

FUNZIONE SURRENALICA DOPO INTERVENTI PER LESIONI IPOFISARIE NON ACTH-SECERNENTI

Il trattamento di prima linea per gli adenomi ipofisari, ad eccezione dei prolattinomi, è la terapia chirurgica, una cui possibile complicanza è lo sviluppo di un *deficit* della funzione ipofisaria. Tra i diversi tipi di alterazioni possibili, l'insufficienza surrenalica secondaria è quella associata al più alto tasso di mortalità e morbilità. Recentemente Pofi et al (1) hanno eseguito la **valutazione retrospettiva di una casistica mono-centrica di pazienti sottoposti a singolo intervento di adenomectomia trans-sfenoidale** per adenomi ipofisari non ACTH-secernenti, da parte di un neurochirurgo esperto.

Obiettivo: valutare l'incidenza di insufficienza surrenalica, le tempistiche e i fattori predittivi dell'eventuale recupero funzionale. Questo elemento appare particolarmente cruciale al fine di evitare la prescrizione di terapia steroidea non necessaria.

Criteri di esclusione: ipotiroidismo primario, trattamento con alte dosi di cortico-steroidi, trattamento analgesico con oppioidi, disturbi psichiatrici e storia nota di etilismo.

Parametri valutati:

- test al Synachten (*short Synachten test*- SST) prima dell'intervento;
- cortisolemia alle h 9.00 dell'8° giorno post-operatorio (8g PO);
- SST a 6 settimane dall'intervento (6s PO);
- integrità dell'asse tiroideo e gonadico;
- RM con calcolo del volume ipofisario tramite la formula dell'ellissoide.

Protocollo: tutti i pazienti sono stati trattati con idrocortisone ev durante l'intervento e successivamente a dosi scalari fino alla rivalutazione di cortisolemia all'8g PO:

- > 350 nmol/L (12.7 µg/dL): terapia sospesa;
- < 350 nmol/L (12.7 µg/dL): terapia proseguita fino alla valutazione con SST a 6s PO.

Risultati

Dei **109 pazienti** considerati, 86 (**78.9%**) presentavano **normale riserva surrenalica pre-operatoria**.

Dei restanti 23 pazienti con risposta surrenalica pre-operatoria deficitaria il recupero funzionale si è verificato:

- a 6 settimane in 8 (34.8%);
- a 3 mesi in 3 (13.3%);
- tra 9 e 12 mesi in 9 (20%).

Fra questi soggetti, quelli che hanno mostrato recupero funzionale sono risultati statisticamente più giovani ($p = 0.008$), mentre non si sono riscontrate differenze nel volume tumorale. Il volume della lesione è risultato invece predittivo del possibile sviluppo post-operatorio di almeno un'alterazione della funzione ipofisaria a 6 settimane ($p < 0.01$ per volume adenoma > 9 mL).

Considerando la totalità dei pazienti trattati, il successo chirurgico (definito come la resezione del 50% dell'adenoma, la decompressione del chiasma ottico e la non necessità di trattamenti adiuvanti) non è risultato predittivo della normale funzionalità post-operatoria dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

Delle 5 variabili considerate in un modello di regressione logistica (età, sesso, volume dell'adenoma, cortisolo a 30 minuti durante SST pre-operatorio e cortisolo in 8g PO) unicamente le ultime 2 sono risultate predittive della normale funzionalità dell'HPA a 6s PO.

A 6s PO presentavano normale funzionalità dell'asse l'80% dei pazienti con **valori di cortisolemia allo SST pre-operatorio > 430 nmol/L** (15.5 µg/dL, valore considerato dagli autori come *cut-off* di normalità) o di **cortisolemia basale in 8d PO > 160 nmol/L** (5.8 µg/dL). Tale percentuale saliva all'86% se entrambe le condizioni erano soddisfatte, mentre nessuno dei pazienti con entrambi i valori di cortisolemia al di sotto di questi *cut-off* ha presentato ripresa a 6s PO.



Al fine di aumentare l'accuratezza diagnostica dell'algoritmo, gli autori hanno considerato anche il valore di cortisolemia alle h 9 a 6s PO in assenza di terapia o in *wash-out* da idrocortisone da almeno 18 ore, identificando il *cut-off* di 180 nmol/L (6.5 µg/dL). Il 91.8% dei pazienti con le tre variabili al di sopra dei *cut-off* stabiliti presentava normale funzionalità dell'asse a 6 settimane, mentre nessuno di quelli con tutti e tre i valori inferiori al *cut-off* presentava ripresa nemmeno a 12 mesi.

Inoltre, tutti coloro con un valore di cortisolemia in 8g PO > 370 nmol/L (13.3 µg/dL) hanno presentato una normale funzionalità dell'asse nella valutazione dinamica a 6s PO ($p < 0.001$).

I **limiti** dello studio sono sicuramente la sua natura retrospettiva, con possibili *bias* di selezione dei pazienti sottoposti ai test di funzionalità dell'HPA, una certa eterogeneità dei pazienti, in termini di caratteristiche istologiche, e la mancanza di una valutazione, tramite questionari dedicati, dei sintomi clinici suggestivi di iposurrenalismo. Infine, essendo uno studio mono-centrico, i risultati dovranno essere validati anche con altri *kit* in commercio (in questa casistica è stato usato per la misurazione della cortisolemia il *kit Abbot Architect i-2000 immunoassay*).

In **conclusione**, l'età e il volume tumorale sembrerebbero fattori predittivi dell'integrità della funzione ipofisaria post-chirurgica. Nella pratica clinica **gli autori propongono di sospendere la terapia cortisonica in 8g PO se il valore di cortisolo al mattino è > 370 nmol/L (13.3 µg/dL) poiché tale valore si associa al 100% di normale funzionalità surrenalica a 6s PO**. Questo aspetto risulta particolarmente rilevante in considerazione della semplicità di valutazione e delle considerevoli ripercussioni pratiche.

Commento

Viene proposto un algoritmo per i pazienti operati per adenoma ipofisario non ACTH-secernente, in grado di predire la normale funzionalità dell'HPA (con accuratezza del 91.8%) quando vengono superati i *cut-off* delle tre variabili:

- cortisolemia a 30 minuti durante SST effettuato prima dell'intervento > 430 nmol/L (15.5 µg/dL);
- cortisolemia del mattino dell'8g PO > 160 nmol/L (5.8 µg/dL);
- cortisolemia al mattino a 6s PO > 180 nmol/L (6.5 µg/dL).

Gli autori suggeriscono di effettuare la valutazione dell'HPA con SST in tutti i pazienti che presentano valori al di sopra dei *cut-off* stabiliti, al fine di sospendere, dove possibile, la terapia steroidea. Nei pazienti che mostrano tutti e tre i valori inferiori ai *cut-off* il *re-testing* è sconsigliato, a meno di clinica suggestiva per eccesso di terapia steroidea, poiché nessuno dei pazienti che mostravano tali valori ha avuto una ripresa della funzionalità dell'HPA nemmeno a 12 mesi.

Questo studio evidenzia la necessità di un'attenta valutazione della funzione dell'HPA nei pazienti sottoposti a intervento di asportazione di un adenoma non ACTH-secernente. Poiché la ripresa della funzionalità dell'asse può avvenire anche tardivamente, una ri-valutazione accurata può contribuire a evitare terapie sostitutive non necessarie. La gestione di queste condizioni andrebbe effettuata da *team* multi-disciplinari dedicati, in cui l'endocrinologo risulta indispensabile.

Bibliografia

1. Pofi R, Gunatilake S, Macgregor V, et al Recovery of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following transsphenoidal adenomectomy for non-ACTH secreting macroadenomas. J Clin Endocrinol Metab [2019, 104: 5316-24](#).