

ISTORICUL CHIRURGIEI ENDOCRINE (II)

E. Târcoveanu, A. Vasilescu, Oana Epure
Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu” Iași
Centrul de cercetare în chirurgie generală clasică și laparoscopică
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

HISTORY OF THE ENDOCRINE SURGERY (Abstract): The history of the endocrine surgery is recent, with the discovery of glands and hormones at the beginning of the twentieth century. Most of the major endocrine glands were described anatomically around 1900. The hormones were identified during the first decades of the twentieth century. In 1922 a Romanian doctor, Paulescu, discovered a hypoglycemic hormone, the insulin. Other hormones like aldosterone and cortisol were discovered after a few years. The diffuse gastrointestinal glandular system was characterized in the 1950s when these hormones were described. The development of the nuclear medicine in the 1960s facilitated the development of the endocrinology and allowed the precise measurement of the circulating levels of the hormones. In these years, surgeons and physicians described the endocrine syndromes: Conn syndrome (Jerome Conn 1954), carcinoid syndrome (Rosenbaum, Isler & Heldinger 1954), Multiple Endocrine Neoplasia (MEN I – Wermer 1954, MEN II – John Sipple 1961) etc. The improvements of the surgical preparation and techniques, the new methods (like laparoscopic surgery), allowed the extending of the radical surgery, with less morbidity and mortality. In the present days, scientists are identifying the genetic changes of the endocrine syndromes and prophylactic surgery it is now possible.

KEY WORDS: ENDOCRINE SURGERY, ENDOCRINE SYNDROMES, MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA

Correspondență: Prof. dr. E. Târcoveanu, Clinica I Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Bd. Independenței nr. 1, 700111, Iași; e-mail: etarco@iasi.mednet.ro

SUPRARENALA

Un anatomist din Roma, pe nume Eustachius, în 1552, a descris pentru prima dată suprarenala ca fiind formată din medulară (de origine ectodermică, compusă din elemente nervoase simplice) și corticală (origine mesodermală) [1]. Eustachius a mai descris suprarenale accesorii situate retroperitoneal, cum ar fi organul lui Zuckerkandl situat lângă bifurcația aortei și la stânga arterei iliace. Tumorile endocrine din această zonă, numite paraganglioame, sunt feocromocitoame extraadrenale [1]. Chirurgia suprarenalelor a început să se practice către sfârșitul secolului IX, după introducerea cortisonului (în 1949), iar operațiile pentru feocromocitom odată cu introducerea blocadei catecolaminelor la mijlocul anilor '60. În 1855, Thomas Addison (Londra) a descris insuficiența suprarenaliană și a publicat 11 cazuri ale unor pacienți cu anemie, astenie, culoare închisă a pielii și afectarea suprarenalelor (tuberculoză sau cancer), demonstrată necroptic [1,2]. În 1856, Brown Sequard a demonstrat experimental că suprarenala este esențială pentru viață; a practicat suprarenalectomia bilaterale la animale și a descoperit tulburări asemănătoare celor descoperite de Addison. El a demonstrat că extrasele corticale suprarenaliene refac sănătatea pacienților cu hipocortisolism [1].

În 1937, Edward Kendall, biochimist la Mayo Clinic, separă în două componente extractele corticale suprarenaliene: mineralocorticoizi și glucocorticoizi. Ulterior, mineralocorticoidul a fost numit aldosteron, iar glucocorticoidul - cortizon. Glucocorticoidul și-a găsit eficacitatea în tratamentul artritei reumatoide. În 1950, Kendall și colaboratorii au primit premiul Nobel pentru separarea diferitelor componente hormonale din extractele corticale suprarenaliene.

Măsurarea steroizilor suprarenalieni în sânge și urină a devenit valabilă pentru diagnosticul tumorilor hipofizare și suprarenaliene în 1950. Tumorile suprarenaliene

secretante de cortisol sunt, de obicei, autonome; tumorile hipofizare secretante de ACTH răspund la terapia hormonală. Aceste observații au format baza pentru testul de supresie la dexametazonă și testul de stimulare la metapironă pentru diagnosticul diferențial între tumorile ACTH secretante hipofizare și tumorile suprarenaliene secretante de cortisol. Imagistica hipofizei și suprarenalei a devenit utilă abia în 1975, odată cu introducerea CT, care poate oferi imagini de calitate superioară ale ambelor glande.

În 1954, la doi ani după descoperirea aldosteronului, Jerome Conn de la Universitatea din Michigan, a fost primul care a descris aldosteronomul (tumoră adrenală care secretă excesiv aldosteron). Pacienta avea 34 de ani și suferea de dureri musculare severe, poliurie, polidipsie și hipertensiune. Ea avea nivele serice crescute pentru sodiu și scăzute pentru potasiu. Din glanda suprarenală dreaptă a fost rezecat un adenom de 4 cm și 15 g greutate, de culoare galben cromat. Analizele tumorii au demonstrat nivele crescute ale aldosteronului. Până în 1961, sindromul Conn a fost raportat la alți 108 pacienți. [1]

În 1886, Felix Frankel a descris la o pacientă o simptomatologie asemănătoare feocromocitomului: atacuri de panică, palpitații, nervozitate, amețeli, grețuri și vărsături. De-a lungul timpului au mai fost evidențiate tumori similare, cu originea în medulara suprarenaliană, identificate la necropsie. În 1926, Roux, un student al lui Kocher, a rezecat un feocromocitom drept, iar un an mai târziu, Mayo a rezecat un feocromocitom stâng. Ambii pacienți s-au însănătoșit. Aceste evenimente au reprezentat primele cazuri când feocromocitomul a fost diagnosticat preoperator și pacienții au supraviețuit operației. În 1926, a fost extrasă adrenalina din feocromocitom, iar în 1949 a fost identificată norepinefrina. [1,3,4]

Tehnica adrenalectomiei a evoluat lent. Glandele suprarenale nu sunt ușor accesibile chirurgului. Înainte de tomodesitometrie, chirurgii trebuiau să exploreze ambele suprarenale pentru a fi siguri de diagnostic și de localizarea tumorii. Incizia bilaterală subcostală sau pe linia mediană sunt utile pentru explorarea întregului abdomen și au fost primele incizii folosite. În 1923, George Crile a introdus abordul lateral sau lombar, cu expunerea rinichiului și rezecția tumorii adenale. Hugh Young, un urolog din Baltimore, a descris abordul posterior în adrenalectomie, cu dureri postoperatorii mai reduse, dar cu o expunere limitată. Această tehnică a fost înlocuită recent de laparoscopie. Abordul laparoscopic a fost introdus de Chapius și reprezintă cea mai bună alegere pentru cele mai multe tumori și pentru hiperplazia suprarenalei datorită avantajelor chirurgiei minim invazive; chirurgia robotică are indicații largi în acest domeniu. [1,5]

PANCREASUL ȘI GLANDELE ENDOCRINE ALE TRACTULUI DIGESTIV

Identificarea secretinei de către Bayliss și Starling, în 1902, a fost primul semn că tractul digestiv este un organ endocrin. Deoarece celulele endocrine sunt dispuse difuz la nivelul tractului digestiv, cunoștințele despre sistemul gastro-entero-pancreatic s-au dezvoltat încet. În 1869, Paul Langerhans din Berlin a descoperit insule de celule endocrine în pancreas, pe care le-a numit „insulele Langerhans”. În 1870, Heidenhain din Prusia a descoperit celulele enterocromafine din stomac, iar în 1887, Kulchitsky (Rusia) a identificat celule similare în intestin. În 1907, Oberndorfer din München notează că mai multe tumori benigne cromafine intestinale sunt asemănătoare carcinoamelor și le-a numit carcinoide. [1,6]

Gastrina a fost descoperită în 1905, insulina în 1922 și colecistokinina în 1928. În 1952 s-a demonstrat că celulele enterocromafine ale tractului digestiv produc hormonul 5-hidroxitriptamina (5-HT). Mai târziu, în 1977, s-a descoperit că pancreasul produce o multitudine de hormoni cum ar fi insulina, glucagonul, somatostatina, polipeptidul pancreatic și VIP (polipeptidul vasoactiv intestinal). Au mai fost identificate în tractul gastrointestinal celule producătoare de hormoni, cum ar fi celulele secretoare de gastrină din antrul gastric și duoden, celulele secretoare de colecistokinină și secretină din intestinul subțire.

În 1922, Paulescu a descoperit insulina. Hiperinsulinismul endogen (insulinomul) a fost primul sindrom hormonal gastro-intestinal descris (Nicholls, în 1902) [6]. Charles Mayo a operat primul pacient cu insulinom, în 1926. Acest pacient avea o tumoră malignă cu metastaze hepatice, iar tumora nu a fost rezecată. În 1929, Roscoe Graham a efectuat cu succes prima rezecție a unui insulinom la un pacient din Toronto. În 1935, Alan Whipple adună o serie de 32 de pacienți cu insulinom, pe care îi identifică prin triada diagnostică: simptome de hipoglicemie, valori scăzute ale glicemiei, dispariția fenomenelor după administrarea de glucoză [7].

Sindromul carcinoid a fost descris prima dată în 1953, de două grupuri separate: Rosenbaum & colab. și Isler și Heldinger din Zurich. Pacienții prezentați de aceștia aveau flush cutanat, tahicardie și metastaze hepatice de la o tumoră carcinoidă ileală. În 1954, Waldenstrom și Pernow au identificat 5-HT și histamina în urina și sângele unui pacient cu sindrom carcinoid. Ulterior, s-a descoperit că tumorile carcinoidale ale tractului digestiv superior secretă 5-HT, histamină, 5-hidroxitriptofan și kalikreină care eliberează bradikinină și prostaglandine în sânge. Tumorile carcinoidale ale tractului digestiv superior produc sindroame carcinoidale atipice datorită diferiților hormoni pe care îi secretă. [1,8]

În 1905, John Edkins a postulat mecanismul umoral al secreției acide a stomacului când a observat că denervarea gastrică produce scăderea secreției gastrice când bolul alimentar ajunge în stomac. El a observat, la câini, că extractele de mucoasă pilorică injectate intravenos determină creșterea secreției sucului gastric și a denumit substanța activă „gastrină”. În 1948, Morton Grossman a demonstrat că distensia porțiunii gastrice antrale cauzează secreție acidă la nivelul porțiunii fundice a stomacului. În 1955, la Congresul Societății Americane de Chirurgie, Zollinger și Ellison au descris doi pacienți cu ulcere gastrice și jejunale recurente, hipersecreție acidă gastrică și tumoră pancreatică a celulelor insulare non-beta. În 1959, Gregory și Tracy au extras gastrina dintr-o tumoră pancreatică a celulelor insulare non-beta, la un pacient cu sindrom Zollinger-Elison (ZES). [1,8]

În 1964, Oberhelman a fost primul care a raportat un gastrinom la nivelul duodenului. Zollinger recomandă gastrectomia totală la acești pacienți din cauza bolii ulceroase peptice severe, deoarece este singura procedură care poate controla hipersecreția acidă. Această procedură chirurgicală a fost singura șansă a acestor pacienți până în 1979, când aciditatea gastrică din ZES a putut fi efectiv controlată prin inhibitorii de pompă de protoni – omeprazol, pantoprazol etc. Următoarea metodă chirurgicală recomandată a fost rezecția gastrinomului, care a fost curativă la 40% dintre pacienții cu ZES sporadic, dar și la câțiva pacienți cu ZES în cadrul neoplaziei endocrine multiple (MEN-1).

În 1958, Verner și Morrison din Durham au raportat cazurile a doi pacienți decedați care prezentau diaree severă, hipokalemie și o tumoră pancreatică non-insulinosecretantă. În 1970, Sami Said a izolat, la un pacient cu simptomatologie asemănătoare, un mic peptid, pe care l-a analizat, sintetizat și l-a numit VIP (polipeptidul vasoactiv intestinal). [9]

În 1922, John Murlin din New York a descoperit că extractele pancreatice pot cauza hiperglicemie în contrast cu acțiunea insulinei. El a numit acest nou hormon „glucagon” și a emis ipoteza că acesta este secretat de celulele insulare alfa pancreatice. În 1953, el a identificat un peptid care este antagonist insulinei. Glucagonul este secretat ca răspuns la concentrațiile mici de glucoză, stimulează glicogenoliza și gluconeogeneza, crescând nivelurile serice ale glucozei. În 1963, Roger Unger (Dallas) a identificat, la autopsie, glucagonul în patru extracte tumorale insulare pancreatice. Malcom McGavran este primul care descrie un pacient cu glucagonom. Acest pacient avea diabet zaharat, anemie, rush tegumentar, tumoră pancreatică și metastaze hepatice. Hiram Polk a dezvoltat chirurgia acestor tumori și a descoperit nivele mari ale glucagonului în tumoră și în plasma pacienților. Descrierea completă a sindromului îi aparține lui Mallison (Londra) care a raportat 9 cazuri și a descris și hipoaminoacidemia ca făcând parte din sindrom. [1]

În 1977, Larsson și colab. au fost primii care au descris somatostatina ca inhibitor al secreției pancreatice [10]. Ulterior, Ganda a publicat cazul unui pacient colecistectomizat în antecedente și care a suferit o duodenopancreatectomie cefalică tip Whipple pentru o tumoră pancreatică cefalică și metastaze ganglionare limfactice. Sindromul complet al somatostatinomului a fost descris, în 1979, de Guenter Krejs și colab. din Dallas care au întâlnit la 6 pacienți triada: diabet zaharat, steatoree și colelitiază. [1]

NEOPLAZIILE ENDOCRINE MULTIPLE

Tumorile endocrine multiple au fost descrise prima dată în 1903, de către Jakob Erdheim din Viena, care a găsit la autopsia unui pacient cu acromegalie, tumoră hipofizară, gușă nodulară, trei glande paratiroide hipertrofiate și necroză pancreatică. Acesta este cel mai grav caz de tumori endocrine multiple, dar adevăratul sindrom nu a fost identificat decât în 1953. Underdahl și colab. de la Mayo Clinic au raportat 8 pacienți cu „adenoame endocrine multiple”. Toți pacienții aveau tumori de paratiroidă, doi prezentau acromegalie, iar trei dintre ei aveau boală ulceroasă severă (probabil ZES). Autorii au introdus termenul de „adenoame endocrine multiple”, care ulterior a fost înlocuit cu „neoplazie endocrină multiplă” deoarece acest nume exprimă mult mai clar caracteristicile patologiei descoperite. În 1954, Paul Wermer din New York a pus bazele geneticii sindromului MEN-1, descriind transmiterea autosomal dominantă a acestuia. Zollinger și Ellison au demonstrat clar că sindromul care le poartă numele este predominant în sindromul MEN-1. Wermer a raportat că 19 din 20 de pacienți din studiul său aveau antecedente familiale de ZES. El a mai descris ca făcând parte din sindrom tumorile multiple lipomatoase și carcinoidele gastro-intestinale. În 1964, Ballard și colab din Detroit au făcut un studiu pe 85 de pacienți cu MEN-1. Cea mai frecventă anomalie a fost hiperparatiroidismul primar (90%); tumora pancreatică a fost prezentă în 80% din cazuri și tumora hipofizară la 66% dintre pacienți. În 1997, Chandrasekharappa, folosind o tehnică de biologie moleculară de clonare, a descoperit gena implicată în sindromul MEN-1 [1]. Ea este localizată pe cromozomul 11 și a fost numită menina. Mutația este la nivelul exonului 10, (crs. 11) unde se găsește gena care codează menina (proteină nucleară de 610 aminoacizi care interacționează cu factorul de transcripție AP1, JunD, Smad3, NFkappaB [11]. Mutațiile afectează întreaga secvență de codare, dar mai ales regiunile care interacționează cu JunD, Smad3, NFkB. Deși se considera că nu există corelații între genotip și fenotipul MEN 1 studii recente au demonstrat asocierea hiperparatiroidismului izolat cu mutații „missense” (înlocuirea unui aminoacid cu altul) între exonii 3 și 7 în porțiunea mijlocie a genei, iar mutațiile tip „nonsense” (se introduce un codon stop) în regiunile N- și C- terminale de la nivelul exonilor 2, 9, 10 se asociază cu malignitate crescută (Bartsch citat de Hessmann [12]). Wautot și colab. [13] pe un studiu efectuat la 170 de familii cu MEN I a identificat 165 de mutații diferite ale genei meninei, până în prezent fiind raportate cca. 240 de mutații; cele mai multe afectau domeniile din menină care interacționează cu JunD (codonii 1-40, 139-242, 323-428), Smad3 (codonul 478) și NFkappaB (codonii 276-479).

În 1961, John Sipple (New York) a publicat cazul unui bărbat de 33 ani cu o tumoră malignă tiroidiană masivă, feocromocitom bilateral și hiperplazie a glandelor paratiroide, descoperite la autopsie. El a mai identificat încă 5 pacienți cu cancer tiroidian într-un studiu cu 537 de pacienți cu feocromocitom. Incidența a fost de 1%, de 14 ori mai mare decât în populația generală [1]. În 1963, Preston Manning de la Mayo Clinic a identificat corect tipul de cancer tiroidian ca fiind carcinom medular care se dezvoltă din stroma amiloidă tiroidiană și a descris o hiperplazie a paratiroidelor asociată. El a numit această asociere „sindromul Sipple”, nume care a persistat până în 1968, când Alton Steiner, care a studiat un număr de 168 pacienți înrudiți, din care 25 aveau feocromocitom, 5 cancer medular tiroidian și 2 hiperplazie de paratiroide. Steiner a introdus termenul de MEN-2. De asemenea, Schimke și colab. au raportat cazuri similare la pacienți cu neurofibromatoză multiplă, carcinom medular

tiroidian și apariția unor tulburări caracteristice: anomalii osoase și status marfanoid. Schimke a încadrat acești pacienți în sindromul MEN-3. Mai mulți pacienți cu MEN-2 au fost descriși de Sizemore, Carney și colab. de la Mayo Clinic introducând termenul de MEN-2b, iar pacienții descriși de Steiner i-au încadrat ca având MEN-2a. Ambele au o transmitere autosomal dominantă. Calcitonina a fost identificată ca fiind markerul tumoral pentru carcinomul medular tiroidian. Pacienții înrudiți cu MEN-2a au fost descoperiți urmărind nivelul bazal și stimulat cu calciu și pentagastrină al calcitoninei. Prin această tehnică se identifică precis carcinomul medular tiroidian, înainte de evidențierea clinică a tumorii. În 1995, Santoro a identificat gena al cărui defect determină apariția MEN-2a și MEN-2b, o oncogenă pe care a numit-o RET. Ea este responsabilă de activitatea tirozin kinazei membranare și se găsește pe cromosomul 10. Mutațiile de la nivelul RET sunt implicate în apariția ambelor sindroame. Mutații similare au fost descrise în carcinomul medular tiroidian familial, fără ca acesta să fie însoțit de alte tumori endocrine. Deoarece toți pacienții care au mutații vor dezvolta carcinom medular tiroidian, Wells a practicat tiroidectomia bazându-se numai pe identificarea mutațiilor individuale prezente la pacienții înrudiți, care aveau MEN-2a. Fiecare pacient a avut carcinom medular tiroidian sau hiperplazia celulelor C. Aceasta este prima dată când o procedură chirurgicală s-a bazat pe identificarea defectelor genetice. Doar MEN-2a și MEN-2b pot fi tratate în acest mod, eventuale alte condiții vor fi rezolvate similar [14].

CONCLUZII

Istoria chirurgiei endocrine este relativ recentă, începând odată cu descoperirea glandelor și hormonilor la începutul secolului XX. Theodore Kocher a câștigat premiul Nobel pentru dezvoltarea tehnicii meticuloase de tiroidectomie și a cunoștințelor despre tiroidectomia subtotală necesară în prevenția hipotiroidiei. Majoritatea glandelor endocrine au fost identificate din punct de vedere anatomic în jurul anului 1900. Principalii hormoni au fost identificați prin extracție chimică de la nivel glandular, după purificare și sinteză. Sistemul glandular difuz al tractului digestiv nu a fost descris până în anii 1950, când majoritatea hormonilor au fost identificați. Chirurgia endocrină s-a dezvoltat în anii 1960, odată cu introducerea RIA, ceea ce a permis măsurarea precisă și rapidă a circulației hormonale și diagnosticarea exactă a anomaliilor hormonale. Chirurgii au dezvoltat chirurgia endocrină studiind cu atenție pacienți deosebiți, cu diferite sindroame endocrine și familiile lor. Aceasta a ajutat la identificarea tumorilor și caracterizarea variatelor funcții ale hormonilor. S-au dezvoltat numeroase tehnici chirurgicale, s-au introdus chirurgia laparoscopică și chirurgia robotică în excizia tumorilor endocrine, cu o mortalitate redusă și avantajele chirurgiei minim invazive. Ultimele cercetări identifică schimbările genetice specifice ce apar în sindroamele și tumorile endocrine. Aceste descoperiri pot schimba indicațiile chirurgicale în funcție de condițiile specifice existente.

BIBLIOGRAFIE

1. Norton J.A. – History of Endocrine Surgery in *Basic Science and Clinical Evidence* (sub red. Norton J.A., Randal Bollinger R., Chang A.E., Lowry S.F., Mulvihill S.J., Pass H.I., Thompson R.W.). Ed. Springer, 2001: 849-857
2. Addison T. On the constitution and local effects of disease of the suprarenal capsules. London: 1855
3. Mayo CH. Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve. *JAMA* 1927;89: 1047-1050
4. Holton P. Noradrenaline in tumors of the adrenal medulla. *J Physiol* 1949;108: 525-529
5. Chapius Y. Laparoscopic adrenalectomy: a report of 25 operations. *Presse Med* 1995;24: 845-851
6. Juvara I., Dragomirescu C. Insulinoamele în *Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin*, s. red. I. Chiricuță, Colecția Enciclopedia Oncologică, Vol. 14, 1984, Cluj-Napoca, 262-283
7. Whipple AO. The surgical Therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938;3: 237
8. Vidu Viorica. Istoricul tumorilor carcinoide în *Tumori carcinoide*, Ed. BIC ALL, București, 2004:7-9
9. Verner JW, Morrison AB. Endocrine pancreatic islet disease with diarrhea. *Arch Intern Med* 1974;133: 492-500

10. Larsson LI, Ingamansson S, Rhefeld JF, et al. Pancreatic somatostatinoma. *Lancet* 1977;1: 666
11. Jensen T.R., Norton A.J.: Pancreatic endocrine tumors în *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7-th edition, Saunders Elsevier Science 2002, 988-1016
12. Hessman O. Genetic studies of endocrine abdominal tumors: Acta Universitatis Uppsaliensis, *Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine*, 2001, 1038, 64
13. Wautot V., Vercherat C., Lespinasse J., Chambe B., Lenoir G.M. et al Germline mutation profile of MEN 1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN1 protein, *Hum Mutat* 2002 Jul; 20(1): 35-47
14. Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg* 1994; 220: 237-247