent or metastatic disease in select patients with adrenocortical carcinoma: Aggressive resection vs chemotherapy. *Arch Surg* 126:457, 1991.
60. Jex RK, van Heerden JA, Carpenter PC, et al: Ectopic ACTH syndrome. *Am J Surg* 149:276, 1985.
61. Jones MT, Gillham B: Factors involved in the regulation of adrenocorticotrophic hormone/beta-lipotrophic hormone. *Physiol Rev* 68:743, 1988.
62. Kaufman BH, Telander RL, van Heerden JA, et al: Pheochromocytoma in pediatric age groups: Current status. *J Pediatr Surg* 18:879, 1983.
63. Keiser HR, Goldstein DS, Wade JL, et al: Treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. *Hypertension* 7:1, 1985.
64. Khosia S, Patel VM, Hay ID, et al: Loss of heterozygosity suggests multiple genetic alterations in pheochromocytomas and medullary thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 87:1691, 1991.
65. Knobil E: The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 36:53, 1980.
66. Krempf M, Lumbroso J, Mornex R, et al: Use of ¹³¹I iodobenzylguanidine in the treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 72:455, 1991.
67. Kung AW, Pun KK, Lam K, et al: Addisonian crisis as presenting feature in malignancies. *Cancer* 65:177, 1990.
68. LaCroix A, Bolte E, Tremblay E, et al: Gastric inhibitory peptide-dependent cortisol hypersecretion: A new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 327:974, 1992.
69. Lamberts SWJ, de Herder WW, van der Lely AJ: Pituitary insufficiency. *Lancet* 353:127-34, 1998.
70. Lamberts SWJ, de Herder WW, Kwekkeboom DJ, et al: Current tools in the diagnosis of pituitary tumours. *Acta Endocrinol* S1:6, 1993.
71. Larsen PR: Thyroid-pituitary interaction. *N Engl J Med* 306:23, 1982.
72. Lee BCP, Deck MDF: Sella and juxtaseellar lesion detection with MRI. *Radiology* 157:143, 1985.
73. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, et al: Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* 120:1064-1071, 1996.
74. Leong DA, Frawley LS, Neill JD: Neuroendocrine control of prolactin secretion. *Annu Rev Physiol* 45:109, 1983.
75. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al: A chimeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 355:262, 1992.
76. Luton J-P, Cerdas S, Billaud L, et al: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 322:1195, 1990.
77. Manger JA: Thyroid-stimulating hormone: Biosynthesis, cell biology and bioactivity. *Endocrine Rev* 11:354, 1990.
78. Manolas KJ, Farmer HM, Wilson HK, et al: The pituitary before and after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *World J Surg* 8:374, 1984.
79. Maroldo TV, Dillon WP, Wilson CB: Advances in diagnostic techniques of pituitary tumors and prolactinomas. *Curr Opin Oncol* 4:105, 1992.
80. Mayo CH: Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve. *JAMA* 89:1047, 1927.
81. McLeod MK, Thompson NW, Gross M, et al: Sub-clinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas: Pitfalls in diagnosis and management. *Am Surg* 56:398-403, 1990.
82. McPartland RP: Metabolic and pharmacologic actions of glucocorticoids. In Mulrow PJ (ed): *The Adrenal Gland*. Amsterdam, Elsevier, 1986.
83. Meier CA, Biller BM: Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:741-762, 1997.
84. Melmed S: Acromegaly. *N Engl J Med* 322:966, 1990.
85. Melmed S: Medical management of acromegaly: What and when? *Acta Endocrinol* S1:13, 1993.
86. Melmed S, Braunstein GD, Chang RJ, Becker DP: Pituitary tumors secreting growth hormone and prolactin (UCLA conference). *Ann Intern Med* 105:238, 1986.
87. Milsom SR, Espiner EA, Nicholls MG, et al: The blood pressure response to unilateral adrenalectomy in primary aldosteronism. *Q J Med* 61:1141, 1986.
88. Mitchell DG, Crovello M, Mateucci T, et al: Benign adrenocortical masses: Diagnosis with chemical shift MR imaging. *Radiology* 185:345, 1992.
89. Moley JF: Genetics of multiple endocrine neoplasia type 2. *Annu Rev Med* 47:409-420, 1997.
90. Moley JF, Lairmore TC, Phay JE: Hereditary endocrinopathies. *Curr Probl Surg* 36:655-762, 1999.
91. Molitch ME: Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 321:1364, 1985.
92. Molitch ME: Management of prolactinomas. *Annu Rev Med* 40:225, 1989.
93. Molitch ME: Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:143-169, 1999.
94. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, et al: Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 6:698, 1985.
95. Morrison N, Nickson DA, McBride MW, et al: Regional chromosome assignment of human 3-beta-hydroxy-5-ene steroid dehydrogenase to 1p13.1 by non-isotopic in situ hybridization. *Hum Genet* 87:223, 1991.
96. Nabarro JDN: Pituitary prolactinomas. *Clin Endocrinol* 17:129, 1982.
97. Nagy G, Mulchahey JJ, Neill JD: Autocrine control of prolactin secretion by vasoactive intestinal peptide. *Endocrinology* 122:364, 1988.
98. Nelson DH, Meakin JW, Thorn GW: ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 52:560, 1960.
99. Norton JA, Levin B, Jensen RT: Cancer of the endocrine system: The adrenal gland. In De Vita VTJ, Hellman SH, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Vol. 2. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, p. 1352.
100. Obara T, Ito Y, Okamoto T, et al: Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery* 112:987, 1992.
101. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al: Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 325:897, 1991.
102. Oliver TW, Bernardino ME, Miller JI, et al: Isolated adrenal masses in non-small-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 153:217-218, 1984.
103. Orth DN: Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 332:791-803, 1995.
104. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, et al: The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 212:815, 1981.
105. Owerbach D, Rutter WJ, Roberts JL, et al: The prolactin (adrenocorticotropin/beta-lipoprotein) gene is located on chromosome 2 in mice. *Somat Cell Genet* 7:359, 1981.
106. Peplinski GR, Norton JA: The predictive value of diagnostic tests for pheochromocytoma. *Surgery* 116:1101, 1994.

107. Perry RR, Nieman LK, Cutler GB, et al: Primary adrenal causes of Cushing's syndrome. *Ann Surg* 210:59, 1989.
108. Pierce JG, Parsons TF: Glycoprotein hormones: Structure and function. *Annu Rev Biochem* 50:465, 1981.
109. Pommier RF, Brennan MF: Management of adrenal neoplasms. *Curr Probl Surg* 28:659, 1991.
110. Quinn SJ: Regulation of aldosterone secretion. *Annu Rev Physiol* 50:409, 1988.
111. Randall RV, Laws ERJ, Abboud CF, et al: Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin-producing pituitary adenomas. *Mayo Clin Proc* 58:108, 1983.
112. Reichlin S: TRH: Historical aspects. *Ann N Y Acad Sci* 553:1, 1989.
113. Reincke M, Nieke J, Krestin G, et al: Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": Comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 75:826-832, 1992.
114. Remine WH, Chong GC, van Heerden JA, et al: Current management of pheochromocytoma. *Ann Surg* 179:740, 1974.
115. Rodman EF, Molitch ME, Post KD, et al: Long-term follow-up of trans-sphenoidal selective adenectomy for prolactinoma. *JAMA* 252:921, 1984.
116. Rosen HN, Swartz SL: Subtle glucocorticoid excess in patients with adrenal incidentaloma. *Am J Med* 92:213-216, 1992.
117. Ross NS, Aron DC: Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 323:1401, 1990.
118. Saegesser F: Cesar Roux (1857-1934) et son époque. *Rev Med Suisse Romande*, 104:403, 1984.
119. Sassolas G, Trouillas J, Treluyer C, et al: Management of nonfunctioning pituitary tumors. *Acta Endocrinol* S1:21, 1993.
120. Schell SR, Talamni MA, Udelsman R: Laparoscopic adrenalectomy for nonmalignant disease: Improved safety, morbidity, and cost-effectiveness. *Surg Endosc* 13:30-34, 1999.
121. Sheridan RL, Ryan CM, Tompkins RG: Acute adrenal insufficiency in the burn intensive care unit. *Burns* 19:63, 1993.
122. Shimon I, Melmed S: Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med* 129:472-483, 1998.
123. Stewart PM: Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 353:1431-1447, 1999.
124. Thomas CG, Smith AT, Griffith JM, et al: Hyperadrenalism in childhood and adolescence. *Ann Surg* 199:538, 1984.
125. Thorner MO, Frohman LA, Leong DA, et al: Extrahypothalamic growth-hormone-releasing factor (GRF) secretion is a rare cause of acromegaly: Plasma GRF levels in 177 acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 59:846, 1984.
126. Thorner MO, Vance ML, Horvath E, et al: The anterior pituitary. In Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 221.
127. Tourniaire J, Chalandar D, Rebatu B, et al: The 24-h cortisol secretory pattern in Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol* 112:230, 1986.
128. Trautmann JC, Laws ERJ: Visual status after transsphenoidal surgery at the Mayo Clinic 1972-1982. *Am J Ophthalmol* 96:200, 1983.
129. Tyrrell JB, Wilson CB: Cushing's disease: Therapy of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:925, 1994.
130. Ushiyama T, Suzuki K, Kageyama S, et al: A case of Cushing's syndrome due to adrenocortical carcinoma with recurrence 19 months after laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 157:2239, 1997.
131. Valimaki M, Pelkone R, Porkka L, et al: Long-term results of adrenal surgery in patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma. *Clin Endocrinol* 20:229, 1984.
132. Van Heerden JA, Steps SG, Hamberger B, et al: Pheochromocytoma: Current status and changing trends. *Surgery* 91:367, 1982.
133. Vance ML: Hypopituitarism. *N Engl J Med* 330:1651, 1994.
134. Vance ML, Evans WS, Thorner MO: Drugs five years later: Bromocriptine. *Ann Intern Med* 100:78, 1984.
135. Velchick MG, Alavi A, Kressel HY, et al: Localization of pheochromocytoma: MIBG, CT and MRI correlation. *J Nucl Med* 30:328, 1989.
136. Vincenti A, Estrada A, de la Cuerda C, et al: Results of external pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *Acta Endocrinol* 125:470, 1991.
137. Walters W, Wilder RM, Kepler EJ: The suprarenal cortical syndrome with presentation of ten cases. *Ann Surg* 100:670, 1934.
138. Walther MM, Keiser HR, Choyke PL, et al: Management of hereditary pheochromocytoma in von Hippel-Lindau kindreds with partial adrenalectomy. *J Urol* 161:395-398, 1999.
139. Wass JAH, Williams J, Charlesworth M, et al: Bromocriptine in management of large pituitary tumors. *BMJ* 284:1908, 1982.
140. Werbel SS, Ober KP: Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:303, 1993.
141. White PC, New MI, Dupont BO: Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 316:1519, 1987.
142. Wilmore DW, Moylan JAJ, Bristow BF, et al: Anabolic effects of human growth hormone and high caloric feedings following thermal injury. *Surg Gynecol Obstet* 138:875, 1974.
143. Wilson CB: Extensive personal experience: Surgical management of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2381-2385, 1997.
144. Yano T, Linehan M, Anglard P, et al: Genetic changes in human adrenocortical carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 81:518, 1989.
145. Young WF: Pheochromocytoma and primary aldosteronism: Diagnostic approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:801-827, 1997.
146. Young WF, Hogan MJ, Klee GG, et al: Primary aldosteronism: Diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 65:96, 1990.
147. Young WF Jr, Stanson AW, Grant CS, et al: Primary aldosteronism: Adrenal venous sampling. *Surgery* 120:913, 1996.
148. Zeiger MA, Nieman LK, Cutler GB, et al: Primary bilateral adrenocortical causes of Cushing's syndrome. *Surgery* 110:1106, 1991.
149. Zeiger MA, Pass HI, Doppman JD, et al: Surgical strategy in the management of non-small cell ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Surgery* 112:994, 1992.
150. Zografos GC, Driscoll DL, Karakousis CP, et al: Adrenal adenocarcinoma: A review of 53 cases. *J Surg Oncol* 55:160, 1994.

