

## NFPA: REMISSIONE IPOPITUITARISMO POST-NCH TNS ENDOSCOPICA

Negli ultimi anni la tecnica trans-sfenoidale (TNS) endoscopica si è progressivamente affermata come approccio preferenziale per il trattamento neurochirurgico (NCH) degli adenomi ipofisari (1-3). In tale contesto, un esito rilevante ancora poco studiato è la remissione post-chirurgica di un pre-esistente ipopituitarismo per decompressione del parenchima ipofisario residuo.

### Lo studio TRANSSPHER

Un recente studio (4) ha analizzato i dati dei soggetti con ipopituitarismo pre-intervento endoscopico, reclutati nella coorte di pazienti adulti con macroadenoma ipofisario non funzionante (NFPA) dello studio TRANSSPHER (*the Transsphenoidal Extent of Resection*), **prospettico multicentrico** originariamente concepito per mettere a confronto gli esiti delle tecniche NCH endoscopica e microscopica (5). Questo studio, svoltosi tra febbraio 2015 e giugno 2017, ha coinvolto 6 centri statunitensi per un totale di 11 neurochirurghi esperti nella tecnica TNS (almeno 30 interventi/anno e almeno 200 interventi in assoluto). La **funzionalità ipofisaria è stata valutata con modalità non standardizzate prima dell'intervento e dopo 6 mesi**:

- asse surrenalico: cortisolo e ACTH plasmatici del mattino ed eventuale test di stimolo;
- asse tiroideo: TSH e FT4;
- asse gonadico maschile: testosterone totale e libero;
- diabete insipido: sodiemia, peso specifico urinario ed eventuale test dell'assetamento;
- PRL e GH: non valutati (per le criticità legate ai test di conferma e all'eventuale indicazione al trattamento sostitutivo).

L'analisi è stata effettuata su **95 pazienti con NFPA e ipopituitarismo pre-intervento**, che presentavano deficit singolo (48/95 = 50.5%), doppio (34/95 = 35.8%) o triplo (13/95 = 13.7%). L'ipotiroidismo era nettamente più frequente dell'iposurrenalismo (72/95 = 75.8% vs 34/95 = 35.8%); la frequenza di ipogonadismo maschile – che, per mancanza di dati completi, è stata invece calcolata su un campione misto, che includeva cioè anche pazienti con macroadenoma ipofisario senza ipopituitarismo pre-intervento – era elevata (50/65 = 76.9%); nessun caso aveva diabete insipido pre-intervento.

A 6 mesi dalla chirurgia, **il recupero di almeno un deficit ormonale è stato osservato in una minoranza** di pazienti (20/95 = 21.1%), più frequente per l'iposurrenalismo (10/34 = 29.4%) rispetto all'ipotiroidismo (8/72 = 11.1%) e all'ipogonadismo maschile (5/50 = 10.0%) (tabella 1); nei pazienti con deficit multiplo, è stato più frequente il recupero solo parziale dei deficit ormonali pre-esistenti (tabella 2).

Tabella 1 Relazione tra tipologia di deficit e probabilità di remissione (4)		
	Pre-intervento	Post-intervento (6 mesi)
Ipogonadismo (♂)	50/65* (76.9%)	Remissione: 5/50 (10%) Persistenza: 45/50 (90%)
Ipotiroidismo	72/95 (75.8%)	Remissione: 8/72 (11.1%) Persistenza: 64/72 (88.9%)
Iposurrenalismo	34/95 (35.8%)	Remissione: 10/34 (29.4%) Persistenza: 24/34 (70.6%)
* frequenza calcolata su un campione misto (comprendente pazienti con e senza ipopituitarismo pre-intervento)		



Tabella 2 Relazione tra numero di deficit e probabilità di remissione (4)		
Pre-intervento		Post-intervento (6 mesi)
Deficit singolo	48/95 (50.5%)	Remissione 1 deficit: 7/48 (14.6%) Persistenza: 41/48 (85.4%)
Deficit doppio	34/95 (35.8%)	Remissione 2 deficit: 2/34 (5.9%) Remissione 1 deficit: 8/34 (23.5%) Persistenza: 24/34 (70.6%)
Deficit triplo	13/95 (13.7%)	Remissione 3 deficit: 0/13 Remissione 2 deficit: 1/13 (7.7%) Remissione 1 deficit: 2/13 (15.4%) Persistenza: 10/13 (76.9%)
<b>Deficit totale</b>	<b>95/95</b>	<b>Remissione (≥ 1 deficit): 20/95 (21.1%)</b>

Nessuno tra i parametri valutati (sesso, età, volume tumorale, ampiezza della resezione, esperienza dell'operatore, ecc) ha mostrato potere predittivo dell'eventuale recupero funzionale post-chirurgia.

Gli autori concludono che la remissione post-chirurgica dell'ipopituitarismo è un evento relativamente infrequente e non prevedibile.

#### Commento

Tale lavoro è gravato da alcune **limitazioni, relative principalmente alle modalità di valutazione della funzione ipofisaria:**

- la valutazione post-chirurgica è stata effettuata *una tantum* 6 mesi dopo l'intervento;
- le modalità di valutazione non sono state standardizzate e la scelta del pannello di esami è stata effettuata dai singoli neurochirurghi, determinando una notevole disomogeneità nei dati raccolti;
- le modalità con cui effettuare l'eventuale trattamento sostitutivo non sono state né standardizzate né registrate, rendendo incerta l'interpretazione dei risultati soprattutto nel post-chirurgico.

Allo stesso tempo, tale lavoro fornisce alcuni interessanti **spunti di riflessione:**

- la chirurgia ipofisaria endoscopica consente in circa il 20% dei casi di ottenere il recupero della funzionalità di almeno un asse ipofisario; in particolare, l'ipotiroidismo e l'ipogonadismo maschile sono piuttosto frequenti e difficilmente destinati a recupero, a differenza dell'iposurrenalismo che, assai meno frequente, va incontro a recupero in una rilevante percentuale dei casi (30% circa);
- la valutazione della funzionalità ipofisaria dovrebbe essere standardizzata, includendo un pannello preciso di analiti (6);
- la rivalutazione a distanza è fondamentale, poiché consente di individuare i casi di recupero e, di conseguenza, di sospendere i trattamenti sostitutivi non più necessari;
- gli esiti riportati in questo lavoro, ottenuti presso centri ipofisari ad alto volume, non riflettono le *performance* ottenibili da centri a minor volume (7,8);
- tali dati riguardano esclusivamente pazienti con NFPA, e non possono essere estesi ad altri tipi di adenoma.

#### Bibliografia

1. Pituitary adenoma: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* [2017, 101: 236-46](#).
2. Asemota AO, Ishii M, Brem H, Gallia GL. Comparison of complications, trends, and costs in endoscopic vs microscopic pituitary surgery: analysis from a US health claims database. *Neurosurgery* [2017, 81: 458-72](#).
3. Azad TD, Lee YJ, Vail D, et al. Endoscopic vs. microscopic resection of sellar lesions - a matched analysis of clinical and socioeconomic outcomes. *Front Surg* [2017, 4: 33](#).

4. Little AS, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, et al. Pituitary gland recovery following fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma: results of a prospective multicenter study. *J Neurosurg* [2019, DOI: 10.3171/2019.8.JNS191012](#).
5. Transsphenoidal Extent of Resection Study (TRANSPHER). [NCT02357498](#).
6. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 3888-921](#).
7. Honegger J, Grimm F. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes. *Pituitary* [2018, 21: 545-55](#).
8. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): a Pituitary Society statement. *Pituitary* [2017, 20: 489-98](#).