

Ipofisectomia transfenoidale nel cane



L'ipofisectomia transfenoidale rappresenta una terapia efficace per il trattamento degli adenomi ipofisari; tuttavia pochi centri veterinari propongono questa opzione terapeutica.

La tecnica chirurgica prevede un approccio transorale, transfenoidale con rimozione completa della ghiandola ipofisaria. In caso di macroadenomi il chirurgo mira ad asportare quanto più tessuto neoplastico possibile per migliorare e prolungare la vita del paziente.

La diagnostica per immagini avanzata è necessaria per ottenere una localizzazione precisa della fossa ipofisaria e informazioni dettagliate sulla forma, dimensioni ed estensione della neoplasia.

Nonostante le difficoltà gestionali del paziente, la percentuale di mortalità perioperatoria riportata risulta contenuta (da 8-16%) così come la percentuale di recidive. Quest'ultima aumenta in caso di macroadenomi. Lo scopo di questa review è di analizzare la tecnica chirurgica e la gestione del paziente nel periodo perioperatorio, evidenziando la necessità di una curva di apprendimento per l'esecuzione della chirurgia e la gestione perioperatoria da parte di più specialisti.



Sara Del Magno,
Med Vet



Luciano Pisoni*,
Med Vet, PhD

INTRODUZIONE

L'ipofisectomia transfenoidale è una tecnica chirurgica poco diffusa in ambito veterinario. Nell'uomo, invece, l'asportazione chirurgica della neoplasia ipofisaria, in corso di Malattia di Cushing, rappresenta il gold-standard e viene praticata solitamente per via endoscopica in centri specializzati^{1,2}.

Nel cane sono riportati in letteratura circa 300 casi di ipofisectomia, tuttavia pochi centri al mondo eseguono questa tecnica chirurgica routinariamente^{3,4,5,6,7}.

Nel cane le neoplasie ipofisarie sono piuttosto comuni a causa dell'elevata incidenza dei tumori ipofisari secernenti ormone adrenocorticotropo (ACTH) responsabili della sindrome di Cushing. Sono stati inoltre riportati casi di neoplasie ipofisarie secernenti altri ormoni ipofisari quali alfa-melanotropina (alfa-MSH) e ormone somatotropo (GH), la presenza di più tumori concomitanti, nonché neoplasie non ormono-secernenti⁸. La sintomatologia varia a seconda del tipo di ormone secreto, possono risultare quindi evidenti segni d'iper-

cortisolismo, di acromegalia, di deficienze ormonali o manifestazioni neurologiche. Queste ultime possono sovrapporsi alla sintomatologia da eccessiva o carente secrezione ormonale, oppure presentarsi singolarmente in seguito alla compressione sulle strutture cerebrali circostanti.

La maggior parte delle neoplasie ipofisarie è rappresentata da adenomi, che presentano quindi un comportamento benigno; tuttavia, nell'ambito degli adenomi la velocità di crescita tumorale risulta variabile. In letteratura sono inoltre stati descritti casi di adenomi definiti invasivi per la presenza di infiltrazione dei tessuti limitrofi⁹. Si parla di adenocarcinomi solo quando sono presenti concomitanti metastasi intracerebrali o a distanza¹⁰. Un altro criterio di classificazione per le neoplasie ipofisarie è dato dalle dimensioni. Nell'uomo le masse ipofisarie vengono distinte in micro e macroadenomi sulla base dell'altezza dell'ipofisi. Si considerano microadenomi le neoplasie che non determinano un aumento di volume dell'ipofisi, che normalmente

Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Alma Mater Studiorum, Ozzano dell'Emilia (BO)

Via Tolara di Sopra, 50, 40060 Ozzano dell'Emilia (BO)

* Corresponding Author (luciano.pisoni@unibo.it)

Ricevuto: 23/01/2015 - Accettato: 13/04/2015

ha un'altezza < 10 mm; al contrario, se l'altezza della ghiandola supera i 10 mm, vengono definiti macroadenomi. Nel cane il valore di cut-off per discriminare i micro dai macroadenomi non è universalmente accettato; ciò è in parte legato alle notevoli diversità morfologiche del cranio nelle varie razze. Kooistra e coll.¹¹ hanno proposto di suddividere le neoplasie ipofisarie in micro e in macroadenomi sulla base del rapporto tra l'altezza dell'ipofisi e l'area cerebrale, misurate entrambe nella stessa scansione trasversale TC in cui l'ipofisi presenta le maggiori dimensioni. Questo rapporto prende il nome di Pituitary/Brain (P/B) value e un valore di 0.31 è stato individuato quale "spartiacque" tra

Nel cane è necessario asportare completamente la ghiandola per ridurre le probabilità di lasciare porzioni di tessuto tumorale in situ.

i microadenomi (P/B value ≤ 0.31) ed i macroadenomi (P/B value > 0.31).

Le tecniche di diagnostica per immagini avanzata, quali la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica nucleare (RMN), permettono solitamente di confermare la diagnosi clinica e laboratoristica di ipercortisolismo ipofisi-dipendente o di acromegalia ed hanno un ruolo fondamentale per la pianificazione della terapia^{12,13,14}.

Nell'uomo la maggior parte delle neoplasie ipofisarie ACTH-secernenti è rappresentata da microadenomi. Questi tumori solitamente non metastatizzano e causano uno stato di ipercortisolismo conseguente all'ipersecrezione di ACTH. Il chirurgo umano mira ad eseguire una adenomectomia, cioè a rimuovere l'adenoma, lasciando in situ la restante parte dell'ipofisi¹⁵.

Nel cane si riscontrano all'incirca con la stessa incidenza micro e macroadenomi. È necessario asportare completamente la ghiandola per ridurre le probabilità di lasciare porzioni di tessuto tumorale con conseguente persistenza o rapida recidiva della patologia¹⁶.

ANATOMIA E FISIOLOGIA

L'ipofisi è una ghiandola posta ventralmente al diencefalo, all'interno della scatola cranica. È accolta in una "culla" presente nella superficie endocranica dell'osso sfenoide definita *fossa hypophysialis* (Fig. 1, 2), chiamata invece sella turcica nell'uomo. Questa è delimitata cranialmente dal *tuberculum sellae* (cranialmente al quale si trova il chiasma ottico), caudalmente dal *dorsum sellae* e lateralmente dai seni cavernosi, all'interno dei quali decorrono le arterie carotidi interne. Al di sopra dell'ipofisi si trova l'ipotalamo, mentre ventralmente l'osso sfenoide separa la ghiandola dal rinofaringe.

La posizione esatta della fossa, e di conseguenza della

ghiandola, varia da soggetto a soggetto, soprattutto a seconda della conformazione mesocefalica, dolicocefalica o brachicefalica del cane¹⁴.

La ghiandola ipofisaria è divisa in due porzioni: l'adenipofisi e la neuroipofisi. La prima funziona come ghiandola endocrina e secerne ormone adrenocorticotropo (ACTH), ormone tireostimolante (TSH), ormoni sessuali (LH e FSH), ormone somatotropo (GH), prolattina (PRL) e corticomelanotropine (ad esempio α -MSH). La neuroipofisi funziona invece come zona di stoccaggio per l'ossitocina e l'ormone antidiuretico (ADH), quest'ultimo viene prodotto dai nuclei supraottico e paraventricolare dell'ipotalamo. Questi ormoni giungono poi alla neuroipofisi mediante terminazioni assoniche, qui vengono accumulate e, in caso di necessità, queste sostanze vengono riversate nel circolo ematico. Le due porzioni della ghiandola presentano

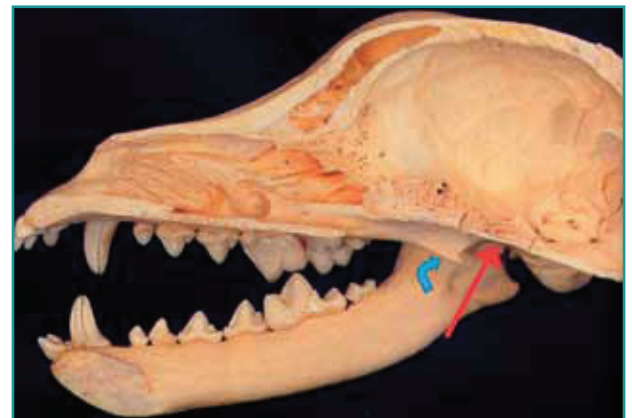


Figura 1 - Cranio di cane sezionato longitudinalmente, la freccia rossa indica l'osso sfenoide che forma la *fossa hypophysialis*. La freccia azzurra indica un processo amulare, utilizzato dal chirurgo per localizzare la posizione dell'ipofisi (Done SH, Goody PC, Evans SA, Stickland NC, *Color Atlas of Veterinary Anatomy. The dog and cat*, modificato).

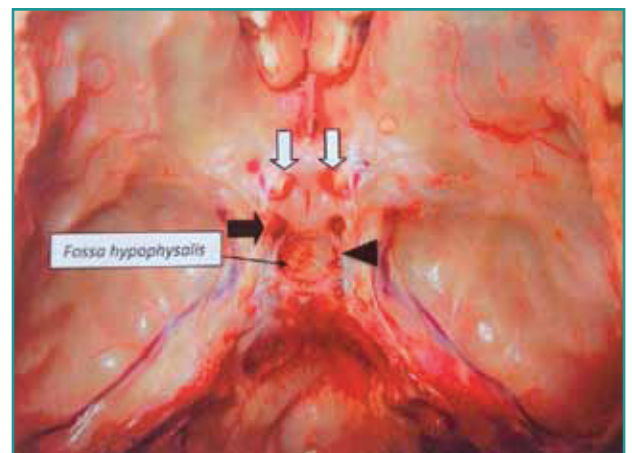


Figura 2 - Veduta dorsale della base del cranio in seguito ad asportazione dell'encefalo (è rimasta parte dei lobi olfattori). Nota i nervi ottici recisi (freccie bianche), uno dei due nervi oculomotorio reciso (freccia nera), il seno cavernoso (triangolo nero) e la fossa in cui è alloggiata l'ipofisi (*fossa hypophysialis*).

due tipi di vascolarizzazione: l'adenopofisi presenta una vascolarizzazione di tipo portale; mentre la neuroipofisi ha una vascolarizzazione arteriosa diretta.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Le tecniche di diagnostica per immagini avanzata quali la TC (Fig. 3) o la RMN (Fig. 4) sono indagini collaterali molto utili per pianificare la migliore strategia

terapeutica in ciascun soggetto e fondamentali ai fini chirurgici. È stato infatti dimostrato che a causa della variabilità morfologica nelle varie razze, la posizione dell'ipofisi rispetto alle prominenze ossee del cranio, quali ad esempio i processi amulari dell'osso pterigoideo, è variabile. È pertanto necessario valutare, in ogni singolo soggetto, il rapporto tra la ghiandola neoplastica, la sella turcica e i punti di repere chirurgici. Questi ultimi sono rappresentati dai processi amulari dell'osso pterigoideo e dalla conformazione della superficie ventrale del basisfenoide^{13,14} (Fig. 3). Oltre ai punti di repere, è fondamentale per il chirurgo conoscere le dimensioni della ghiandola, la superficie di questa, la possibile estensione al di sopra del *dorsum sellae* ed eventuali asimmetrie.

L'ipofisi è posta ventralmente al diencefalo, all'interno di una "culla" definita fossa hypophysialis. La posizione dell'ipofisi rispetto alle prominenze ossee del cranio è variabile a seconda della morfologia del cane.

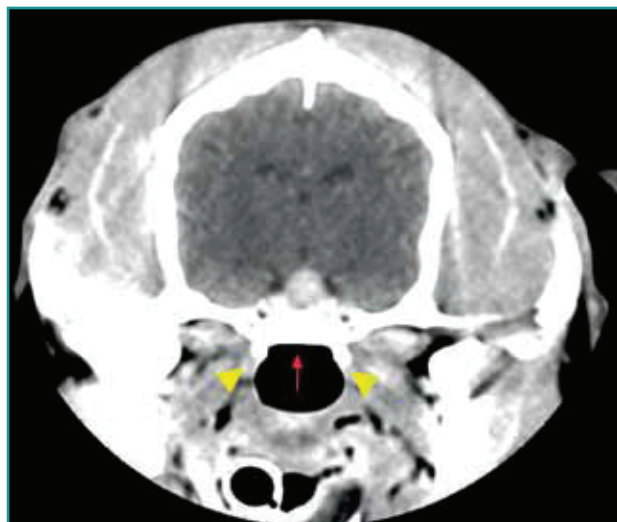


Figura 3 - Immagine di tomografia computerizzata in sezione trasversale del cranio di un cane, maschio, bassotto di 6 anni con sindrome di Cushing, dopo somministrazione di mezzo di contrasto. È evidente un adenoma ipofisario. I triangoli gialli indicano i processi amulari, poco pronunciati perché in questa posizione sono quasi terminati; la freccia rossa indica la superficie dello sfenoide che si presenta piatta in questo caso. Questi ultimi sono i punti di repere che il chirurgo utilizza per localizzare la posizione dell'ipofisi. (Per gentile concessione della Dott.ssa Federica Rossi)



Figura 4 - Risonanza magnetica del cranio di un cane, maschio, meticcio di 8 anni con sintomatologia neurologica. Sezione trasversale pesata in T1 dopo somministrazione di mezzo di contrasto, è evidente un macroadenoma ipofisario asimmetrico verso destra.

La TC dinamica con mezzo di contrasto permette inoltre di ipotizzare la posizione della neoplasia anche se di piccole dimensioni. La neuroipofisi infatti, grazie alla vascolarizzazione arteriosa diretta, presenta una presa di contrasto intensa e ben distinguibile in fase arteriosa. Questo enhancement della neuroipofisi viene chiamato *flush sign* e in una ipofisi normale si trova al centro della sella turcica. Neoplasie anche di piccole dimensioni possono deformare il *flush sign* e il più delle volte lo deviano. Neoplasie di maggiori dimensioni possono addirittura non renderlo visibile¹⁶. Per visualizzare queste alterazioni si utilizza un protocollo TC dinamico descritto da van der Vlugt-Meyer e coll.¹⁶ in cui, dopo aver eseguito una prima scansione senza mezzo di contrasto iodato per tutta la fossa ipofisaria, si sceglie l'immagine più caudale prima del *dorsum sellae* e si eseguono scansioni ogni secondo durante la somministrazione di mezzo di contrasto per 80 secondi. Con questa serie di scansioni viene visualizzata solitamente l'iniziale e intensa presa di contrasto della neuroipofisi (*flush sign*) e le eventuali distorsioni di questa; in un secondo momento il contrasto passa all'adenopofisi. In seguito viene somministrato un secondo bolo di mezzo di contrasto e vengono eseguite una serie di scansioni trasverse spaziali dal *tuberculum sellae* fino al *dorsum sellae*. Questo protocollo permette di supporre indirettamente la posizione dell'adenoma a seconda della posizione del *flush sign* e dà al chirurgo una visione completa della posizione della ghiandola rispetto ai punti di repere. Inoltre, alterazioni della presa di contrasto dell'adenopofisi possono suggerire la

presenza di aree cistiche o necrotiche all'interno della neoplasia.

La risonanza magnetica nucleare (RMN) è la metodica d'elezione in medicina umana per questo tipo di diagnostica, per la quale si utilizzano strumenti ad alto campo magnetico. La visualizzazione di microadenomi di piccole dimensioni (<2 mm) può comunque risultare problematica¹⁷. In veterinaria alcuni studi¹³ hanno valutato l'accuratezza della RMN nell'individuazione di tumori ipofisari di piccole dimensioni e ciò risulta dipendente dallo spessore delle sezioni e dal campo magnetico della macchina utilizzata. I risultati con macchine a basso campo magnetico risultano paragonabili a quelli ottenuti con la TC.

La TC fornisce migliori dettagli ossei al fine della localizzazione chirurgica, mentre la RMN presenta una migliore differenziazione e maggiori dettagli per quanto riguarda i tessuti molli ed in particolare il tessuto nervoso. La presenza di edema attorno alla neoplasia può essere individuata solo con la RMN.

Entrambe le metodiche di diagnostica per immagini avanzata possono essere utilizzate a seconda delle preferenze del chirurgo.

Ottenute le immagini TC o di RMN, è possibile pertanto pianificare l'intervento chirurgico.

INDICAZIONI CHIRURGICHE

L'ipofisectomia transfenoidale è una tecnica chirurgica indicata per la rimozione delle neoplasie ipofisarie o altri tipi di neoplasie nella regione della fossa ipofisaria. I tumori ipofisari che vengono sottoposti a questa chirurgia sono frequentemente macroadenomi secernenti ACTH, i microadenomi vengono invece solitamente trattati con degli inibitori della sintesi del cortisolo, ad esempio il trilostano, che risultano piuttosto efficaci nel controllo della sintomatologia clinica indotta dall'ipercortisolismo ipofisi-dipendente. Talvolta i macroadenomi ACTH-secernenti possono raggiungere dimensioni tali da determinare una sintomatologia neurologica concomitante⁸ (Video 1).



Video 1 - <http://cms.scivac.it/it/v/11327/1>
Cane, Coton de Tulear, maschio di anni 9 affetto da ipercortisolismo ipofisi dipendente. Si noti l'andatura compulsiva del soggetto e la rarefazione del pelo caratteristica della Sindrome di Cushing. La tomografia computerizzata ha messo in evidenza un macroadenoma ipofisario di notevoli dimensioni in grado di spiegare la sintomatologia compulsiva.

Alcuni tumori ipofisari risultano inattivi da un punto di vista ormonale, ma se raggiungono dimensioni importanti da determinare compressione sulla restante porzione di ghiandola possono provocare ipopituitarismo,

oppure solo una sintomatologia neurologica⁸.

Nel cane il tumore GH-secernente è molto raro, mentre nel gatto è la neoplasia ipofisaria più comune; e pertanto gli adenomi ipofisari GH secernenti rappresentano la principale indicazione per questa chirurgia nel gatto^{8,18}.

La via di accesso chirurgica, secondo la tecnica descritta da Meij nel 1997, è trans-orale, trans-sfenoidale.

PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

Nel caso in cui il cane stia assumendo del trilostano come trattamento medico per la malattia di Cushing questo deve venire sospeso circa 2 giorni prima dell'intervento. Solitamente si esegue un pannello di esami emato-biochimici, esami delle urine (esame chimico-fisico e batteriologico) e test endocrinologici prima della chirurgia per individuare eventuali alterazioni da trattare prima dell'intervento chirurgico. Al fine della chirurgia vengono eseguite anche radiografie del torace ed una valutazione cardiologica (Tab. 1).

Protocollo diagnostico pre-operatorio
Esame emocromocitometrico, biochimico, coagulativo completo
Esame chimico-fisico delle urine ed esame batteriologico delle urine
Esame radiografico del torace
Ecografia addominale
Esame elettrocardiografico ed ecocardiografico in caso di sospette alterazioni cardiache
Misurazione della pressione arteriosa non invasiva
Prelievo per misurazione di ACTH endogeno prima della chirurgia
Tomografia computerizzata o risonanza magnetica nucleare

Tabella 1 Protocollo utilizzato prima della chirurgia per valutare i pazienti da sottoporre ad ipofisectomia.

La chirurgia può iniziare solo dopo aver corretto eventuali squilibri elettrolitici e questi ultimi vanno monitorati durante tutta la procedura chirurgica e nel periodo post-operatorio. Nell'immediato periodo post-operatorio è infatti frequente riscontrare una tendenza all'ipernatremia a causa della rimozione della neuroipofisi (sede di stoccaggio dell'ADH), pertanto per prevenirla è importante evitare la disidratazione. Solitamente nel periodo perioperatorio si utilizzano fluidi poveri di sodio, quali soluzioni di NaCl allo 0,45% e glucosata al 2,5% supplementate con 10 mEq di KCl/500 ml. Al fine di eseguire prelievi ematici in maniera agevole durante l'intervento chirurgico e in tutto il periodo

post-operatorio, risulta utile posizionare subito dopo l'induzione dell'anestesia generale un catetere venoso centrale, il quale permette anche il monitoraggio della pressione venosa centrale. La pressione arteriosa viene invece monitorata (con metodo invasivo) mediante un catetere arterioso posizionato nell'arteria metatarsale, e l'output urinario viene monitorato, previa applicazione di un catetere urinario, sia durante la chirurgia che nel post-operatorio.

ANESTESIA

L'ipofisectomia è una chirurgia endocranica. I protocolli anestesiológicos descritti in letteratura mirano a mantenere una normale omeostasi dell'organismo^{14,19}. La sedazione solitamente prevede l'utilizzo di un oppioide, ad esempio il metadone, che può essere eventualmente associato ad una benzodiazepina, quale il midazolam. Tuttavia tale protocollo può subire variazioni a seconda delle necessità. L'induzione viene fatta con propofol ad effetto, il paziente viene intubato per via oro-tracheale e l'anestesia mantenuta con isoflurano o sevoflurano o propofol in infusione continua. L'analgesia è solitamente ottenuta con una infusione continua di fentanyl a dosaggi variabili. È bene ventilare il paziente mantenendo la CO₂ espirata tra i 30 e i 35 mmHg, inducendo quindi una lieve ipocapnia e favorire una lieve vasocostrizione. Fenomeni di ipercapnia vanno evitati, poiché potrebbero aumentare il sanguinamento nel campo operatorio²⁰.

La profilassi antibiotica viene effettuata con un antibiotico ad ampio spettro quale amoxicillina e acido clavulanico o ampicillina e sulbactam (20 mg/kg EV). L'antibiotico viene somministrato per via endovenosa subito dopo l'induzione dell'anestesia.

CHIRURGIA

La via di accesso chirurgica, secondo la tecnica descritta da Meij¹⁴, è trans-orale, trans-sfenoidale.

Il paziente viene posizionato in decubito sternale, la testa sollevata e la mascella agganciata ad una barra di supporto orizzontale, subito dietro i canini, la mandibola viene tenuta aperta mediante l'utilizzo di bende orlate ancorate al tavolo operatorio (Fig. 5). Questa posizione permette un buon flusso di sangue all'interno delle vene giugulari e facilita l'asportazione della ghiandola per gravità. È importante posizionare dei sostegni morbidi sotto il collo per evitare eventuali contratture a carico della muscolatura cervicale. La testa deve essere immobilizzata, la disinfezione della cavità orale viene solitamente eseguita con iodio povidone diluito al 10%.

Viene quindi effettuata l'incisione a tutto spessore del palato molle in senso longitudinale sulla linea mediana, raggiungendo così l'osso sfenoide, il quale è ricoperto

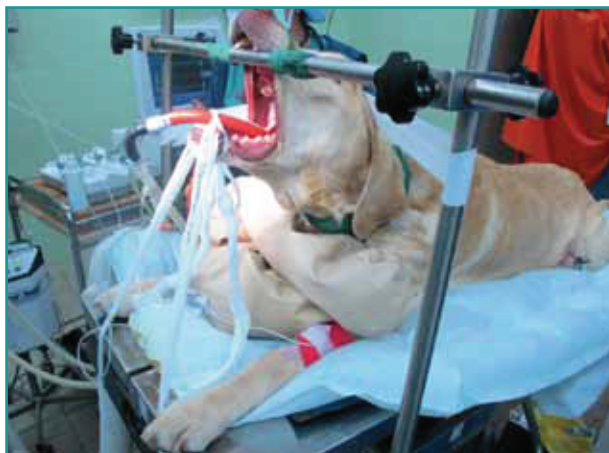


Figura 5 - Cane, maschio, Labrador, con sintomatologia endocrina conseguente a panipopituitarismo. Posizionamento del cane in decubito sternale con la testa sollevata e la bocca aperta. La mascella viene ancorata su una barra tramite i canini, la mandibola viene posizionata mediante l'utilizzo di bende orlate. Il cranio è assicurato mediante cerotto ai supporti laterali montati sul tavolo per garantire l'immobilità della testa dell'animale. Il collo è supportato da un cuscino morbido. Il tavolo è inclinato di circa 30 gradi.

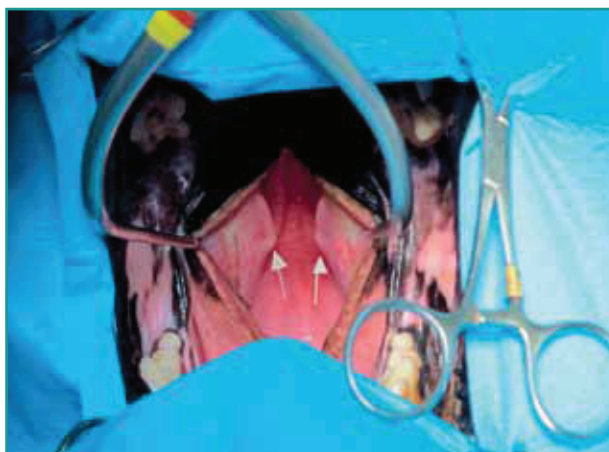


Figura 6 - Cane maschio, meticcio, di 9 anni con sintomatologia neurologica, immagine intraoperatoria. Dopo l'incisione a tutto spessore del palato molle, questo viene divaricato con un divaricatore di Gelpi, si accede così al naso faringe e risulta evidente il mucoperiosto che ricopre l'osso sfenoide. Ai lati sono ben visibili i processi amulari (frecce bianche).

dal muco-periostio. Quest'ultimo viene inciso e scollato per scoprire l'osso sottostante. A questo punto, confrontando le immagini TC con l'anatomia del soggetto, si localizza la posizione dell'ipofisi rispetto ai processi amulari pterigoidei e alla conformazione della superficie ventrale dell'osso sfenoide (Fig. 3, 6). Quest'ultimo infatti presenta frequentemente un rilievo/solco che si modifica in senso cranio-caudale. Una volta individuata la zona corrispondente all'ipofisi, l'osso viene fresato fino a giungere alla sella turcica. Mamelak e coll.⁵ hanno proposto recentemente una modifica al protocollo proposto da Meij per identificare con maggior precisione il sito di entrata e per esporre in modo più ampio possibile la fossa ipofisaria. Vengono infatti eseguiti due fori con

Lateralmente all'ipofisi decorrono i seni cavernosi, al cui interno si trovano le arterie carotidi comuni. L'emorragia è la complicazione più frequente in sede intraoperatoria.

una fresa dal diametro di 2 mm e viene eseguita una scansione CT prima di procedere alla completa apertura e all'asportazione della neoplasia. In base alla posizione dei fori rispetto alla fossa, il chirurgo amplia l'apertura nello sfenoide. Una volta raggiunta la fossa ipofisaria, viene quindi incisa la dura madre che riveste la ghiandola ventralmente. A questo punto viene effettuata l'asportazione dell'ipofisi: il debulking avviene rimuovendo la ghiandola per frammenti soprattutto nel caso di macroadenomi, utilizzando uncini atraumatici, uncini ad anello ed aspiratore^{5,14,21} (Fig.7).

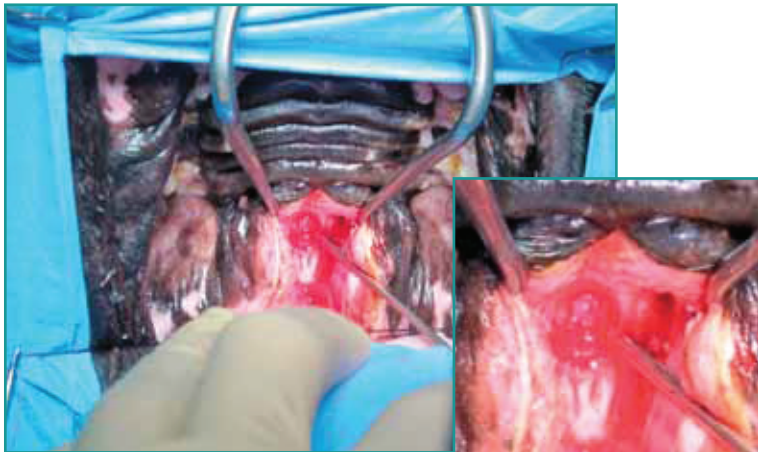


Figura 7 - Cane, boxer, maschio, 6 anni, con sindrome di Cushing. Immagine intraoperatoria, notare il palato molle che è stato inciso in posizione mediana, viene tenuto represso da un divaricatore di Gelpi. Il beccuccio metallico dell'aspiratore è in direzione del foro eseguito nell'osso sfenoide in corrispondenza della ghiandola ipofisaria, che è il tessuto rosato che protrude dal foro.

L'aspiratore può essere un classico aspiratore chirurgico, che va utilizzato solamente per aspirare il sangue o eventualmente il liquor o i frammenti di tessuto già separati mediante uncini¹⁴. Molta attenzione va posta nell'evitare di utilizzare questo tipo di aspiratore sul tessuto nervoso. L'utilizzo di un aspiratore ultrasonico è stato utilizzato da Axlund e coll.²¹ per la rimozione dell'ipofisi in cani sani. In caso di macroadenomi di notevoli dimensioni l'asportazione completa della neoplasia risulta difficile; a tal proposito è stato suggerito di iniziare rimuovendo la porzione centrale del tumore, che spesso presenta una consistenza geliforme, per poi muoversi alla periferia verso la capsula che presenta una consistenza maggiore. Inoltre le parti più difficili da rimuovere risultano essere quelle laterali e quella cra-

niale al *tuberculum sellae*. Quindi deve essere posta particolare attenzione durante l'apertura dell'osso sfenoide per esporre al meglio queste porzioni⁵. È importante eseguire delle trazioni delicate per prevenire danni all'ipotalamo e ad altre strutture circostanti. La neuroipofisi, che si trova solitamente nella porzione più caudale della sella, è bene che venga lasciata come ultima parte da asportare, in quanto presentando una vascolarizzazione arteriosa diretta, potrebbe determinare un sanguinamento maggiore. Per fermare il sanguinamento è a volte possibile cauterizzare l'arteria ipofisaria caudale mediante elettrobisturi bipolare, nel caso in cui sia ben visibile. Una volta terminata l'asportazione dell'ipofisi, solitamente si visualizza dorsalmente l'ingresso del terzo ventricolo e la base dell'ipotalamo, normalmente a superficie biancastra e liscia. In questa fase può verificarsi la fuoriuscita di liquor.

La fossa ipofisaria viene poi lavata per facilitare la fuoriuscita di eventuali frammenti di tessuto, ed al suo interno viene applicata una piccola sfera di gelatina emostatica per ridurre possibili piccoli sanguinamenti. L'apertura ossea viene chiusa con cera da ossa (Fig. 8) ed il muco-

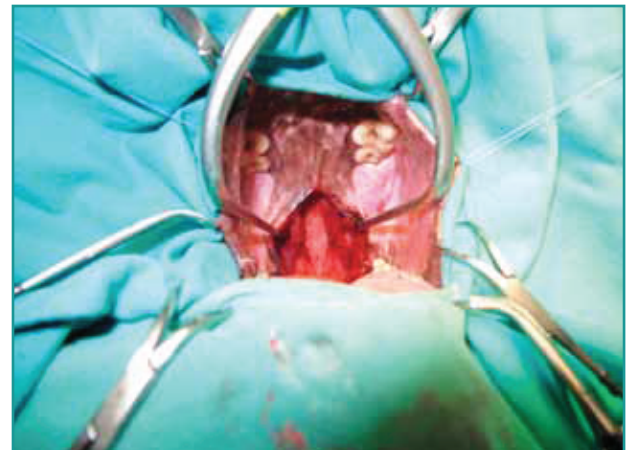


Figura 8 - Cane, femmina, 8 anni, galgo spagnolo, visione intraoperatoria dopo la chiusura dello sfenoide con cera per ossa.



Figura 9 - Cane, femmina, 8 anni, galgo spagnolo, visione intraoperatoria dopo la ricostruzione del palato molle.

periostio viene ricostruito per quanto possibile, al fine di mantenere in sede la cera. Il palato molle viene quindi suturato in due strati, uno sulla mucosa verso il nasofaringe con una sutura continua e l'altro sulla mucosa dell'oro-faringe con punti semplici staccati¹⁴ (Fig. 9).

Vista la particolarità dell'approccio, per eseguire questa tecnica chirurgica è bene utilizzare una magnificazione e una luce frontale. Mamelak e coll.⁵ hanno proposto l'utilizzo di un video telescopio per migliorare l'ingrandimento e l'illuminazione del campo operatorio con un ingombro minimo per il chirurgo.

Axlund e coll.²¹ hanno proposto un approccio alternativo a quello trans-orale: l'approccio ventrale paramediano, descritto in via sperimentale su cani sani. Questo approccio prevede un decubito dorsale del cane che non facilita la rimozione della ghiandola ipofisaria, che deve essere eseguita con un aspiratore ultrasonico. Inoltre l'approccio chirurgico, nonostante sia più pulito, perché al di fuori della cavità orale, risulta più laborioso. Questa tecnica non apporta importanti migliorie nella visualizzazione dell'ipofisi.

Ai lati dell'ipofisi decorrono i seni cavernosi, al cui interno si trovano le arterie carotidi comuni. È necessario evitare di ledere queste strutture poiché l'eventuale emorragia potrebbe impedire di continuare l'intervento chirurgico o mettere a rischio la vita dell'animale. A volte le neoplasie aderiscono e invadono questi vasi; in questo caso queste porzioni di neoplasia vengono lasciate in situ, nonostante possano facilitare la persistenza o una recidiva dell'ipercortisolismo.

Le complicazioni intraoperatorie più frequenti sono rappresentate dall'emorragia dei seni cavernosi, meno frequentemente del circolo cerebrale e dell'ipotalamo¹⁹.

PERIODO POSTOPERATORIO

La gestione in terapia intensiva nel periodo post-operatorio è di fondamentale importanza per la buona riuscita dell'intervento.

Gli elettroliti, in particolare il sodio e il potassio e l'output urinario, vanno monitorati attentamente anche dopo il risveglio dall'anestesia. Solitamente i cani sottoposti ad ipofisectomia hanno la tendenza ad essere poliurici e a sviluppare ipernatremia per il diabete insipido centrale indotto dalla rimozione della neuroipofisi. Il diabete insipido centrale e l'ipernatremia rappresentano due delle complicazioni più frequentemente osservate in seguito alla rimozione della ghiandola ipofisaria²². È quindi fondamentale adeguare l'input dei fluidi all'output,

mettere a disposizione dell'animale acqua da bere appena possibile e somministrare desmopressina^{19,22}. Quest'ultima viene infatti instillata sotto forma di gocce nel sacco congiuntivale al termine della chirurgia. In caso di marcata ipernatremia, oltre a mantenere un adeguato input di fluidi, è necessario eseguire una correzione delle concentrazioni ematiche di sodio utilizzando fluidi ipotonici che apportano acqua libera. Può essere necessario inoltre incrementare la somministrazione di desmopressina, la cui azione può essere ridotta nei cani con PDH per la resistenza indotta a livello renale dai corticosteroidi in eccesso.

La glicemia nel periodo post-operatorio deve essere monitorata sia perché i fluidi somministrati sono supplementati con soluzione glucosata, sia poiché lo stato di ipercortisolismo cronico può aver determinato insulino-resistenza.

La temperatura può subire fluttuazioni anche considerevoli nel periodo post-operatorio e va monitorata attentamente. Ipertermia si è verificata in un caso riportato in letteratura¹⁹, e in due casi nell'esperienza di chi scrive, dopo ipofisectomia transfenoidale e in 4 cani dopo la rimozione di tumori diencefalici²³. In quei casi risulta fondamentale raffreddare attivamente il paziente per evitare sbalzi di temperatura eccessivi che possono avere un esito fatale per il paziente. Durante la chirurgia è possibile che si verifichi un danno ipotalamico ai centri della termoregolazione per irritazione diretta, questa complicazione sembra presentarsi più frequentemente in caso di tumori di grandi dimensioni che possono portare il chirurgo a lavorare piuttosto dorsalmente, per edema conseguente alla rimozione della neoplasia o per sanguinamenti. Solitamente lo stato infiammatorio o l'irritazione dei centri ipotalamici che regolano la temperatura corporea sono transitori⁷, tuttavia devono essere gestiti in maniera accurata.

La pressione arteriosa non invasiva viene monitorata per verificare ed evitare eccessivi sbalzi pressori; la pressione venosa centrale risulta particolarmente utile per individuare eventuali sovraccarichi di fluidi. Le frequenze cardiaca e respiratoria devono rimanere nei range di normalità. Vengono solitamente eseguiti monitoraggi giornalieri dello stato neurologico del paziente per valutare la comparsa di eventuali complicazioni, quali emorragie, aumento della pressione intracranica, o altre alterazioni a carico del sistema nervoso centrale. Nei primi giorni post-operatori possono verificarsi alterazioni dei riflessi

pupillari, che spesso si risolvono nell'arco di qualche giorno.

Nel periodo post-operatorio è bene utilizzare protocolli terapeutici chiari e definiti. La te-

La supplementazione ormonale con tiroxina e cortisone acetato deve essere continuata a vita.

rapia post-operatoria è riassunta nelle tabelle 2 e 3. La terapia antibiotica viene continuata per 10 giorni dopo la chirurgia poiché l'approccio transorale

Terapia immediato periodo post-operatorio	
ANTIBIOTICO Ampicillina e sulbactam	20 mg/kg q8h per 15 giorni
ANALGESIA Metadone Buprenorfina Tramadol	0.1-0.2 mg/kg q4h per 1-2 giorni 15 µg/kg q6 h per 2 giorni 2 mg/kg q8 h per 7 giorni
FLUIDOTERAPIA NaCl 0.45% + 2.5% glucosata + 20 mmol/l KCl	Durante chirurgia 10 ml/kg/h Poi velocità di infusione viene modificata in base all'output urinario
SUPPLEMENTAZIONE ORMONALE Idrocortisone Poi cortisone acetato Desmopressina Tiroxina	1 mg/kg q6h A scalare fino 0.25 mg/kg q12 h 1 goccia (circa 5 µg) nel sacco congiuntivale q8h 15 µg/kg q12 h
TERAPIA ANTICOAGULANTE Eparina calcica	150 UI/kg q8h

Tabella 2 Terapie necessarie nel primo periodo post-operatorio.

Terapia di mantenimento	
SUPPLEMENTAZIONE ORMONALE Cortisone acetato Levotiroxina Desmopressina	1 mg/kg q12h, a scalare in 4 settimane 0.25-0.5 mg/kg q12h a vita. 15 µg/kg q12h a vita. 1 goccia (circa 5 µg) nel sac- co congiuntivale q8h per 2-3 settimane, in alcuni soggetti a vita.
ANTIBIOTICO Amoxicillina e acido clavulanico	12.5 mg/kg q12h per 2 settimane
ANALGESIA Buprenorfina Tramadol	15 µg/kg q6-8 h per 2-3 giorni 2 mg/kg q8h per 5-7 giorni
FLUIDOTERAPIA Il tipo varia a seconda delle alterazioni elettrolitiche	La quantità di fluidi varia in base all'output urinario del paziente, del peso del paziente e a quanta acqua assume il paziente per via orale

Tabella 3 Terapie di mantenimento e da continuare a vita dopo l'intervento d'ipofisectomia.

esponde il sito chirurgico a possibile contaminazione batterica, nonostante la disinfezione pre-operatoria con iodio povidone diluito. Inoltre il rinofaringe a cui si accede dopo l'incisione del palato molle non viene disinfettato. Nonostante ciò, le infezioni del sito chirurgico non appaiono tra le complicazioni riportate in letteratura. Sono invece riportate rini-

ti, per possibile infiammazione e/o infezione locale trattate con il prolungamento della terapia antibiotica.

La supplementazione ormonale con tiroxina e cortisone acetato deve essere continuata a vita. Il proprietario deve sapere che è assolutamente necessario che il cane riceva sempre la dose giornaliera di corticosteroidi; qualora non risulti possibile la somministrazione di corticosteroidi per via orale, la somministrazione deve essere eseguita per via sottocutanea o intravenosa. Il cortisone acetato viene inizialmente somministrato ad un dosaggio di 1 mg/kg BID per OS; la dose viene poi ridotta gradualmente nell'arco di 4 settimane ad un dosaggio di mantenimento di 0,25 mg/kg BID, che verrà continuato a vita. Al contrario, la somministrazione di tiroxina può essere sospesa per brevi periodi senza problemi. È importante, per la qualità della vita del soggetto, misurare il T4 per modulare l'integrazione con tiroxina. Quest'ultima infatti viene somministrata inizialmente con un dosaggio minimo di 15 µg/kg BID, la quale successivamente può risultare non sufficiente^{14,19}.

La desmopressina deve essere somministrata per almeno due settimane dopo la chirurgia per sopperire al deficit, spesso temporaneo, di vasopressina indotto con l'asportazione della neuroipofisi. Dopo 15 giorni buona parte dei soggetti (circa il 57% dei casi) non necessita più di supplementazione: è probabile infatti che si crei un circolo collaterale che permette ai nuclei ipotalamici di immettere direttamente in circolo ADH²². In taluni soggetti la desmopressina per via oculo-congiuntivale non ha una buona efficacia; in questi casi devono essere utilizzate altre vie di somministrazione quali la via sottocutanea e la via orale.

Le complicazioni riportate nel periodo post-operatorio sono rappresentate da possibili danni neurologici conseguenti a emorragie, ematomi o necrosi del tessuto nervoso (Video 2). Tali complicazioni sono, per lo più, reversibili. Inoltre si possono verificare ipernatremia, iponatremia (meno frequentemente) ipertermia, cheratocongiuntivite secca, esoftalmo, edema sublinguale, polmonite ab ingestis, chetoacidosi, insufficienza renale acuta, edema cerebrale e morte di natura non accertata^{5,19,24}. Risvegli lenti e sonnolenza nel periodo post-operatorio sono stati descritti in caso di macroadenomi, con incapacità ad alimentarsi e a deambula-



Video 2 - <http://cms.scivac.it/it/v/11327/2>
Primo giorno post-operatorio: cane, Labrador, maschio di 4 anni affetto da ipercortisolismo ipofisi dipendente e ipovisione. Il cane presentava un macroadenoma di grandi dimensioni (P/B value 0,9). Si noti la difficoltà nella deambulazione e il blefarospasmo.

re⁵. Alterazioni della capacità visiva e deficit dei riflessi pupillari sono solitamente transitori e si risolvono nel giro di qualche giorno⁵. La cheratocongiuntivite secca è riportata piuttosto frequentemente nel periodo post-operatorio. La causa sembra essere una neuoprassia diretta (traumatica) o indiretta (ischemica) ai nervi petrosi maggiori. Altra causa potrebbe essere la posizione a bocca aperta durante la chirurgia, che potrebbe determinare un danno da compressione da parte del processo coronoideo mandibolare sul ganglio pterigopalatino. Si è visto che riducendo il grado di apertura del cavo orale in chirurgia, l'incidenza di cheratocongiuntivite secca sembra essere inferiore²².

Esoftalmo è stato riscontrato con una bassa frequenza nel periodo post-operatorio, in un caso questa condizione si è associata ad un distacco retinico, e in un altro caso a miosite cronica dei muscoli masticatori. L'esoftalmo si risolve in una-due settimane dalla chirurgia, mentre le altre condizioni negli specifici casi sono regredite nel giro di qualche mese¹⁹.

Il tasso di mortalità intraoperatoria e perioperatoria riportata varia da 8 a 19% a seconda della letteratura.

Edema sublinguale è stato riportato in un caso¹⁹. Tutte queste ultime complicazioni sono state attribuite alla posizione a bocca aperta a cui il cane viene forzato durante la chirurgia. Quindi, al fine di evitare queste condizioni, è consigliabile rilasciare la mandibola ogni 30 minuti durante la chirurgia e/o aprire meno la bocca. Secondo l'esperienza di chi scrive, episodi di trombosi possono costituire un'importante complicazione nel periodo post-operatorio di questi pazienti. In particolare questa complicazione è stata osservata nel periodo post-operatorio in cani di grandi dimensioni, con tendenza al decubito. In un soggetto si è verificata una trombosi a carico della vena splenica, mentre in un altro cane si è osservata trombosi a carico della vena giugulare nella quale era presente il catetere centrale, e si è esteso fino alla vena cava craniale. Entrambi questi pazienti hanno presentato nel periodo post-operatorio uno stato del sensorio stuporoso e sono stati soppressi per assenza di miglioramento dopo circa 15 giorni dall'intervento chirurgico. Questa condizione potrebbe essere stata favorita dagli elevati dosaggi di corticosteroidi somministrati. Al fine di prevenire queste complicazioni si è introdotta una terapia anticoagulante profilattica con eparina calcica 150 UI/kg ogni 8 ore. Al momento, al meglio della nostra conoscenza, non sono disponibili studi in questi pazienti.

Il tasso di mortalità intraoperatoria e perioperatoria riportato in letteratura varia da 8 a 19%^{4,5}. Per i soggetti

che superano il periodo post-operatorio la sopravvivenza riportata a 1, 2, 3, 4 anni è rispettivamente del 86%, 83%, 80% e 79%. Secondo Hanson e coll.⁴, il periodo libero da malattia a lungo termine è del 90% a 1 anno, del 77% a due anni, del 72% a 3 anni e del 68% a 4 anni. Nello studio condotto da Mamelak e coll.⁵ il follow up risulta più breve, ma la remissione nei pazienti sopravvissuti al periodo post-operatorio è del 100% a 3 mesi e del 95% a 1 anno.

FATTORI PROGNOSTICI

Per monitorare eventuali recidive si misura il rapporto tra cortisolo e creatinina urinario (UCCR) 6-10 settimane dopo la chirurgia⁴. Considerata la supplementazione di corticosteroidi nei pazienti dopo ipofisectomia, i prelievi per misurare UCCR vengono eseguiti dopo una sospensione di almeno 12 ore di idrocortisone o cortisone acetato. Dopo la chirurgia i valori di UCCR si riducono drasticamente, ma valori di UCCR nel range inferiore di normalità ($< 5 \times 10^{-6}$) sembrano garantire una prognosi migliore in termini di recidive, rispetto a valori di UCCR nel range superiore di normalità ($5-10 \times 10^{-6}$). Valori non rilevabili di UCCR non garantiscono tuttavia una remissione duratura dell'ipercortisolismo.

Anche alte concentrazioni plasmatiche di pro-opiomelanocortina sono state correlate ad una maggior frequenza di recidiva sia nel cane sia nell'uomo. La motivazione sembra essere dovuta alla maggiore aggressività del tumore e all'origine della neoplasia dalla *pars intermedia* dell'ipofisi. Allo stesso modo, anche elevate concentrazioni preoperatorie di cortisolo escretato a livello urinario (UCCR) sono state correlate ad una maggior percentuale di recidive nel cane e nell'uomo. L'età avanzata dei soggetti, le grandi dimensioni della neoplasia ipofisaria nonché le elevate concentrazioni di ACTH plasmatico, misurate prima della chirurgia, sono state correlate ad un maggior rischio di morte e ad un minor tempo di sopravvivenza nel periodo post-operatorio⁴.

Altro fattore prognostico per quanto riguarda le recidive è lo spessore dell'osso sfenoide, in quanto maggiore è lo spessore, più difficile è la visualizzazione diretta del campo operatorio da parte del chirurgo⁴. Di conseguenza aumenta la possibilità di lasciare piccoli gruppi di cellule o frammenti del tumore in situ.

In caso di macroadenomi che determinano una sintomatologia neurologica le uniche opzioni terapeutiche sono la chirurgia o la radioterapia. Una buona opzione potrebbe essere l'esecuzione dell'ipofisectomia associata a protocolli radioterapici.

DISCUSSIONE

L'ipofisectomia risulta curativa qualora il chirurgo riesca ad asportare completamente la neoplasia. Questa condizione si verifica solitamente in caso di microadenomi ed in caso di macroadenomi non eccessivamente grandi. La chirurgia ha invece la funzione di ridurre le dimensioni del tumore quando questo è particolarmente grande anche se, a volte, risulta impossibile asportarlo completamente. In questi casi il fine è quello di ridurre velocemente l'effetto compressivo della massa e, qualora sia possibile, ottenere anche la remissione dello stato di ipercortisolismo. In caso di neoplasie di notevoli dimensioni è possibile osservare la persistenza dell'ipercortisolismo e rapide recidive. Infatti, le notevoli dimensioni delle neoplasie ipofisarie sono state individuate come fattori prognostici negativi per quanto riguarda le recidive dell'ipercortisolismo⁴. Come già in parte ribadito, lo scopo della chirurgia in questi casi è ridurre l'effetto massa esercitato dal tumore e dare al paziente un'aspettativa di vita maggiore, così come una migliore qualità di vita.

Recentemente, grazie all'utilizzo del trilostano, la tendenza è quella di sottoporre ad ipofisectomia solo i cani affetti da macroadenomi, o cani in cui la terapia medica non sia completamente efficace. Tuttavia i migliori risultati sono stati ottenuti in caso di asportazione di microadenomi, poiché per il chirurgo risulta più semplice la rimozione completa della neoplasia⁴ (Video 3).



Video 3 - <http://cms.scivac.it/it/v/11327/3>
Primo giorno post-operatorio: cane, Bassotto, maschio di 7 anni affetto da ipercortisolismo ipofisi dipendente. Il cane presentava un macroadenoma (P/B value 0,48), che non causava sintomatologia neurologica. Si noti la normale andatura del cane, che non mostrava alterazioni neurologiche.

In particolare in caso di macroadenomi che determinano una sintomatologia neurologica le uniche opzioni terapeutiche sono la chirurgia o la radioterapia. Una buona opzione potrebbe essere l'esecuzione dell'ipofisectomia, associata a protocolli radioterapici che mirino a ridurre, a ritardare o a prevenire le recidive. Al momento non sono presenti studi sulla combinazione di queste due strategie terapeutiche.

La radioterapia di per sé è una valida alternativa alla chirurgia, tuttavia presenta possibili effetti collaterali minori, tra cui eritema nel sito irradiato, faringite e otite; altri effetti collaterali maggiori (rari) possono essere danno ai tessuti cerebrali circostanti l'ipofisi, solitamente responsive ai corticosteroidi, necrosi dei tessuti, fibrosi dei tessuti circostanti e lo sviluppo di

altre neoplasie²⁵. Inoltre la terapia radiante richiede più sedute e di conseguenza più anestesi. Per ottenere una diminuzione delle dimensioni della neoplasia sono necessari periodi prolungati di trattamento e spesso lo stato di ipercortisolismo permane. È quindi necessario associare una terapia medica, quale ad esempio il trilostano, per regolare la produzione di cortisolo. Inoltre, la radioterapia ha fornito risultati peggiori in caso di sintomatologia neurologica grave a causa del tempo necessario per la diminuzione dell'effetto massa²⁵.

Kent e coll.²⁵, in uno studio su 19 cani con neoplasie ipofisarie trattati con radioterapia, hanno riportato una sopravvivenza mediana di 1405 giorni. In particolare è stata osservata una sopravvivenza pari al 93% dopo 1 anno, al 87% dopo 2 anni e al 55% dopo il terzo anno dal trattamento. Invece, in un lavoro presentato da Hanson e coll.²² condotto su 150 cani affetti da ipercortisolismo ipofisi-dipendente e sottoposti ad ipofisectomia transfenoidale, viene riportata una sopravvivenza pari al 83,5% dopo 1 anno, al 76,1% dopo 2 anni, al 71,5% dopo 3 anni e al 67,8% dopo 4 anni dall'intervento. Sempre nello stesso studio di Hanson e coll.²² il periodo libero da malattia risulta essere pari al 87,9% dopo 1 anno, al 74,9% dopo 2 anni, al 66,3% dopo 3 anni e al 58,5% dopo 4 anni dall'intervento chirurgico. Ad una prima valutazione i dati forniti da Kent riguardo al trattamento radioterapico potrebbero risultare migliori rispetto al trattamento chirurgico. Tuttavia se si confrontano il numero di casi trattati (19 radioterapia vs 150 ipofisectomia transfenoidale) i dati riguardanti la sopravvivenza e il periodo libero da malattia riportati da Hanson risultano essere più consistenti e quindi possono incoraggiare il trattamento chirurgico d'ipofisectomia transfenoidale. Mentre maggiori studi sono necessari per poter affermare con maggior forza che la radioterapia può dare risultati paragonabili e/o migliori rispetto alla chirurgia.

Sulla scia della medicina umana^{1,2}, sono stati fatti dei tentativi di eseguire anche nel cane l'intervento d'ipofisectomia per via endoscopica, tuttavia vista la diversità anatomica tra uomo e cane, l'approccio endoscopico non sembra, al momento, apportare migliorie durante l'intervento. L'approccio endoscopio-assistito può invece risultare utile alla fine della chirurgia per verificare la completa asportazione della massa. È così possibile visualizzare piccole porzioni di tessuto neoplastico rimaste in situ e migliorare quindi la prognosi in termini di recidive. Questa opzione è già stata suggerita da Hanson e coll.⁴ ed utilizzata per altri tumori intracranici asportati con altri approcci chirurgici²⁶.

Recentemente è stata proposta una tecnica video-assistita con buoni risultati⁵; la mortalità nei primi cani sottoposti ad intervento chirurgico, 10/26 cani è risultata elevata (50%), mentre negli ultimi 16 pazienti la mor-