paolo marzullo

istituto auxologico italiano - piancavallo
università del piemonte orientale – novara

LE CONSEGUENZE DELLA TERAPIA

IL TRATTAMENTO CON GLUCOCORTICOIDI NEL PERIODO PERIOPERATORIO

La cura è il primo target chirurgico nella m. di Cushing

"Laboratory investigation ultimately aims to document **extirpation** of an ACTH-producing adenoma through demonstration of either **restoration** of normal HPA axis function or **absence** of endogenous cortisol production".

Post FA, Soule SG, De Villiers JC, Levitt NS. Pituitary function after selective adenomectomy for Cushing's disease. Br J Neurosurg. 1995;9:41-46.

Comuni insidie perioperatorie della malattia di Cushing

- Corticotroph adenomas can be **small or undetectable**
- A subset is caused by **diffuse corticotroph hyperplasia**
- These factors may lead to **increased tissue resection** to cure
- There is **higher frequency of hypopituitarism** in patients who do not have an obvious adenoma on imaging
- Long-term (> 3 years) **corticotropin deficiency** is 3-53%

Utz AL et al, Endocrinol Metab Clin N Am 2005

Markers prognostici di efficacia a lungo termine

- **Età>25 anni**
- **Microadenoma** alla RMN
- **Assenza di invasione** della DM o SC
- **Conferma istologica** di tumore ACTH-sec.
- **Bassi** livelli postoperatori di cortisolo
- **Insufficienza corticosurrenalica** prolungata

Biller BM, et al. 2008 Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab 93:2454-2462

Risposta corticosurrenale allo stress anestesiologico-chirurgico

- Il normale tasso di secrezione del cortisolo in risposta ad anestesia generale e chirurgia è di circa **75-150 mg/d**, raramente supera i 200 mg/d

- Il tasso di secrezione del cortisolo in risposta a procedure minori è di circa **50 mg/d**

- Il tasso secretorio di cortisolo sembra essere in funzione di **durata ed ampiezza** della procedura chirurgica.

(Kehlet H, 1976; Nylen E et al, 2001; Axelrod L, 2003)

Supplementazione con glucocorticoidi ad alte dosi

- Non si hanno vantaggi clinici somministrando dosi superiori (**200-300 mg/d**) e/o per un tempo prolungato.
- Dosi eccessive procurano **effetti collaterali** negativi: iperglicemia, immunosoppressione, accelerazione del catabolismo proteico, ipertensione
- Nel soggetto sano, la produzione di cortisolo ritorna nella norma nelle **24-48 ore** successive all'intervento chirurgico.

(Salem et al, Ann Surg 1994; Lamberts et al, NEJM 1997

Procedura perioperatoria ipofisaria

Pazienti senza deficit HPA

- ? disturbo della procedura chirurgica sull'asse HPA
- ? copertura perioperatoria in stress-dose, ultima dose la mattina del 1° GPC
- Poi sospensione per rivalutare l'asse dopo 3-5 gg
- Stretto monitoraggio di ev. ipotensione, malessere, anoressia, nausea, mialgie, tachicardia, iponatriemia, termoregolazione.

Pazienti con deficit HPA

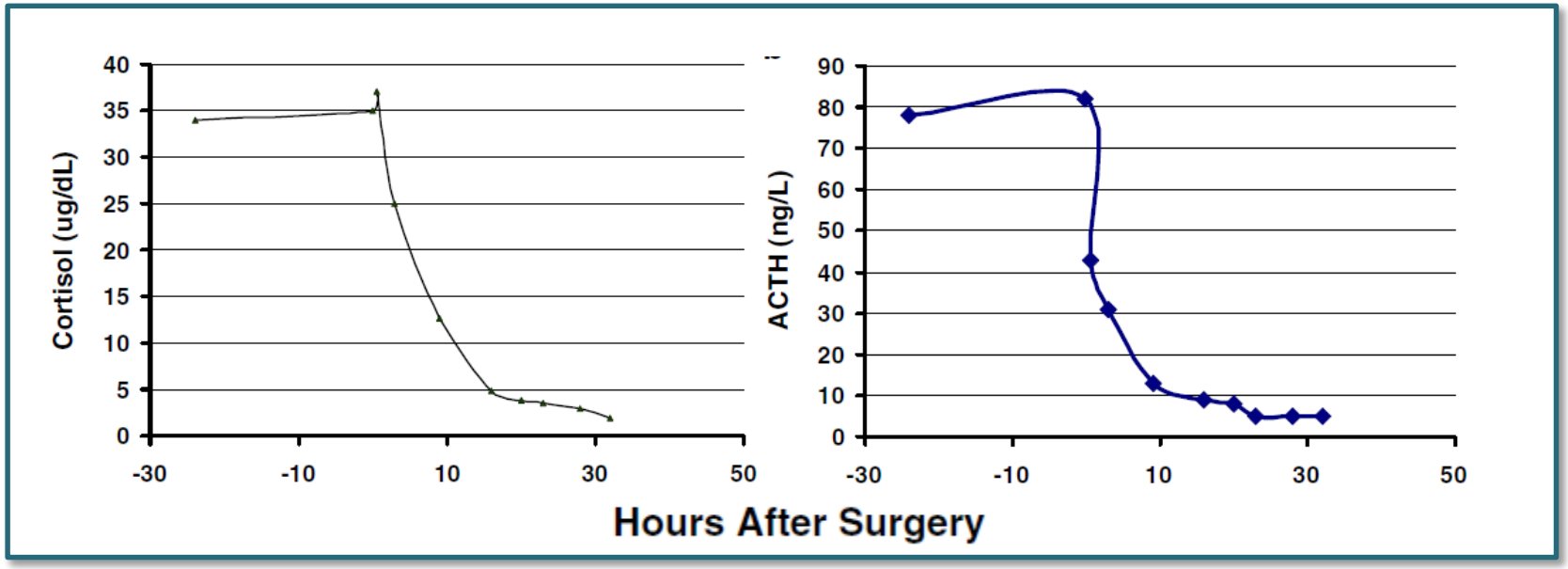
- tx perioperatoria (24-48 h) con idrocortisone 50-100 mg ev ogni 6-8 ore al D0, 25 mg ogni 6-8 ore al D1, e 25 mg h 8.00 al D2
- Poi Tx orale raggiungendo la dose prechirurgica (idrocort. 20+10 mg/die, prednis. 5+2.5 mg/die etc.)
- A questo punto non viene intrapreso alcun test perioperatorio dell'asse HPA.

Inder WJ et al, J Clin Endocrinol Metab 2002; Dumont AS, Nemergut EC, Jane JA, Laws EDR J Intensive Care Med, 2005; 20; 127

Asse HPA perioperatorio nella malattia di Cushing

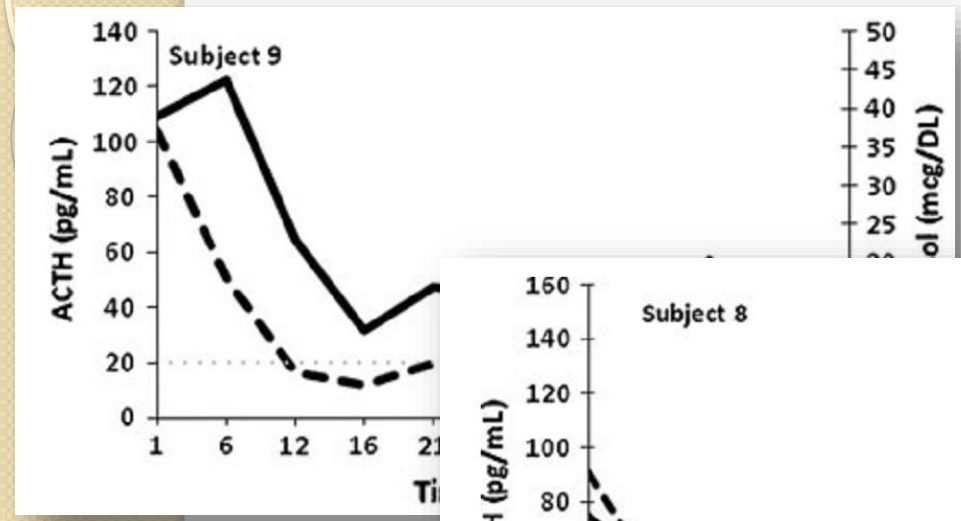
"the halflife of cortisol is 50-75 min… Cortisol levels expected to reach low levels (<5 mcg /dL) during the first **24-48 h**…"

"the halflife of ACTH is 8–10 min… ACTH levels should drop dramatically **12 to 24 h** after surgery…

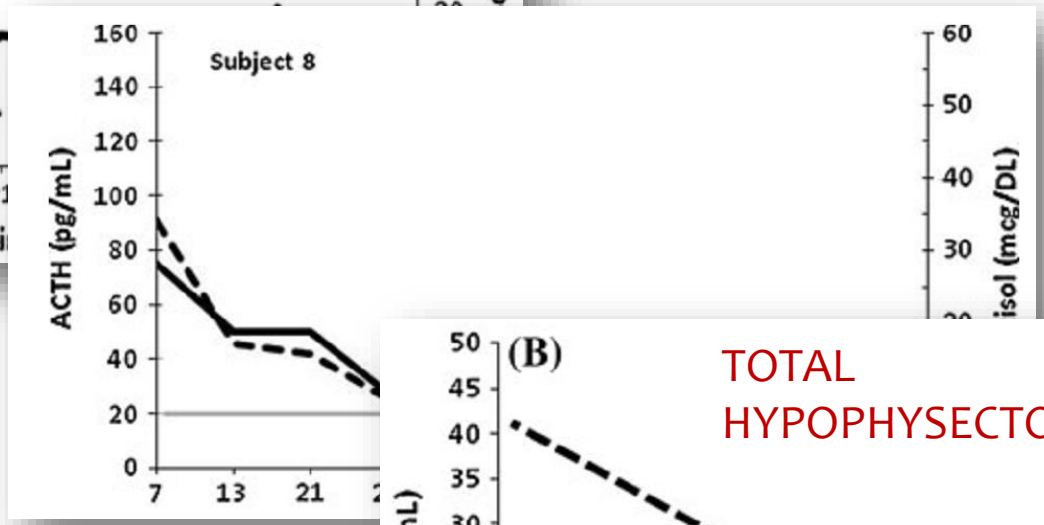


AbdelMannan D et al, Rev Endocr Metab Disord 2010

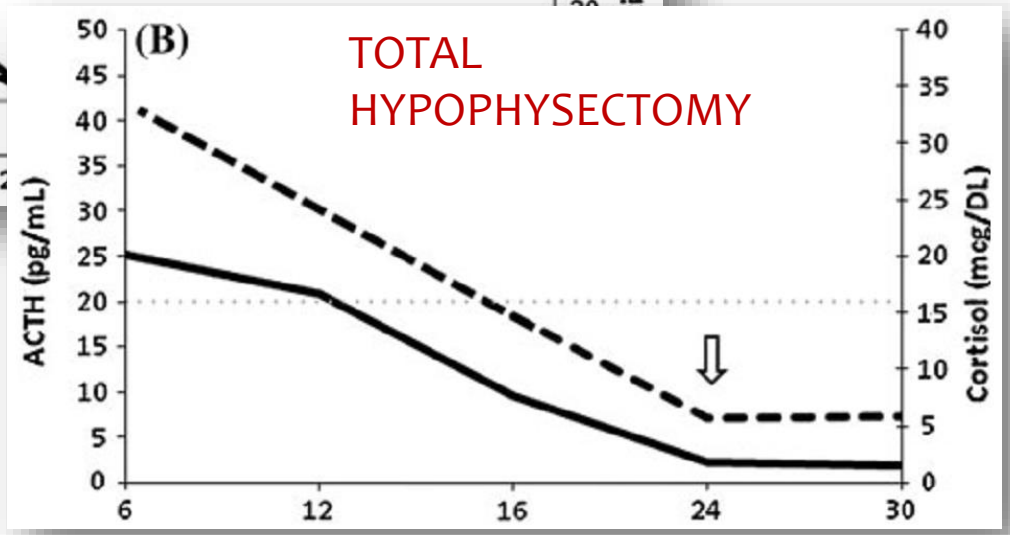
Dinamiche di secrezione postoperatoria



MACRO, NO RECURRENCE AT FOLLOWUP



MACRO, RECURRENCE AT FOLLOWUP



TOTAL HYPOPHYSECTOMY

Srinivasan L et al, Pituitary 2011

M. di Cushing
ADENOMECTOMIA

Fahlbusch et al, J R Soc Med 1986
Trainer et al, Clin Endo 1993
Yap et al, Clin Endocrinol 2002
Rees et al, Clin Endocrinol 2002
Shimon et al, Neurosurgery 2002
Inder et al, JCEM 2002*
Biller et al, JCEM 2008*
Tritos et al, Nat Rev Endocrinol 2011*
Lindsay et al, JCEM 2011

Graham et al, JCEM 1997
Hamrahian et al, Endocrinologist 1999*
Simmons et al, J Neurosurg 2001
Rollin et al, JCEM 2004
Dumont et al, J Intensive Care Med 2005*
Esposito et al, JCEM 2006
AbdelMannan et al, REMD, 2010*
Srinivasan et al, Pituitay 2011

Glucocorticoid Replacement in Pituitary Surgery: Guidelines for Perioperative Assessment and Management

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(6):2745–2750

WARRICK J. INDER AND PENNY J. HUNT

Cushing's disease presents a special situation, with all patients requiring perioperative glucocorticoid cover...

... Patients with low plasma cortisol levels after pituitary surgery for Cushing's disease require physiologic hydrocortisone replacement therapy with ongoing review of their HPA axis...

Rees DA et al, Clin Endocrinol 2002

PRO

TABLE 2. Initial surgical procedures and outcome

	n	Initial remission[a]	Persistent disease[a]
Surgical procedures			
Selective removal	227	189 (83)	38 (17)
Total hypophysectomy	23	18 (78)	5 (22)
Hemi hypophysectomy	22	20 (91)	2 (9)
Partial hypophysectomy	3	3 (100)	0 (0)
Negative exploration	4	2 (50)	2 (50)
Biopsy only	10	4 (40)	6 (60)
Total	289	236 (82)	53 (18)

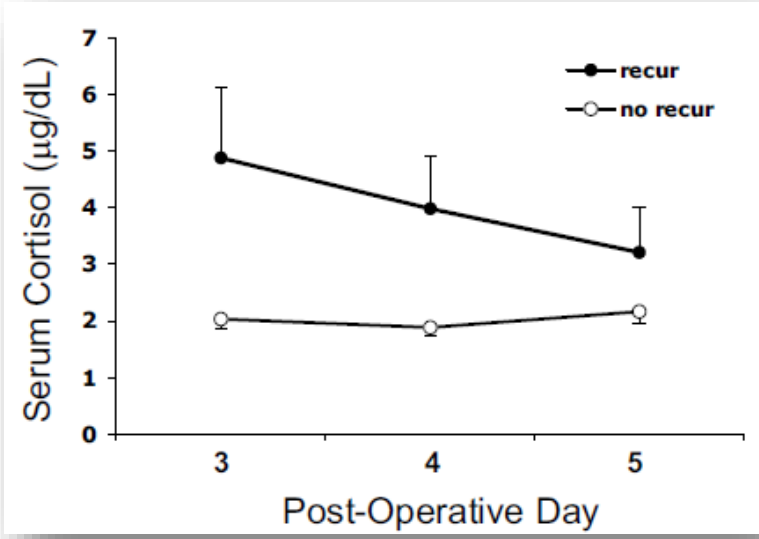
Hammer GD et al, J Clin Endocrinol Metab 2004

Table 2 Outcome of operation type

Surgery	*n*	Remission	Hypopituitarism
Total hypophysectomy	24	18 (75%)	21 (88%)
Hemihypophysectomy	15	13 (87%)	5 (33%)
Selective adenomectomy	14	10 (71%)	2 (14%)

PRO

Approccio “interventista”



- Desametazone 0.5 mg ev o po, ogni 6 ore per 5-6 dosi dal giorno della chirurgia
- Cortisolemia e CLU da D3 tutti i giorni (10) fino a target - 5 mcg/dl e 20 mcg/d
- Negli ipocorticosurrenalici, idrocortisone 12-15 mg/m^2 po in 1-2 dosi giornaliere.

Lindsay JR, J Clin Endocrinol Metab 2011

PRO

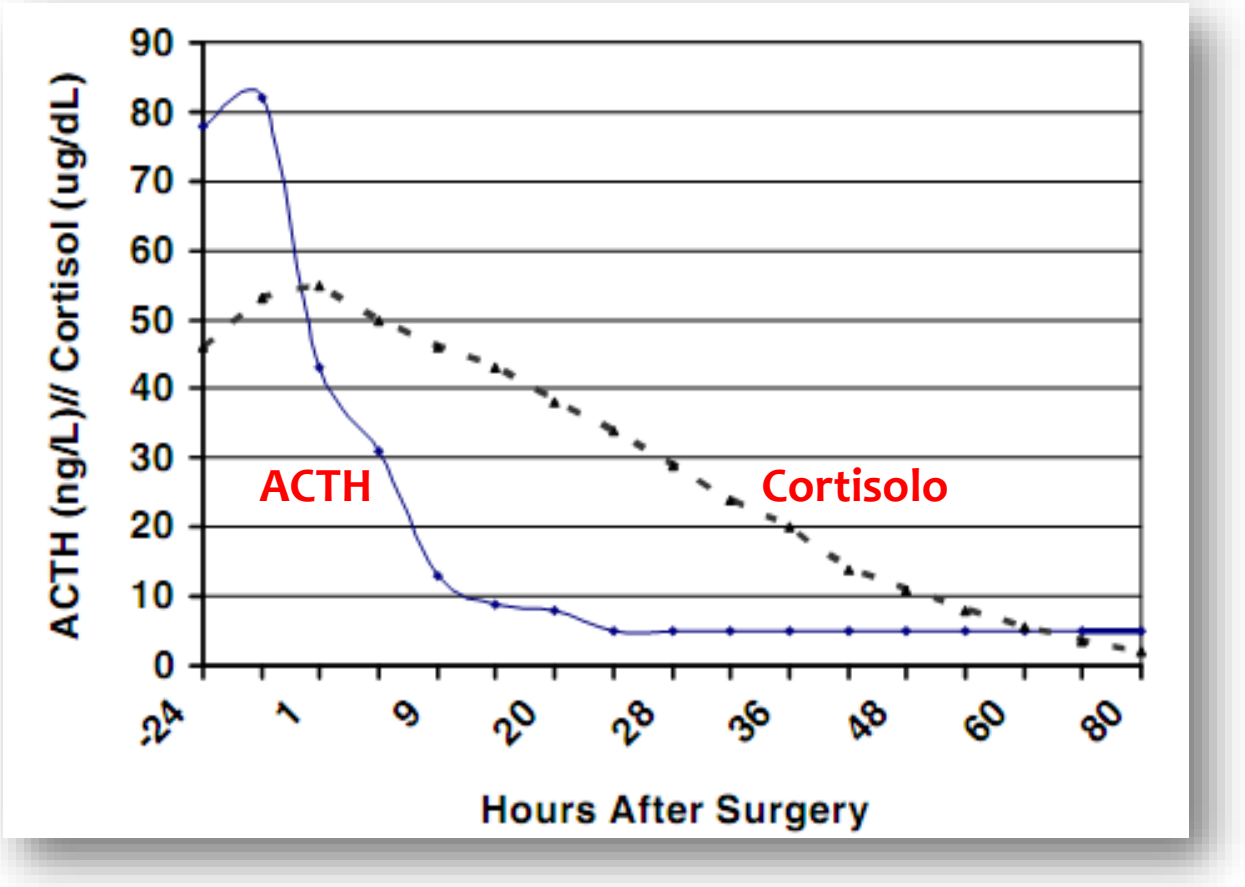
H. S.Raffaele
Gestione farmacologica dopo NCH-TNS

Terapia	SI	NO
Copertura con steroide	+*	-
FANS + anti H2	+	-
Antibiotici	-**	+
Eparine	-***	+

* Di solito iniziando prima dell'intervento
**Eccetto quando indicato per coesistenti patologie
***Eccetto in pazienti con malattia di Cushing con elevato rischio trombotico

CONTRO

Sintomi minimi e pazienti emodinamicamente stabili nelle prime 48 ore anche se cortisolo <5 mcg/dL

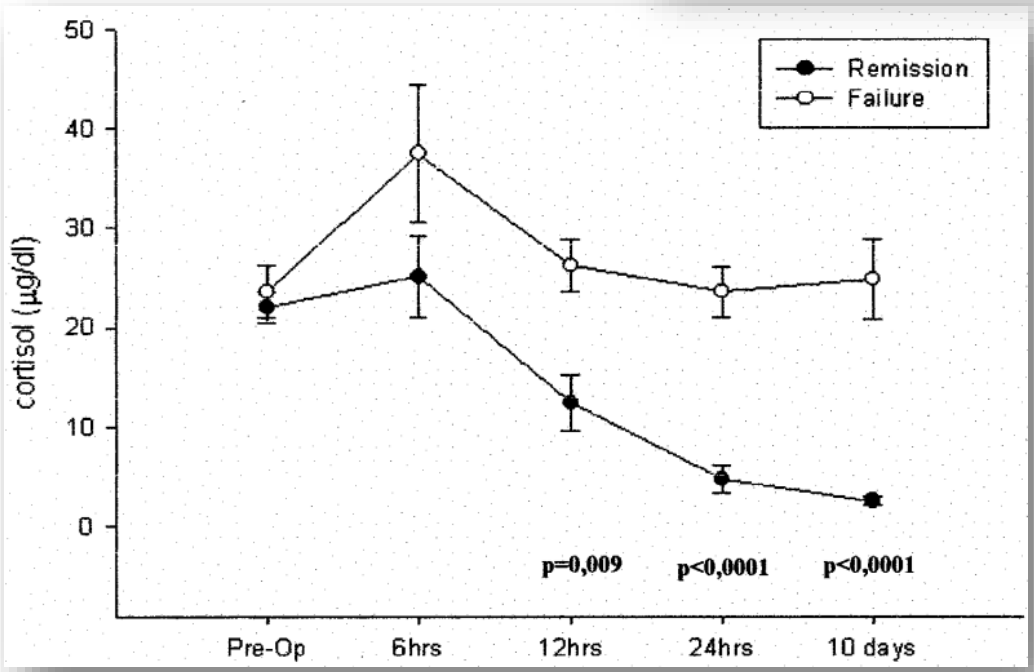


Arafah BM et al, 2001; Boggan JE et al, 1983; Simmons NE, Neurosurg 2001; Abdelmannan D et al, 2007; Arafah BM, 1984

CONTRO

Dynamics of Serum Cortisol Levels after Transsphenoidal Surgery in CD

Nadir	First 24 h		10–12 d	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
3.0	62	100	81	100
5.0	71	100	94	100
7.5	81	100	100	100
10	90	100	100	78



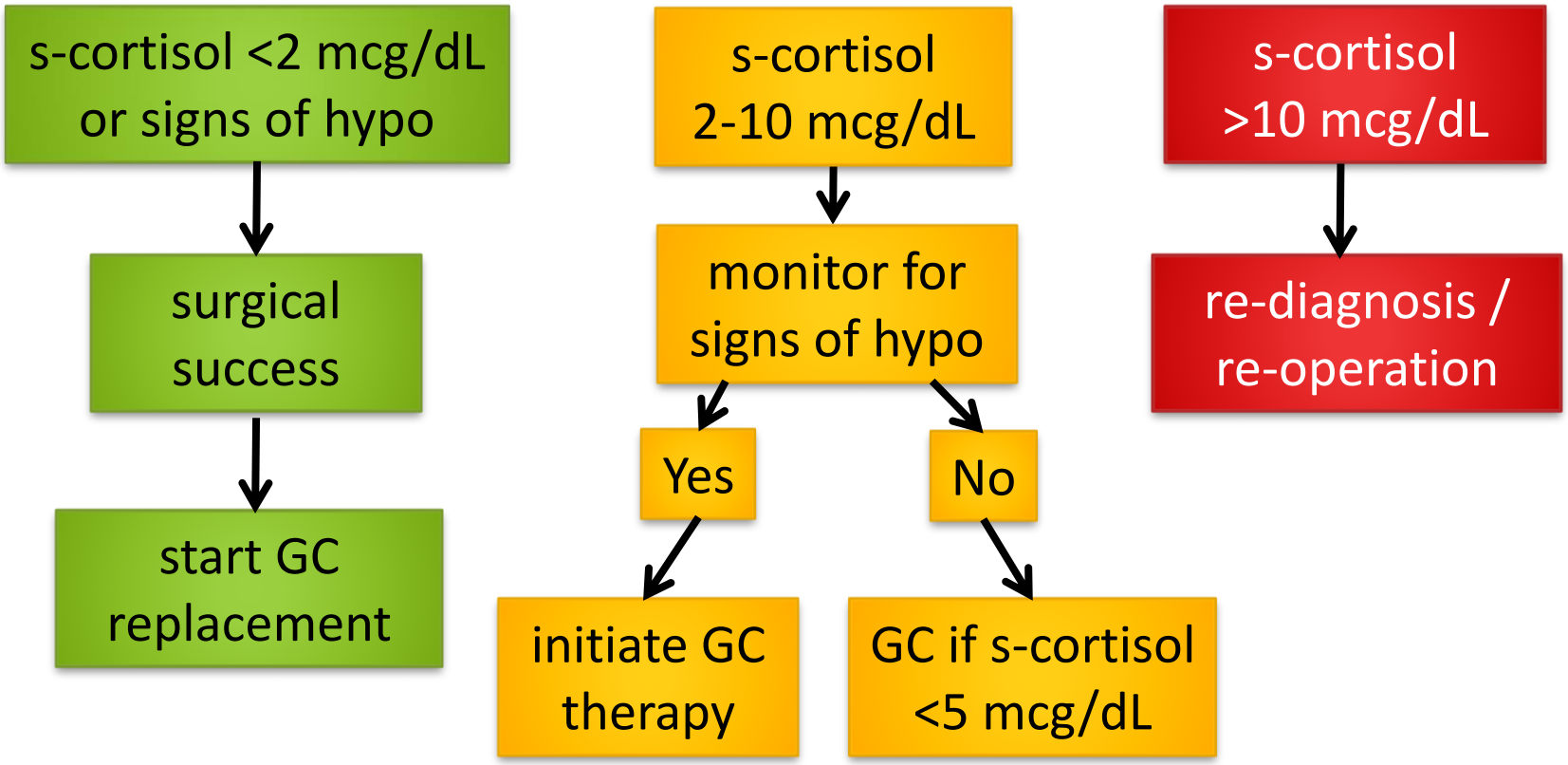
Rollin GAFS et al, JCEM 2004

Peri-operative management of Cushing's disease

Dima AbdelMannan · Warren R. Selman · Baha M. Arafah

Rev Endocr Metab Disord (2010) 11:127–134

1. **Avoid GC** replacement during surgery
2. **Monitor s-cortisol** every 6 hr postsurgery
3. **Monitor signs/symptoms** of hypocortisolism



Limiti del dosaggio della cortisolemia

La somministrazione di routine di glucocorticoidi nel periodo perioperatorio può **sopprimere** la normale risposta delle cellule corticotrope allo stress chirurgico

I livelli di cortisolo **non** diminuiscono immediatamente in alcuni pazienti

In molti studi, la **sicurezza** del non usare la terapia con glucocorticoidi in fase perioperatoria è stata confermata dal fatto che nessun paziente ha presentato una crisi surrenalica

L'ipercortisolismo preoperatorio probabilmente induce **elevati** livelli di cortisolo nei tessuti e sui recettori nell'immediato postoiperatorio nonostante i livelli molto bassi di cortisolo

Rollin GAFS et al, JCEM 2004

Accuratezza della cortisolemia nel periodo post-operatorio

- Variazioni incrementali della CBG:
  - Assunzione o elevazione fisiologica degli estrogeni
  - Epatopatie
  - Ketoconazolo (elevazione sia di ACTH che cortisolo).

Rallentamento della deflessione della cortisolemia

Sovrastima della cortisolemia

Abdelmannan D et al, 200

CBG e trasporto periferico dei glucocorticoidi

- CBG funziona anche come termocoppia, estremamente sensibile alle variazioni di temperatura
- CBG potrebbe rilasciare cortisolo in risposta all'aumento delle temperature nel range fisiologico umano
- Inoltre varianti genetiche della CBG sono state documentate nell'uomo e associate con sindromi da fatica e ipotensione, suggerendo un effetto potenziale di CBG sull’accesso del cortisolo ai GR cerebrali.

Henley DE et al, Neuroscience 2011

la pratica clinica

Criteri pratici di gestione peri-operatoria con glucocorticoidi

- La decisione sulla tx sostitutiva con glucocorticoidi dovrebbe anche basarsi su parametri legati al paziente:
  - Dimensioni iniziali dell'adenoma
  - Residuo di ghiandola
  - Età e condizioni generali
  - Cortisolemia postintervento 1-2° giornata
- Se la sintomatologia è suggestiva e il risultato del dosaggio di solito tarda ad arrivare, si potrebbe somministrare idrocortisone in singola dose 100 mg, successivamente Cortone Ac. in duplice somministrazione, rivalutando il paz. in 5-6° giornata

1) Watchful waiting

- Dosaggio di cortisolo dopo 8 e 48 ore dalla NCH, quindi steroidi per os con attenta sorveglianza clinica. Se questa non è possibile, Decadron per os in prima giornata 0.5 mg h 8 e 0.25 mg h 15

- Dosaggio di cortisolo due volte al dì con attenta sorveglianza clinica. In caso di crisi surrenalica, idrocortisone (50 mg ev. x 2/die) e poi steroidi per os.

- Dosaggio di cortisolo dopo 12 e 24 ore dalla NCH, quindi Idrocortisone 10 + 5 + 5 mg se richiesto. ACTH test a 14 e 30 giorni.

2) Routine steroid coverage

- Cortone acetato, 4 co/die in dosi refratte, riducendo una co al giorno fino al 4° giorno.
- -5° giorno wash-out
- -6° giorno CRH test e riprende Cortone ½ co h.8 e ¼ co a pranzo e cena fino all'ottenimento dei risultati del CRH test.
- -In seguito, Idrocortisone se necessario.

3) Routine steroid coverage

- Flebocortid 100 mg ev. ogni 8 ore nel peri-operatorio
  - -1°giorno post-intervento: Flebocortid 100 mg ev. ogni 8 ore
  - -2°giorno post-intervento: 50 mg ev. ogni 8 ore
  - -3°giorno: Cortone acetato 25 mg ogni 12 ore
  - -progressiva riduzione delle dosi

- Flebocortid 200 mg ev. 2 ore prima dell'intervento, quindi Flebocortid 100 mg ev. durante l'intervento e poi Flebocortid 100 mg ev. ogni 8 ore;
  - -1°, 2 °giorno post-intervento: Urbason 4 mg ogni 8 ore
  - -3°giorno post-intervento: Urbason 4 mg ogni 12 ore
  - -4°giorno post-intervento: wash-out
  - -5° e 6° giorno post-intervento: test diagnostici
  - -in seguito, Cortone 1 co + ½ co fino all'ottenimento dei risultati dei test

Watchful waiting

Vantaggi

- Possibilità di dosare il cortisolo senza interferenze
- Evitare l'amplificazione degli effetti negativi dell'ipercortisolismo in caso di non guarigione

Svantaggi

- Dosaggio di cortisolo "urgente"
- Attenta sorveglianza da parte di medici "esperti"
- Minore sicurezza?

Routine steroid coverage

Vantaggi

- Minore complessità organizzativa
- Maggiore sicurezza?
- Dimissioni anticipate
- Gestione dei casi a rischio

Svantaggi

- Amplificazione degli effetti negativi dell'ipercortisolismo in caso di non guarigione
- Appropriatezza