



# Consensus sulla gestione diagnostico-terapeutica della Sindrome di Nelson

Adriana Albani<sup>1</sup> · Erika Messina<sup>2</sup>

Accettato: 1 agosto 2021 / Pubblicato online: 26 luglio 2022  
© The Author(s) 2022

## Introduzione

La Sindrome di Nelson è una possibile complicazione dopo surrenectomia bilaterale per malattia di Cushing, storicamente definita dalla presenza di tre criteri, ovvero progressione di un tumore ipofisario ACTH-secernente, iperpigmentazione ed elevati livelli di ACTH [1].

Recentemente un gruppo di esperti nel campo della patologia ipotalamo-ipofisaria ha rivisitato e discusso la letteratura sulla sindrome di Nelson, emanando delle nuove raccomandazioni [2]. La prima raccomandazione si incentra sulla terminologia della sindrome. In accordo con quanto proposto nel 2007 [3] si suggerisce di sostituire il termine “sindrome di Nelson” con “Progressione del tumore corticotropo dopo surrenectomia bilaterale/sindrome di Nelson” (CTP-BADX/NS). La ragione di questa modifica risiede nel focalizzare l'attenzione verso la caratteristica chiave della sindrome, ovvero la progressione tumorale.

Contestualmente, i criteri necessari per la diagnosi di CTP-BADX/NS vengono rivisitati, suggerendo come criterio principale l'evidenza radiologica di progressione tumorale o di comparsa di tumore ipofisario dopo surrenectomia bilaterale. La presenza di iperpigmentazione cutanea e un incremento dei valori di ACTH dopo surrenectomia bilaterale, dotati di bassa specificità e sensibilità, vengono considerati criteri secondari non necessari per la diagnosi [2].

## Epidemiologia e diagnosi

I dati relativi all'incidenza di CTP-BADX/NS e al suo tempo medio di comparsa sono molto eterogenei tra loro. Studi re-

lativamente recenti, che utilizzano le immagini TAC o MRT come criterio per la diagnosi riportano una prevalenza media del 43% e un intervallo di tempo medio di 2,5 anni [3–6].

Fattori predittivi dello sviluppo di CTP-BADX/NS sembrano essere elevati livelli di ACTH dopo surrenectomia [3, 7–10], evidenza radiologica di tumore ipofisario antecedente alla surrenectomia [9, 11] e l'età giovanile [12–14].

Un attento follow-up viene pertanto raccomandato particolarmente in queste tre categorie [2]. Si raccomanda l'esecuzione di una MRT tre mesi dopo l'intervento e una volta l'anno per i primi tre anni. I controlli radiologici possono essere successivamente dilazionati ogni 2–4 anni, in relazione alla clinica e ai valori di ACTH [2].

## Terapia neurochirurgica e radioterapica

Una volta posta diagnosi di CTP-BADX/NS, la terapia di prima scelta raccomandata è la terapia chirurgica. In passato, a causa dei risultati non ottimali della rimozione selettiva del tumore e dell'aggressività di CTP-BADX/NS veniva praticata preferenzialmente la ipofisectomia totale [15, 16].

Col tempo, grazie al perfezionamento delle tecniche chirurgiche la terapia di prima scelta è divenuta la rimozione selettiva del tumore ipofisario.

L'approccio transfenoidale rappresenta la tecnica raccomandata, da eseguire possibilmente prima che il tumore raggiunga un'estensione extrasellare [2]. La chirurgia transcranica va considerata solo in casi eccezionali, quando l'approccio transfenoidale non è eseguibile [2].

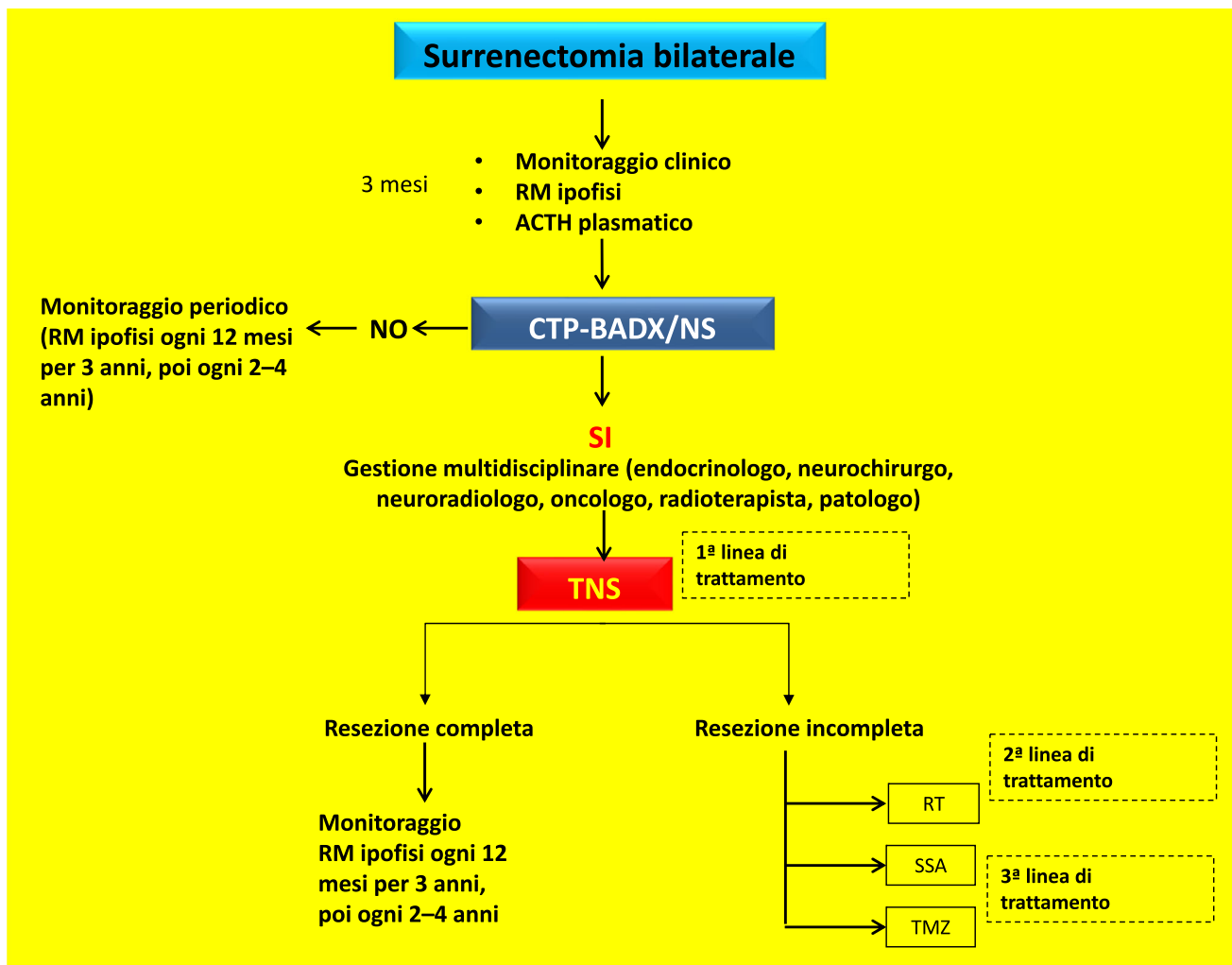
Qualora la resezione chirurgica risulti incompleta, specialmente in presenza di un macroadenoma invasivo, può essere preso in considerazione il trattamento radioterapico concomitante, la cui indicazione va stabilita caso per caso nell'ambito di una discussione multidisciplinare.

La radioterapia è uno strumento utilizzato da tempo nella gestione della CTP-BADX/NS. In passato è stata ampiamente adoperata la radioterapia convenzionale frazionata

✉ A. Albani  
Adriana.Albani@med.uni-muenchen.de

<sup>1</sup> Department of Endocrinology, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum, Ludwig Maximilians University Munich, Monaco, Germania

<sup>2</sup> Istituto Clinico Mater Domini, Castellanza, Italia



**Fig. 1** Diagramma di flusso di gestione diagnostico-terapeutica della progressione del tumore corticotropo dopo surrenectomia bilaterale/sindrome di Nelson (CTP-BADX/NS). RT, radioterapia; SSA, analoghi della somatostatina; TMZ, temozolamide.

(dose cumulativa 30–50 Gy) con risultati non sempre facilmente interpretabili, soprattutto per la mancanza di dati sugli outcome radiologici e gli effetti a lungo termine.

Più recentemente, l'utilizzo delle tecniche di radiochirurgia stereotassica mediante gamma-knife (GKS) ha aumentato a >90% l'efficacia della terapia radiante nel controllo della crescita tumorale, sebbene l'incidenza cumulativa di CTP-BADX/NS dopo il trattamento GKS risulti ancora estremamente variabile [17, 18]. In generale, i tumori di dimensioni più piccole sono gestibili mediante radiochirurgia stereotassica, mentre per quelli di dimensioni maggiori sembrerebbe più adatto l'utilizzo della radioterapia convenzionale frazionata.

Le raccomandazioni sono, dunque, quelle di trattare la CTP-BADX/NS mediante radioterapia nei casi in cui l'approccio chirurgico risulti troppo rischioso o comporti una incompleta resezione del tumore [2], mentre non vi è indica-

zione all'utilizzo profilattico della radioterapia per prevenire la progressione del tumore adenocorticotropo.

## Tentativi di terapia medica

Non esiste una terapia medica standardizzata per la CTP-BADX/NS. Alcuni studi che hanno indagato l'effetto della terapia farmacologica utilizzando l'ACTH plasmatico come marker surrogato di crescita tumorale non hanno, di fatti, dimostrato prove coerenti e soddisfacenti di efficacia, né per il fattore di inibizione del rilascio di MSH (MIF) né per il rosiglitazone, la ciproptadina, il sodio valproato e gli agonisti della dopamina bromocriptina e cabergolina [2]. La temozolamide (TMZ) somministrata a pazienti con CTP-BADX/NS invasivo ha finora mostrato un'efficacia molto variabile: ha prodotto la riduzione della massa tumorale e dei livelli di ACTH associati a un miglioramento

clinico in alcuni casi [19], ma è stata riportata una nuova progressione tumorale dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia [20], o anche una risposta assente, pur in mancanza di noti fattori di resistenza alla TMZ, quale l'espressione della metil-guanina-metiltransferasi (MGMT) [21, 22]. Una risposta biochimica e radiologica può essere ottenuta anche mediante l'utilizzo di analoghi della somatostatina di prima generazione (octreotide) [23, 24]. Il pasireotide dimostra, invece, un'efficacia controversa sulla crescita tumorale a fronte di una riduzione media dei livelli di ACTH plasmatico del 50% [25]. Considerando l'eterogeneità clinica della CTP-BADX/NS e l'assenza di dati forti sull'efficacia delle terapie farmacologiche sembra utile, per una più appropriata scelta terapeutica, la valutazione di specifici fattori che possano avere una valenza prognostica. La presenza di mutazioni di USP8 potrebbe essere predittiva, ad esempio, di una risposta favorevole al pasireotide, mentre nei tumori corticotropi aggressivi senza mutazioni e resistenti ad altre opzioni di trattamento, viene suggerito l'uso di temozolomide [26].

## Conclusioni

In conclusione, nei pazienti sottoposti a surrenectomia bilaterale viene raccomandato un primo follow-up mediante RMN 3 mesi dopo l'intervento e ogni 12 mesi per i primi 3 anni. Successivamente, i follow-up radiologici possono essere eseguiti ogni 2–4 anni, in relazione ai parametri clinici e biochimici del singolo caso. La terapia di prima linea in presenza di CTP-BADX/NS è l'asportazione selettiva del tumore ipofisario, da eseguire prima che il tumore raggiunga un'espansione extra sellare. La radioterapia convenzionale o la radiocirurgia vengono consigliate come terapia di seconda linea in presenza di residuo tumorale con espansione extrasellare. Il ruolo della terapia medica rimane limitato (Fig. 1).

**Funding Note** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Dichiarazioni etiche

**Conflitto di interesse** Le autrici Adriana Albani e Erika Messina dichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

**Studi sugli animali** Le autrici di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source,

provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

1. Nelson DH, Meakin JW, Dealy JB et al (1958) ACTH-producing tumor of the pituitary gland. *N Engl J Med* 259(4):161–164
2. Reincke M, Albani A, Guillaume Assie G et al (2021) Corticotroph tumor progression after bilateral adrenalectomy (Nelson's syndrome): systematic review and expert consensus recommendations. *Eur J Endocrinol* 184(3):P1–P16
3. Assie G, Bahurel H, Coste J et al (2007) Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92(1):172–179
4. Gil-Cardenas A, Herrera MF, Díaz-Polanco A et al (2007) Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery* 141(2):147–151
5. Prajapati OP, Verma AK, Mishra A et al (2015) Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: Pros and cons. *Indian J Endocrinol Metab* 19(6):834–840
6. Graffeo CS, Perry A, Carlstrom LP et al (2017) Characterizing and predicting the Nelson-Salassa syndrome. *J Neurosurg* 127(6):1277–1287
7. Barnett AH, Livesey JH, Friday K et al (1983) Comparison of preoperative and postoperative ACTH concentrations after bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 18(3):301–305
8. McCance DR, Russell CF, Kennedy TL et al (1993) Bilateral adrenalectomy: low mortality and morbidity in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39(3):315–321
9. Pereira MA, Halpern A, Salgado LR et al (1998) A study of patients with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49(4):533–539
10. Cohen AC, Goldney DC, Danilowicz K et al (2019) Long-term outcome after bilateral adrenalectomy in Cushing's disease with focus on Nelson's syndrome. *Arch Endocrinol Metab* 63(5):470–477
11. Sonino N, Zielesny M, Fava GA et al (1996) Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 81(7):2647–2652
12. Hopwood NJ, Kenny FM (1977) Incidence of Nelson's syndrome after adrenalectomy for Cushing's disease in children: results of a nationwide survey. *Am J Dis Child* 131(12):1353–1356
13. McArthur RG, Hayles AB, Salassa RM (1979) Childhood Cushing disease: results of bilateral adrenalectomy. *J Pediatr* 95(2):214–219
14. Thomas CG Jr, Smith AT, Benson M, Griffith J (1984) Nelson's syndrome after Cushing's disease in childhood: a continuing problem. *Surgery* 96(6):1067–1077
15. Ludecke D, Kautzky R, Saeger W, Schrader D (1976) Selective removal of hypersecreting pituitary adenomas? An analysis of endocrine function, operative and microscopical findings in 101 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 35(1–3):27–42
16. Wilson CB, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Pitts LH (1980) Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Clin Neurosurg* 27:19–30
17. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG et al (1990) Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33(4):445–455

18. Tran LM, Blount L, Horton D et al (1991) Radiation therapy of pituitary tumors: results in 95 cases. *Am J Clin Oncol* 14(1):25–29
19. Moyes VJ, Alusi G, Sabin HI et al (2009) Treatment of Nelson's syndrome with temozolomide. *Eur J Endocrinol* 160(1):115–119
20. Losa M, Mazza E, Terreni MR et al (2010) Salvage therapy with temozolomide in patients with aggressive or metastatic pituitary adenomas: experience in six cases. *Eur J Endocrinol* 163(6):843–851
21. Salehi F, Scheithauer BW, Moyes VJ et al (2010) Low immunohistochemical expression of MGMT in ACTH secreting pituitary tumors of patients with Nelson syndrome. *Endocr Pathol* 21(4):227–229
22. Bruno OD, Juárez-Allen L, Christiansen SB et al (2015) Temozolomide therapy for aggressive pituitary tumors: results in a small series of patients from Argentina. *Int J Endocrinol* 2015:587893
23. Kelestimir F, Utas C, Ozbakir O et al (1996) The effects of octreotide in a patient with Nelson's syndrome. *Postgrad Med J* 72(843):53–54
24. Petrini L, Gasperi M, Pilosu R et al (1994) Long-term treatment of Nelson's syndrome by octreotide: a case report. *J Endocrinol Invest* 17(2):135–139
25. Daniel E, Debono M, Caunt S et al (2018) A prospective longitudinal study of Pasireotide in Nelson's syndrome. *Pituitary* 21(3):247–255
26. Hayashi K, Inoshita N, Kawaguchi K et al (2016) The USP8 mutational status may predict drug susceptibility in corticotroph adenomas of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 174(2):213–226

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.