

Terapia medica pre e post-operatoria della patologia espansiva surrenalica

R.M. PARAGLIOLA, M.P. RICCIATO, F. GALLO, A. DE ROSA, F. IANNI,
P. LOCANTORE, P. SENES, A. PONTECORVI, S.M. CORSELLO

RIASSUNTO: Terapia medica pre e post-operatoria della patologia espansiva surrenalica.

R.M. PARAGLIOLA, M.P. RICCIATO, F. GALLO, A. DE ROSA, F. IANNI,
P. LOCANTORE, P. SENES, A. PONTECORVI, S.M. CORSELLO

Un adeguato approccio farmacologico pre e postoperatorio è un elemento di peculiare importanza nella gestione del paziente con patologia espansiva surrenalica.

Nella sindrome di Cushing, l'iposurrenalismo iatrogeno indotto dalla surrenectomia richiede, nell'immediato pre e post-operatorio, copertura farmacologica steroidea ad alte dosi (idrocortisone 100 mg e.v. ogni 8 ore), con graduale riduzione della posologia sino ad una dose di mantenimento (10-20 mg per os) per almeno 6-12 mesi.

Nell'iperaldosteronismo primario, l'obiettivo della terapia farmacologica è la normalizzazione dei valori di pressione arteriosa e di potassio, nonché il blocco dei recettori dell'aldosterone. I farmaci più comunemente utilizzati sono lo spironolattone e l'eppleronone: quest'ultimo esercita un effetto antagonista selettivo sui recettori dell'aldosterone, limitando gli effetti collaterali indotti dallo spironolattone. Nella fase post-operatoria non è generalmente richiesta la terapia con idrocortisone.

La gestione del feocromocitoma richiede un'attenta collaborazione fra endocrinologo e chirurgo. I farmaci d'elezione sono gli inibitori degli α -recettori. La fenossibenzamina è un α -inibitore non specifico, non competitivo, irreversibile, a lunga durata d'azione. La doxazosina è un α 1-inibitore specifico, ma incompleto, competitivo, a durata d'azione più breve. Rispetto alla fenossibenzamina, la doxazosina è meno associata all'insorgenza di ipotensione post-chirurgica. La gestione dell'immediato post-operatorio è finalizzata al ripristino di un adeguato volume plasmatico dopo il crollo dell'azione adrenergica correlata alla secrezione tumorale. Il paziente va trattato con abbondante idratazione mentre la somministrazione di farmaci ipertensivanti, come la dopamina, non trova utilità a causa della saturazione recettoriale indotta dall'utilizzo degli α -inibitori nella fase pre-operatoria.

SUMMARY: Preoperative and postoperative management of adrenal masses.

R.M. PARAGLIOLA, M.P. RICCIATO, F. GALLO, A. DE ROSA, F. IANNI,
P. LOCANTORE, P. SENES, A. PONTECORVI, S.M. CORSELLO

The surgical approach of adrenal masses requires a careful preoperative and postoperative management. In order to avoid iatrogenic hypocortisolism, Cushing patients have to be treated, before adrenal surgery and then every eight hours, with hydrocortisone 100 mg iv. The therapy should be gradually reduced to 10-20 mg/die by mouth for six-twelve months.

In primary hyperaldosteronism the target of medical treatment is to control blood pressure and serum potassium values as well as to normalize the circulating aldosterone levels or to obtain mineralocorticoid receptor blockade. Epleronone and spironolactone are the most common used drugs. Spironolactone has long been the drug of choice while epleronone represents a newer more expensive alternative with fewer side effects. Postoperative management generally does not require steroid replacement therapy.

The management of pheochromocytoma requires a careful medical preparation for surgery: in fact, the surgical removal of a pheochromocytoma is a high-risk procedure and an experienced surgeon/anaesthesiologist team is required.

The preoperative medical therapy is aimed at controlling hypertension (including preventing a hypertensive crisis during surgery) and at avoiding cardiac arrhythmia. The most common used drugs are α -adrenergic blockade: phenoxybenzamine is an irreversible, long-acting, nonspecific α -adrenergic blocking agent. Doxazosine is a selective α 1-adrenergic blocking agent with a more favorable side-effect profile, being less related to postoperative hypotension. Postsurgical management is aimed at expanding plasma volume: a copious hydration is required while the use of dopamine in hemodynamin support is not effective because of the preoperative use of α -blocking agents.

KEY WORDS: Tumori surrenalici - Ipertensione - Sindrome di Cushing - Iperaldosteronismo primario - Feocromocitoma.
Adrenal masses - Hypertension - Cushing's syndrome - Primary hyperaldosteronism - Pheochromocytoma.

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Endocrinologia

Relazione presentata in occasione del "XXIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Endocrinologia"
Palermo, 24-26 giugno 2010

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

La patologia espansiva surrenalica rappresenta un'entità clinica di frequente riscontro nella popolazione generale: le masse surrenaliche di riscontro incidentale prevalgono, infatti, nel 3-4% della popolazione che effettua un esame TC per sintomi non correlati ad una pos-

sibile malattia del surrene (1). La successiva valutazione clinica, alla quale è subordinato l'approccio terapeutico (conservativo, medico o chirurgico), è finalizzata a verificare sia se la formazione è caratterizzata da aspetti radiologici o laboratoristici suggestivi di malignità sia se è associata ad una inappropriata secrezione ormonale. La maggiore parte (85%) delle masse surrenaliche di riscontro incidentale risulta non secernente e, salvo criteri radiologici o dimensionali sospetti, si suggerisce la semplice osservazione con periodico follow-up strumentale e di laboratorio. Tra le formazioni secernenti, il 9.2% sostiene una sindrome di Cushing subclinica, il 4.2% un feocromocitoma e l'1.6% una malattia di Conn (2). In questi casi, la surrenectomia monolaterale rappresenta il trattamento di scelta, ma deve essere affiancata da una adeguata preparazione farmacologica alla chirurgia e da una attenta gestione post-operatoria.

La sindrome di Cushing è caratterizzata dagli elementi clinici e laboratoristici derivanti da una inappropriata secrezione di cortisolo di origine surrenalica. La diagnosi è confermata dal riscontro di aumento del cortisolo libero urinario, dal mancato nadir del cortisolo plasmatico alle ore 23 e dalla mancata inibizione del cortisolo al test di soppressione con 1 mg di desametasone. L'ACTH plasmatico risulta indosabile.

La preparazione alla chirurgia si avvale di farmaci inibitori della steroidogenesi surrenalica: i più utilizzati sono il ketoconazolo e il mitotane. Il ketoconazolo, farmaco di scelta in preparazione alla chirurgia, è un antimicotico inibitore della steroidogenesi con azione reversibile. Può essere somministrato alla posologia di 200 mg x 3 volte al dì, da poter aumentare fino a max 400 mg x 3 volte al dì ed è gravato da effetti collaterali quali cefalea, nausea, vomito, ginecomastia, epatotossicità. Il mitotane (o-p'-DDD), il cui utilizzo in preparazione alla chirurgia è riservato ai casi di ipercortisolismo severo, è un chemioterapico che trova indicazione nel trattamento del carcinoma del corticosurrene. È un farmaco adrenocitolitico ad azione irreversibile che inibisce la sintesi del cortisolo inattivando l'enzima 11 idrossilasi e colessterolo desmolasi. Determina emorragia e necrosi a livello delle zone fascicolata e reticolare, mentre generalmente non agisce sulla glomerulare. Va somministrato alla posologia di 2-3 g al dì, con iniziale effetto, correlato alla dose di accumulo, entro 3-4 mesi dall'inizio del trattamento. La corretta gestione del farmaco è vincolata ad una finestra terapeutica compresa tra 14 e 20 mg/L, che deve essere periodicamente valutata tramite il dosaggio della mitotanemia plasmatica. L'iposurrenalismo iatrogeno deve essere corretto dalla supplementazione con idrocortisone. L'utilizzo del mitotane è gravato da effetti collaterali gastroenterici (nausea, vomito), cutanei (rash) ed ematologici (leucopenia).

Nella gestione peri e post-operatoria del paziente con sindrome di Cushing, l'aspetto peculiare è sicuramente

rappresentato dalla prevenzione del repentino iposurrenalismo iatrogeno indotto dalla surrenectomia e correlato all'inibizione funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene determinata dalla malattia. Pertanto, il paziente candidato all'intervento chirurgico dovrà essere trattato, a partire dall'ingresso in sala operatoria, con copertura farmacologica steroidea ad alte dosi (idrocortisone 100 mg e.v. ogni 8 ore), con graduale riduzione della posologia (circa il 50% al dì durante la prima settimana), sino ad una dose di mantenimento (10-20 mg per os, frazionate in 1-2 dosi/die) per almeno 6-12 mesi. È necessario che il paziente sia ben istruito, mediante il rilascio della "carta steroidea", sulla necessità che la terapia non vada mai sospesa, ma che debba anzi essere implementata (100 mg di idrocortisone im o ev) in caso di eventi stressanti, febbre, sintomi di iposurrenalismo (vomito, diarrea, dolori addominali) o durante procedure chirurgiche (per esempio estrazioni dentarie o esami endoscopici). La conferma della ripresa funzionale del surrene residuo viene valutata, a partire da 6-12 mesi dall'intervento, mediante il test di stimolo con ACTH.

L'iperaldosteronismo primario (malattia di Conn) è riconosciuto, dalle più recenti revisioni della Letteratura, una forma di ipertensione secondaria molto più frequente rispetto a quanto ritenuto in passato. La frequenza stimata nei pazienti ipertesi va dal 5 al 13% (3), con maggiore incidenza nelle forme di ipertensione severa, resistente o giovanile. È caratterizzato, dal punto di vista biochimico, da elevati livelli di aldosterone plasmatico (generalmente > 150 pg/ml) con ridotti valori attività reninica plasmatica (< 1 ng/ml/h). In virtù dell'azione kaliurica dell'aldosterone a livello renale, la ipokaliemia rappresenta un importante elemento di sospetto diagnostico, sebbene una quota di pazienti affetti risulti normokaliemica (4). L'iperaldosteronismo primario è sostenuto, fino al 60% dei casi (5), da un adenoma secernente aldosterone: in questo caso, la surrenectomia monolaterale rappresenta l'opzione terapeutica di scelta, contrariamente a quanto auspicabile in presenza di iperplasia surrenalica bilaterale, in cui si preferisce l'utilizzo della terapia medica.

Nell'iperaldosteronismo primario l'obiettivo della terapia farmacologica è la normalizzazione dei valori di pressione arteriosa e di potassio, nonché il blocco dei recettori dell'aldosterone, finalizzato a ridurre gli effetti diretti dell'ormone sugli organi bersaglio e in particolare a livello cardiaco. I farmaci più comunemente utilizzati sono: spironolattone, epleronone, amiloride e triamterene. Lo spironolattone, alla posologia di 100-200 mg/die in 2 somministrazioni, esercita un'azione di blocco dei recettori a livello di mineralcorticoidi, androgeni e progesterone. La terapia con spironolattone richiede un attento monitoraggio dei livelli di kaliemia (effetto potassio-risparmiatore), di creatinina e di digossinemia nei pazienti in terapia digitalica. In virtù dell'azione poco

specifica è caratterizzato da effetti collaterali quali impotenza, ridotta libido, ginecomastia, irregolarità mestruali, spesso scarsamente tollerati dai pazienti. Al contrario l'eplerenone esercita sui recettori dei mineralcorticoidi un blocco altamente selettivo che limita gli effetti collaterali legati alla riduzione dell'attività degli steroidi sessuali. È tuttavia un farmaco di elevato costo e non facilmente reperibile sul territorio nazionale. L'amiloride e il triamterene esercitano un'azione di blocco degli effetti dell'aldosterone a livello renale, ma non evitano gli effetti dell'iperaldosteronismo sul cuore. Dopo l'intervento di surrenectomia, l'ipertensione è risolta, o per lo meno migliorata, nel 30-60% dei pazienti (6, 7). Di norma, non è necessario somministrare idrocortisone nel postoperatorio. In rari casi, può verificarsi una transitoria fase di iperkaliemia ed iposodiemia causata dalla soppressione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone che potrebbe richiedere un breve ciclo di fludrocortisone (0.05 – 0.1 mg/die).

Il feocromocitoma è un tumore che origina dalle cellule cromaffini della midollare del surrene ed è caratterizzato dalla inappropriata secrezione di catecolamine. Il riscontro di ipertensione arteriosa in associazione con la classica triade sintomatologica costituita da cefalea, sudorazione e palpitazioni presenta una sensibilità ~ 91% con una specificità ~ 94% (8). L'ipertensione arteriosa nel feocromocitoma può presentarsi persistente o parossistica, ma è generalmente resistente alle comuni terapie anti-ipertensive. Le crisi possono essere spontanee o scatenate da farmaci (β -bloccanti se non preceduti da adeguato α -blocco, antidepressivi triciclici, inibitori della MAO) o da manovre che determinano un aumento della pressione addominale (palpazione, defecazione). La diagnosi biochimica va confermata con il riscontro di aumentati livelli di catecolamine o dei loro metaboliti a livello plasmatico e/o urinario (9). Nella valutazione del paziente con feocromocitoma, va considerata la possibilità di associazione con patologie ereditarie (MEN 2A e MEN 2B). La gestione del feocromocitoma richiede un'attenta collaborazione fra endocrinologo e chirurgo: fino al 1950, infatti, la mortalità chirurgica era del 30-45% (10) a causa dell'insorgenza di aritmie, infarto, ictus o di shock post-operatorio. Fortunatamente, l'attuale mortalità operatoria è < 3% (11), grazie ad una migliore preparazione del paziente alla chirurgia e allo sviluppo di nuove tecniche anestesiologiche, nonché ad un miglior coordinamento tra endocrinologo, anestesista e chirurgo. Lo scopo della terapia far-

macologica, che va iniziata almeno 7-14 giorni prima dell'intervento, ha come obiettivo il controllo delle crisi ipertensive e dei sintomi cardiovascolari correlati, nonché la riduzione del rischio di aritmia.

I farmaci d'elezione utilizzati in preparazione all'intervento sono gli inibitori degli α -recettori. La fenossibenzamina è un α -inibitore non specifico, non competitivo, irreversibile, a lunga durata d'azione. La dose iniziale di 10 mg/die può essere aumentata gradualmente fino a massimo 100 mg/die, somministrata in 2-3 dosi.

La fenossibenzamina può accompagnarsi ad effetti collaterali quali ipotensione ortostatica, tachicardia riflessa, astenia, congestione nasale, aneiacuazione. La doxazosina è un $\alpha 1$ -inibitore specifico, ma incompleto, competitivo, a durata d'azione più breve. La dose iniziale è di 2 mg/die, da aumentare gradualmente fino a max 12 mg/die (in 2-3 dosi). Pur potendo determinare ipotensione ortostatica, la doxazosina non causa tachicardia riflessa ed è gravata da minore incidenza di ipotensione post-chirurgica. Mancano trials clinici randomizzati che definiscano la migliore efficacia di uno dei due farmaci. Tra gli studi, mentre alcuni Autori sostengono l'equivalenza dei due principi attivi (12), altri evidenziano la migliore efficacia della fenossibenzamina (10). In caso di tachicardia o di inefficace controllo della pressione arteriosa in corso di α -inibitori, è possibile integrare la terapia con l'utilizzo di calcio-antagonisti, α/β -bloccanti o β -bloccanti. I calcio-antagonisti inibiscono il flusso di calcio transmembrana noradrenalina-mediato nel muscolo liscio, controllando ipertensione e tachiaritmie, e sono utili della prevenzione di spasmo coronarico. Gli α/β -antagonisti (labetalolo, carvedilolo) presentano un rapporto fisso di attività $\alpha:\beta$ -antagonistica di 1:7 (versus un rapporto ideale di 4:1). I β -bloccanti (propranololo, atenololo, metoprololo) sono utili nel controllo della tachicardia o di aritmie ipercinetiche. Vanno tuttavia somministrati solo dopo un adeguato α -blocco per evitare il rischio di crisi ipertensive.

La gestione dell'immediato post-operatorio è finalizzata al ripristino di un adeguato volume plasmatico dopo il crollo dell'azione adrenergica correlata alla secrezione tumorale. Il paziente va trattato con abbondante idratazione (4-5 litri durante le prime 24-48 ore), mentre la somministrazione di farmaci ipertensivanti, come la dopamina, non trova utilità a causa della saturazione recettoriale indotta dall'utilizzo degli inibitori nella fase pre-operatoria.

Bibliografia

1. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClennan BL. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *Am J Roentgenol* 1982; 139: 81- 85.
2. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Ita-

- lian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-644.
3. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 329-337.
 4. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045-1050.
 5. Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 198-208.
 6. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 258-261.
 7. Milsom SR, Espiner EA, Nicholls MG, Gwynne J, Perry EG. The blood pressure response to unilateral adrenalectomy in primary aldosteronism. *Q J Med* 1986; 61: 1141-1151.
 8. Plouin PF, Degoulet P, Tugayé A, Ducrocq MB, Ménard J. Screening for pheochromocytoma: in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with pheochromocytoma. *Nouv Presse Med* 1981; 10: 869-872.
 9. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427-1434.
 10. Hull CJ. Pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 1986; 58:1453-1468.
 11. Alderazi Y, Yeh MW, Robinson BG, Benn DE, Sywak MS, Leary DL, Delbridge LW, Sidhu SB. Pheochromocytoma: current concepts. *Med J Aust* 2005; 183: 201-204.
 12. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, van den Meiracker AH, van Eijck CH, Lange JF, de Herder WW, Kazemier G. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 678-685.
-