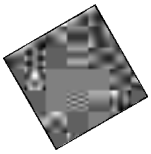
Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 21 - Settembre 1986 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

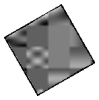
ISSN 0394 3291

Caleidoscopio *Italiano*

Paolo Limone



Feocromocitoma



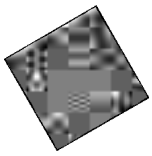
21

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

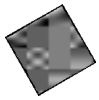
Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1986

Caleidoscopio
Italiano

Paolo Limone



Feocromocitoma



21

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1986

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

Le nostre conoscenze attuali su feocromocitoma, così magistralmente illustrate da questa monografia del dottor Paolo Limone hanno una ben lunga storia.

Il feocromocitoma fu descritto, infatti, perla prima volta nel 1886 da Frankel e deve il suo nome (tumore a cellule brune) a Pick che lo coniò nel 1912.

Nel 1922 Labbe dimostrò l'associazione del tumore con l'ipertensione arteriosa parossistica.

Nel corso del 1920 Roux in Francia e Mayo in America operarono per primi pazienti affetti da questo tumore, mentre la prima diagnosi preoperatoria fu posta da Pincoffs a Baltimora nel 1929.

La dimostrazione di una sostanza simil-epinefrina nel tumore risale sempre al 1929 e la si deve a Rabin.

Von Euler isolò nel 1946 la norepinefrina nei tessuti e nel 1947 Holtz nella ghiandola surrenalica.

Il resto è storia relativamente più recente.

Il dottor Paolo Limone ricercatore presso la Clinica Medica B. dell'Università di Torino, specializzato in Medicina Interna e poi in Endocrinologia, si è interessato alle problematiche legate allo screening dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa e quindi in particolare dell'ipertensione arteriosa endocrina.

Autore di numerose pubblicazioni su questo settore, ma anche nel campo della neuroendocrinologia, diabetologia epatologia tiroidea, ritengo abbia svolto il lavoro in modo che i lettori giudicheranno sicuramente positivo.

Sergio Rassu

1) LE CATECOLAMINE

1.1) Cenni di embriologia e di anatomia del sistema nervoso simpatico e della midollare surrenale.

Le catecolamine sono localizzate nelle terminazioni del sistema nervoso simpatico, nella midollare surrenale ed in altre sedi dove è presente tessuto cromaffine; sono inoltre ampiamente distribuite in neuroni del sistema nervoso centrale. Il sistema nervoso simpatico e la midollare surrenale hanno una comune origine embrionale, derivando entrambi dalle cellule primitive della cresta neurale (simpatogonio). Intorno alla V settimana di gestazione una quota di cellule indifferenziate si trasforma in neuroblasti e quindi in simpatociti, che daranno origine al sistema nervoso simpatico; altri simpatogoni si trasformano in feocromoblasti e feocromociti, destinati a formare la midollare surrenale (VI-VIII settimana).

(I feocromoblasti ed i feocromociti sono denominati cellule cromaffini per le loro peculiarità tintoriali: esposti a soluzioni di bicromato di potassio assumono infatti una caratteristica colorazione bruna dovuta alla ossidazione delle catecolamine in essi contenute ed alla loro polimerizzazione in composti pigmentati).

Feocromoblasti e feocromociti si raccolgono anche lungo i lati dell'aorta, dove formano i paragangli; danno inoltre origine all'organo di Zuckerkandl, sito in corrispondenza della diramazione dell'arteria mesenterica inferiore; questa struttura costituisce la principale fonte di catecolamine nel primo anno di vita, dopo di che viene sostituita in questa funzione dalla midollare surrenale.

Piccole raccolte di cellule cromaffini si ritrovano anche in corrispondenza dei plessi simpatici addominali ed in altri distretti del sistema nervoso simpatico.

Cellule cromaffini e sistema APU D. Le cellule cromaffini fanno parte di quel sistema indicato da Pearse con la sigla APUD (Amine Precursor Uptake Decarbossilation), composto da varie linee cellulari che hanno in comune l'origine embriologica e la prerogativa di accumulare al loro interno amine e/o loro precursori e di decarbossilare gli aminoacidi.

Nel corso della vita embrionale queste cellule si distribuiscono ai numerosi tessuti (donde la denominazione di sistema endocrino diffuso) dove vanno incontro ad un processo di differenziazione, a seguito del quale assumono la proprietà di sintetizzare amine e/o peptidi specifici in rapporto alla sede.

Istologia della midollare surrenale. Nella midollare surrenale le cellule, grandi e con ampio citoplasma, sono raccolte in gruppi o cordoni che contraggono stretti rapporti con la parete di capillari sinusoidali e di vene. I cor-

doni sono separati da uno stroma di connettivo lasso. Nel citoplasma delle cellule si possono osservare al ME granuli contenenti catecolamine.

Vascolarizzazione della midollare. L'apporto ematico alla midollare è affidato ad un duplice sistema vascolare costituito dalle arterie midollari, che provengono dalla capsula e penetrano direttamente nella midollare, e dai sinusoidi della corticale che contraggono anastomosi coni capillari della midollare. Le strette connessioni tra il sistema vascolare della corticale e quello della midollare hanno una notevole rilevanza fisiologica, in quanto le elevate concentrazioni di cortisolo presenti nel sangue refluo dalla corticale sembrano determinanti per la regolazione della sintesi dell'adrenalina.

L'innervazione della midollare è sostenuta da fibre prepangliari che si ramificano intorno alle singole cellule.

I corpi cellulari di questi neuroni sono situati nei nuclei intermedio-laterali del midollo spinale da T_3 ad L_3; la loro attività è sottoposta al controllo del sistema nervoso centrale.

1.2) Biosintesi

La sintesi delle catecolamine avviene attraverso una serie di reazioni enzimatiche (fig. 1) che utilizzano come substrato iniziale l'aminoacido tirosina, che a sua volta deriva direttamente dagli alimenti oppure dalla trasformazione della fenilalanina (2-3).

Le terminazioni nervose adrenergiche e le cellule cromaffini captano la tirosina dal liquido extracellulare con un meccanismo di trasporto attivo. Nel citoplasma la tirosina viene trasformata in L-dopa per opera dell'enzima tirosina-idrossilasi; è questa la tappa limitante la velocità di sintesi delle catecolamine, che è inibita da elevate concentrazioni citoplasmatiche di noradrenalina e da sostanze farmacologiche quali l'α-metil-paratirosina, e stimolata da un aumento della attività neuronale e dalla diminuzione dei depositi di catecolamine (questa modalità di regolazione dell'attività della tirosina-idrossilasi realizza un sistema di controllo, particolarmente importante a livello delle terminazioni nervose, che ha lo scopo di assicurare la presenza di livelli di noradrenalina relativamente costanti nelle terminazioni, anche in presenza di una esaltata attività neuronale).

La L-dopa viene trasformata in dopamina dalla dopa-decarbossilasi: questo enzima, diffuso in tutti i tessuti, non è specifico, potendo utilizzare come substrato aminoacidi aromatici dalla struttura simile alla dopa (trasforma anche l'α-metildopa in α-metilnoradrenalina).

La dopamina viene raccolta in vescicole di deposito, dove ha luogo la fase finale del processo biosintetico, che prevede la conversione della dopamina a noradrenalina, catalizzata dalla dopamina-13-idrossilasi, ed infine la metilazione della noradrenalina che porta alla formazione di adrenalina, reazione catalizzata dalla feniletanolamina-N-metiltransferasi (PNMT).

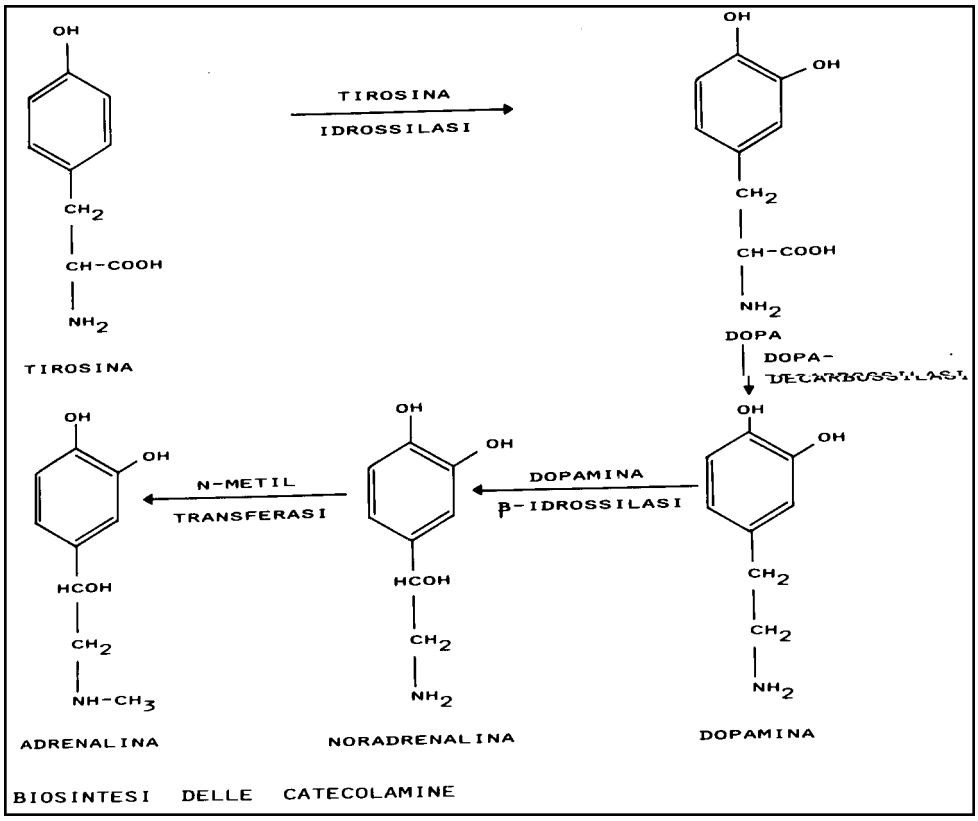


Figura 1. Biosintesi delle catecolamine

La PNMT è presente pressochè esclusivamente nel citosol delle cellule della midollare del surrene ed in alcuni neuroni del sistema nervoso centrale. Questo enzima viene indotto dai glicocorticoidi; ciò spiega la sua elevata attività nella midollare surrenale, in particolare nelle cellule più vicine ai seni venosi cortico-midollari che risultano esposte alle alte concentrazioni di cortisolo refluo dalla vicina corticale (5). La PNMT è inibita da elevate concentrazioni di adrenalina.

1.3) Deposito

All'interno delle terminazioni nervose e del citoplasma delle cellule che le sintetizzano, le catecolamine vengono accumulate in granuli di deposito (6), del diametro di circa 1μ, costituiti da una membrana ricca di proteine, fosfolipidi e colesterolo e da una matrice interna che, oltre alle catecolamine, contiene adenosintrifosfato, ioni calcio e magnesio e varie proteine, tra cui la dopamina-β-idrossilasi, peptidi oppioidi, ed un complesso di proteine denominate "cromogranine", di cui la più importante è la cromogranina A (7).

I peptidi oppioidi sembrano coinvolti nella modulazione della secrezione delle catecolamine (8), mentre l'A TP e la cromogranina A sarebbero implicati nei meccanismi di immagazzinamento delle catecolamine (attraverso la regolazione dell'osmolarità all'interno dei granuli) (9). Le proteine contenute nella matrice delle vescicole vengono rilasciate insieme con le catecolamine nel corso dell'esocitosi.

1.4) Secrezione

La secrezione delle catecolamine avviene, sia nella midollare surrenale sia nelle terminazioni nervose, attraverso un processo di esocitosi che prevede la fusione della membrana dei granuli con quella della cellula e la dismissione di tutto il contenuto della matrice.

La liberazione della noradrenalina da parte delle cellule nervose è determinata dal potenziale d'azione che origina dai corpi cellulari ed induce un aumento del calcio nel citoplasma, il quale innesca a sua volta il meccanismo di liberazione esocitotica della noradrenalina nello spazio giunzionale. La secrezione neuronale della noradrenalina risente di una modulazione locale che si esplica a livello giunzionale, tramite recettori specifici localizzati sulla membrana neuronale stessa (10); recettori di tipo $\alpha 2$ (v. paragrafo 1.7) esercitano un potente effetto inibitorio e vengono attivati da elevate concentrazioni di noradrenalina nello spazio intersinaptico, mentre recettori $\beta 2$ hanno proprietà stimolanti, ma la loro importanza fisiologica è modesta.

La secrezione delle catecolamine da parte della midollare surrenale è sotto il controllo del sistema nervoso centrale: tutti gli stimoli fisici ed emotivi (tab. 1) agiscono tramite una via finale comune rappresentata dai nervi splancnici (11).I nervi splancnici utilizzano come trasmettitore l'acetilcolina, la quale depolarizza la cellula cromaffine aumentandone la permeabilità agli ioni Na^{+} e Ca^{++} (12); l'incremento del calcio intracellulare stimola la secrezione di catecolamine (tale effetto è parzialmente antagonizzato dai farmaci che bloccano i canali del calcio).

Ansia	Ipotensione
Paura	Ipercapnia
Dolore	Piacere intenso
Freddo	Traumi
Fame	Sforzi fisici

Tabella 1. Fattori che stimolanola secrezione delle catecolamine

Sostanze presenti in circolo quali il glucagone, l'istamina, l'angiotensina Il, la bradikiama, sono in grado di liberare direttamente le catecolamine dalla midollare surrenale: tale effetto si esplicherebbe prevalentemente in alcune condizioni fisiopatologiche (ipotensione, ipoglicemia), potenziando la risposta midollare agli stimoli mediati dal sistema nervoso (11). Nel plasma le catecolamine circolano coniugate soprattutto con solfato oppure in forma libera biologicamente attiva, che rappresenta circa l'l% della dopamina, il 15% dell'adrenalina ed il 30% della noradrenalina.

Nei soggetti normali, in posizione supina ed a riposo, le concentrazioni plasmatiche di adrenalina sono pari a circa 50-60 pg/ml, quelle della noradrenalina 200 pg/ml e quelle della dopamina 100 pg/ml.

Variazioni importanti si osservano in rapporto a varie situazioni fisiologiche e fisiopatologiche (16).

1.5) Metabolismo

L'emitiva delle catecolamine libere è brevissima (1-2'); una volta liberate dalle terminazioni nervose o dalla midollare surrenale, esse vanno rapidamente soggette ad un metabolismo che, in rapporto alla sede neuronale o extraneuronale, avviene secondo due modalità definite rispettivamente uptake 1 e uptake *2.* (13-15).

Captazione neuronale (uptake 1). Consiste nella captazione da parte della terminazione nervosa della noradrelina liberata nello spazio intersinaptico.

Circa l'80-90% del neurotrasmettitore segue questa via di inattivazione: anche una piccola quota di catecolamine circolanti viene ricatturata dalle terminazioni neuronali.

L'uptake 1 è un processo attivo, dipendente dalla pompa sodio-potassio, che viene inibito per competizione da varie amine simpatico-mimetiche (in particolare metaraminolo e anfetamine), dagli antidepressivi triciclici, dalle fenotiazine, dalla cocaina e da altri farmaci in grado di interferire con il trasporto del sodio (13).

All'interno della terminazione il destino del neuro-trasmettitore è duplice: può infatti essere nuovamente immagazzinato nei granuli ai fini di un riutilizzo, oppure essere deaminato dalle monoaminoossidasi (MAO). Questo sistema enzimatico, localizzato sulla superficie esterna della membrana mitocondriale, trasforma le catecolamine nelle rispettive aldeidi (normalmente non presenti nei tessuti e nei fluidi corporei), che successivamente vengono ossidate in acidi ad opera dell'enzima aldeide-deidrogenasi, oppure in alcool o glicole per effetto dell'aldeide-reduttasi. Le MAO sono largamente diffuse nei tessuti, ma in modo prevalente nei neuroni; questo sistema enzimatico ha una maggior specificità per la noradrenalina, che viene trasformata in diidrossifenilglicole o in acido diidrossimandelico. Dalla metilazione di questo composto origina infine l'acido vanilmandelico (14, 15) (fig. 2).

Captazione extraneuronale (uptake 2). Rappresenta la più attiva via di metabolizzazione delle catecolamine circolanti, mentre interessa in misura meno rilevante le catecolamine rilasciate dalla terminazione nervosa (14). Questo processo non è specifico per le catecolamine, è inibito da vari steroidi, dalla fenossibenzamina e dalla normetanefrina, ma non dai farmaci che bloccano la captazione neuronale (13-15).

L'enzima chiave è la catecol-o-metiltransferasi (COMT), ampiamente diffuso, ma particolarmente concentrato nel tessuto epatico e renale, che catalizza la metilazione delle catecolamine trasferendo radicali metilici dalla s-adenosilmetionina (15).

Circa il 70% della adrenalina circolante va soggetta alla metilazione e trasformata in metanefrina; a sua volta questo prodotto può essere convertito dalle MAO nella rispettiva aldeide e poi ossidata ad acido vanilmandelico, il maggior prodotto di escrezione delle catecolamine (6-8 mg / 24 ore) (fig. 2).

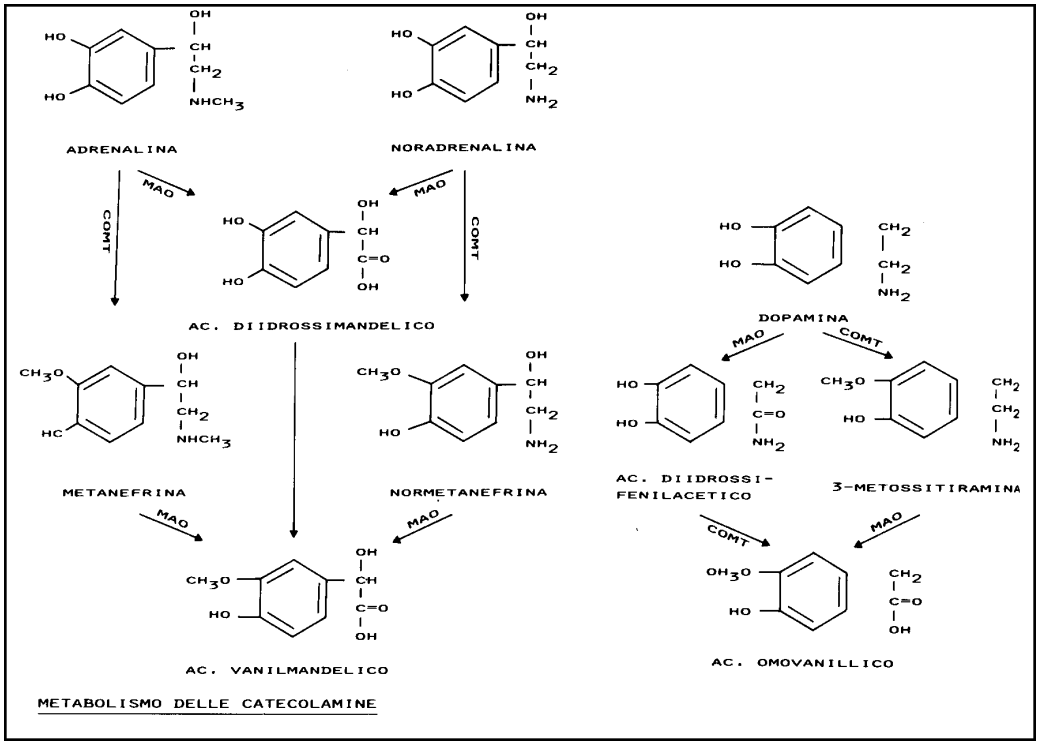


Figura 2. Metabolismo delle catecolamine

1.6) Coniugazione ed escrezione

Le catecolamine ed i loro metaboliti (AVM e nietenefrine in particolare) vengono escreti per via renale, sia come tali sia coniugati con solfato o glucuronide.

1.7) Azioni fisiologiche delle catecolamine. Recettori adrenergici.

L'adrenalina, sintetizzata prevalentemente dalla midollare surrenale, viene rilasciata direttamente nel circolo sanguigno, e svolge effetti vascolari ed ormonali; il suo ruolo a livello cerebrale è invece trascurabile.

La noradrenalina, al contrario, è presente in piccole quantità nella midollare surrenale, mentre svolge un ruolo fondamentale come neurotrasmettitore a livello del sistema nervoso centrale e del sistema simpatico periferico.

La dopamina, oltre che precursore delle altre catecolamine, è essa stessa un importante neurotrasmettitore cerebrale.

Tutte e tre le catecolamine esplicano i loro effetti fisiologici tramite l'interazione con specifici recettori di membrana, la cui caratterizzazione si deve ad Ahlquist (1948), il quale li classificò sulla base di criteri farmacologici, valutando la potenza con cui vari farmaci simpatico-mimetici erano in grado di stimolare in vitro ed in vivo sistemi fisiologici costituiti da tessuti sensibili alle catecolamine (17). Vennero cosi inizialmente definiti recettori α quelli che erano stimolati in ordine di potenza da noradrenalina > adrenalina $\gg$ isoproterenolo, mentre furono denominati β i recettori stimolati nell'ordine da isoprotenerolo > adrenalina > noradrenalina.

Recentemente, sempre sulla base della sensibilità a farmaci agonisti, è stata attuata una ulteriore suddivisione in quattro sottotipi: α_1, α_2, β_1, β_2; (10); sono stati inoltre identilicati recettori specifici per la dopamina (D_1 e D_2). Nella tabella 2 sono riportati gli agonisti e gli antagonisti di ciascun sottotipo di recettore.

Occorre tener presente che la specificità non è assoluta; molti farmaci agiscono inibiti, con diversa potenza, su entrambi i sottotipi dei recettori α e β; inoltre antagonisti selettivi per i recettori β-adrenergici non esistono: l'azione selettiva di alcuni farmaci sui recettori β, è infatti presente solo a basse dosi e si riduce nettamente aumentando le concentrazioni.

I recettori α_1 sono post-giunzionali e localizzati prevalentemente a livello dei muscoli lisci vascolari, di cui causano la contrazione.

I recettori α_2 si trovano soprattutto sulla membrana cellulare delle terminazioni dei neuroni adrenergici e mediano con meccanismo di feed-back negativo l'inibizione della liberazione del neurotrasmettitore; recettori α_2 sono stati messi in evidenza anche in sede postsinaptica nella muscolatura liscia vascolare e nel tessuto adiposo in associazione con recettori α_1, nonchè sulla

Recettore	Agonisti	Antagonisti
α_1	Fenilefrina Metossamina Noradrenalina	Prazosina
α_2	Clonidina Tramazolina Metilnoradrenalina Ossimetazolina	Yohimbina
		Fentolamina* Fentolamina
β_1	Noradrenalina Adrenalina Dobutamina	Metoprolo Atenololo Acebutololo
β_2	Isoproterenolo Adrenalina Salbutamolo Terbutalina Clenbuterolo Fenoterolo	Butossamina
		Propranololo* Oxprenololo* Pindololo*
D_1	Apomorfina (parziale Dopamina	Cis-flupentixolo
D_2	Dopamina Apomorfina Bromocriptina Lisuride	Metoclopramide Sulpiride

Tabella 2. Agonisti e antagonisti dei ricettori delle catecolamine

*antagonisti non selettivi

membrana cellulare delle piastrine (10). I recettori β_1 sono quasi esclusivamente post-sinaptici e localizzati a livello del cuore (dove mediano effetti cronotropi ed inotropi positivi e stimolano la glicogenesi) del tessuto adiposo (azione lipolitica), dell'intestino (rilasciamento della muscolatura liscia), delle ghiandole salivari (stimolazione della secrezione).

I recettori β_2 sono situati sulle cellule muscolari lisce dei vasi, dei bronchi e dell'utero, di cui provocano il rilasciamento; essi mediano inoltre la glicogenesi nel muscolo scheletrico ed inibiscono la liberazione dei mediatori dell'anafilassi.

Recettori β_2 giunzionali sono presenti sulla membrana delle terminazioni nervose del sistema simpatico; la loro attivazione stimola la liberazione di noradrenalina con meccanismo di feed-back positivo; poichè tuttavia questi recettori hanno una elevata affinità per l'adrenalina ma bassa per la noradrenalina, si può ipotizzare che il loro ruolo nella regolazione locale della liberazione del neurotrasmettitore non sia fisiologicamente rilevante. (Nella tabella 3 sono riassunti gli effetti fisiologici mediati dai vari recettori).

I recettori per la dopamina sono presenti in varie aree cerebrali, nella parete delle arterie renali e mesenteriche, nelle cellule della glomerulosa surrenale. Anche i recettori dopaminergici sono suddivisi in due tipi, D_1 e D_2, sulla base delle caratteristiche farmacologiche (18).

La dopamina partecipa al controllo di numerose attività cerebrali e della secrezione preipofisaria, determina vasodilatazione periferica che, a livello renale, favorisce l'escrezione del sodio; inibisce infine la secrezione di aldosterone.

Secondo messaggero A seguito dell'interazione catecolamine-recettore viene attivata una serie di meccanismi che regolano la risposta cellulare.

La risposta alla stimolazione del recettore sito sulla membrana cellulare è mediata da un secondo messaggero, diverso per ogni tipo di recettore (10, 19).

I recettori β (sia β_1 sia β_2) eD_2 attivano l'adenilciclasi ed aumentano i livelli di AMPc intracellulare, che rappresenta il secondo messaggero; a sua volta l'AMPc attiva una proteinchinasi ed una fosfoproteinfosfatasi, enzimi che catalizzano la fosforilazione e la defosforilazione di enzimi o di strutture cellulari che mediano i fenomeni metabolici promossi dalle catecolamine.

I recettori α_1 non agiscono tramite nucleoridi ciclici, ma favoriscono l'ingresso del calcio all'interno della cellula ed aumentano l'idrolisi dei fosfoinositoli.

I recettori α_2 inibiscono l'adenilciclasi, riducendo i livelli intracellulari di AMPc.

Il numero e/o l'affinità dei recettori per il neurotrasmettitore o l'ormone possono variare in numerose condizioni fisiologiche e patologiche: vi sono evidenze sperimentali che con l'invecchiamento diminuiscono i recettori β, e

Organo o Tessuto	Recettore	Effetto
Miocardio	β_1	↑ Frequenza ↑ Contrattilità ↑ Conduzione A-V
Arterie coronarie	β_2	Dilatazione
Vasi sanguigni - muscolatura schelettrica - cute, visceri	 β_2 α	 Vasodilatazione Vasocostrizione
Bronchi	β_2	Dilatazione
Occhio	α	Dilatazione pupillare
Rene	β_1 α	↑ Liberazione di renina ↓ Liberazione di renina
Intestino	β α	Rilasciamento muscolatura Aumento del tono sfinteri
Pancreas	α β_2	↓ Secrezione insulina ↓ Secrez. glucagone ↑ Secrez. insulina ↑ Secrez. glucagone
Fegato	β_2	Glicogenolisi
Tessuto adiposo	β_1	↑ Lipolisi ↓ Lipolisi
Ghiandole sudoripare	α	↑ sudorazione
Ghiandole salivari	β_1	↑ secrezione
Utero	α β_2	contrazione rilasciamento
Deferente	β_2	rilasciamento

Tabella 3. Effeti biologici delle catecolamine

↑ = aumento; ↓ = diminuzione

che una dieta ipersodica favorisce un aumento delle concentrazioni dei recettori sia β sia α_2, mentre una dieta iposodica riduce i recettori β (10).

Un interessante meccanismo di regolazione del numero e dell'affinità dei recettori adrenergici (descritto anche per ormoni peptidici quali l'insulina) è quello per cui l'esposizione prolungata del recettore all'ormone oppure ad un farmaco agonista comporta una riduzione della risposta all'agonista stesso. Questo fenomeno è noto come desensibilizzazione o tachifilassi ed appare legato in un primo tempo ad una riduzione dell'affinità e quindi ad una reale diminuzione del numero dei recettori (down regulation) (10, 19).

E possibile anche il fenomeno opposto (up regulation), cioè l'aumento dei recettori con ipersensibilità agli agonisti, che fa seguito ad una ridotta esposizione alle catecolamine oppure ad un prolungato trattamento con antagonisti adrenergici. Tipica espressione clinica di questo fenomeno è la sindrome da sospensione di propranololo, consistente in aritmie, ischemia miocardica e stato di ipertono adrenergico.

2) IL FEOCROMOCITOMA

2.1) Generalità

Il feocromocitoma è un tumore secernente catecolamine, che si sviluppa dalle cellule cromaffini della midollare surrenale o dei paragangli.

La distinzione tra feocromocitoma e paraganglioma è spesso utilizzata per identificare rispettivamente le neoplasie surrenaliche e quelle extrasurrenaliche; essa tuttavia non trova una reale giustificazione, non esistendo fra le due forme sostanziali differenze di comportamento biologico.

Il feocromocitoma è una causa rara di ipertensione arteriosa; ciò nonostante deve essere accuratamente ricercato ogni qualvolta esista il sospetto clinico, dal momento che la rimozione comporta alte probabilità di guarigione, mentre il persistente eccesso di catecolamine circolanti e lo stato ipertensivo, grave e resistente al trattamento farmacologico, possono avere conseguenze letali; inoltre una non trascurabile percentuale di questi tumori ha un comportamento maligno.

2.2.) Epidemiologia

Il feocromocitoma è una neoplasia rara; nella popolazione generale ha una frequenza pari allo 0,1% circa di tutte le neoplasie (20, 21).

Manger e Gifford riportano una incidenza di 1:1000 ipertesi (22), Kvale e coll. dello 0,6% in uno screening di 8000 ipertesi (23); Plouin e coll. su *2585* ipertesi hanno diagnosticato il tumore in 11(0,4%) (24), mentre Tucker e Labarthe riferiscono una frequenza molto inferiore (0,04%) (25).

Il tumore può manifestarsi in ogni età, compresa l'infanzia, ma insorge con maggior frequenza tra i 30 e i 60 anni; dopo la pubertà risulta leggermente più frequente nel sesso maschile (26); può avere anche un andamento familiare geneticamente determinato.

In circa il 10% dei casi è maligno; questa evoluzione è più frequente nei feocromocitomi extrasurrenalici, in quelli familiari e nel sesso femminile.

2.3.) Biosintesi, deposito e liberazione delle catecolamine nel feocromocitoma.

Il feocromocitoma ha una capacità biosintetica molto elevata. Jarrott e Louis hanno dimostrato un aumento dell'attività di alcuni enzimi implicati nella sintesi delle catecolamine (tirosina-idrossilasi, dopa-decarbossilasi e del la dopamina-β-idrossilasi) (27); l'attività della feniletanolamina-N-metiltransferasi è risultata invece diminuita. Questo dato conferma l'osservazione che

nei feocromocitomi il contenuto di noradrenalina è generalmente assai più cospicuo di quello di adrenalina (la cui produzione è comunque limitata ai tumori surrenalici e dell'organo di Zuckerkandl).

Accanto alla vivace attività biosintetica, è stato inoltre documentato un ridotto catabolismo intratumorale delle catecolamine riferibile ad una minore attività delle MAO (in rapporto verosimilmente ad alterazioni dei mitocombri nei quali sono localizzati questi enzimi) e forse anche delle COMT.

Il risultato di queste alterazioni funzionali è un aumento del pool delle catecolamine, che in parte vengono immagazzinate nei granuli di deposito, in parte rimangono libere nel citoplasma (28).

La liberazione delle catecolamine segue modalità almeno in parte diverse da quelle della midollare normale, non ricevendo il feocromocitoma terminazioni dei nervi splanenici.

Le catecolamine possono diffondere direttamente dal citoplasma al circolo ematico (29), come dimostra il fatto che nel plasma di soggetti effetti da feocromocitoma non sempre si osservano aumenti proporzionali di catecolamine e di dopamina-13-idrossilasi (contenuta nelle vescicole e liberata fisiologicamente nel corso dell'esocitosi in quantità correlate con quelle delle catecolamine).

2.4.) Quadro clinico

Il quadro clinico del feocromocitoma è in rapporto:

1) all'eccesso di catecolamine ed ai loro effetti farmacologici sui recettori adrenergici;

2) alle conseguenze dell'ipertensione arteriosa sugli organi bersaglio;

3) alla sede ed alla eventuale diffusione metastatica del tumore.

Nei p. affetti da feocromocitoma possono essere presenti inoltre le manifestazioni di condizioni patologiche eventualmente associate (v. aspetti speciali).

La sintomatologia del feocromocitoma può presentarsi in modo accessionale oppure continuo, in rapporto al rilascio di catecolamine da parte del tumore; non vi è invece una netta correlazione tra tipo di catecolamina rilasciata e sintomatologia clinica, nonostante la prevalente attivazione dei recettori α o β, ad opera rispettivamente della noradrenalina e dell'adrenalina, possa giustificare alcune differenze, quali una maggiore incidenza di alterazioni metaboliche ed una frequenza cardiaca più elevata ed associata ad episodi di ipotensione nei casi di tumori che producono prevalentemente adrenalina, rispetto a quelli secernenti noradrenalina.

La manifestazione clinica fondamentale del feocromocitoma è l'ipertensione arteriosa, che può essere parossistica (con periodi intervallari di normotensione) oppure stabile, con o senza parossismi sovrapposti. Essa si accompagna ad una sintomatologia clinica proteiforme, generalmente più drammatica nelle forme accessionali.

Nel corso dei parossismi la cefalea è presente in oltre il 90% dei casi, descritta come pulsante oppure come un senso dipeso, spesso violenta, a sede variabile, che non presenta caratteristiche distintive rispetto a quella dovuta ad altre forme di ipertensione oppure alla cefalea muscolo-tensiva (30).

La sudorazione è presente in oltre il 70% dei casi, più accentuata al tronco ed al volto; la spiegazione di questo disturbo è controversa, potendo essere riferita a cause diverse: stimolazione β-adrenergica delle ghiandole sudoripare (31, 32), effetti delle catecolamine sui centri ipotalamici che regolano la temperatura corporea, accelerazione del metabolismo (aumento del consumo di 0_2 ed attivazione della lipolisi) (33).

Molto frequenti (oltre il 70% dei casi) (32) sono anche le palpitazioni o la sensazione di battito cardiaco più energico (in presenza o meno di tachicardia o di altre aritmie) per stimolazione dei recettori βì.

Comuni sono anche una sensazione di ansia ed i tremori. Dolori toracici sono riferiti nel 15-30% dei casi, con caratteristiche simil-anginose, probabilmente dovuti alla discrepanza tra apporto e consumo di 02 da parte del miocardio (30). Dolori addominali, nausea e vomito si riscontrano con analoga frequenza e possono simulare un quadro di addome acuto ed indurre a diagnosi errate. La loro genesi non è sempre chiara: in alcuni casi sono dovuti ad una colelitiasi associata (per motivi ignoti l'incidenza di questa affezione è superiore nei pazienti con feocromocitoma rispetto alla popolazione normale) (30), in altri vengono imputati ad ischemia intestinale, spasmo dello sfintere pilorico, diminuzione della motilità intestinale con stipsi ostinata (36, 37).

Sintomi assai meno frequenti sono parestesie agli arti e fenomeni raynaudiani (34).

La durata del singolo attacco è variabile: nell'80% dei casi è inferiore ad un'ora e nel 50% inferiore a quindici minuti.

Al termine permane un senso di spossatezza, mentre la pressione arteriosa può risultare normale; talora si osserva una franca ipotensione (34).

Nelle fasi iniziali della malattia gli attacchi possono essere sporadici, ma la loro frequenza tende ad intensificarsi con l'andar del tempo; in qualche caso si ripetono parecchie volte nella giornata, ma nella maggior parte dei pazienti si verificano due o tre attacchi la settimana.

Il singolo parossismo può manifestarsi spontaneamente oppure essere scatenato da uno dei numerosi fattori elencati nella tabella 4.

Nelle forme con ipertensione stabile i sintomi soggettivi sono meno frequenti e clamorosi.

La cefalea infatti è presente all'incirca nel 70% dei casi, le palpitazioni nel 50%, la sudorazione nel 60% (30).

Palpazione dell'addome
Traumi addominali
Movimenti (cambiamenti della postura) e sforzi fisici
Tosse
Defecazione
Minzione
Parto
Rapporti sessuali
Stress Emotivi
Manovre diagnostiche: cateterismo
Intubazione
Induzione anestesiologica
Interventi chirurgici
Farmaci: alcool, nicotina, simpaticomimetici, metoclopramide, istamina, tiramina, glucagone, clorpromazina, antidepressivi triciclici, butirrofenoni, naloxone, ACTH, Glucocorticoidi, salarasina.

Tabella 4. Fattori che possono scatenare una crisi in pazienti affetti da feocromocitoma

Nei pazienti con ipertensione stabile (oppure nei periodi intervallari tra le crisi), sono peraltro riferiti tendenza alla stipsi, insofferenza al caldo, nervosismo, sensazioni di freddo alle estremità (14). Abbastanza comune è la perdita di peso: circa il 40% dei pazienti con ipertensione stabile ed il 20% di quelli con parossismi ha un peso corporeo inferiore del 10% al peso ideale (32); questo fenomeno viene generalmente imputato all'ipermetabolismo ed all'azione lipolitica delle catecolamine (è infatti documentabile un aumento dei NEFA a digiuno) (33).Nelle forme con ipertensione stabile i sintomi soggettivi sono non soltanto meno frequenti, ma generalmente meno drammatici: questo può spiegare perchè un numero non trascurabile di feocromocitomi sfugga alla diagnosi. In una recentissima revisione della letteratura, Krane ha rilevato come su 811 feocromocitomi ben 149 (18%) non fossero stati sospettati clinicamente e di questi 45 (5,5%) fossero del tutto asintomatici, diagnosticati incidentalmente in corso di procedure diagnostiche o di interventi chirurgici per altri motivi o di autopsie (38).

Il motivo per cui un feocromocitoma non dia manifestazioni cliniche non è chiaro: in rari casi sono state identificate anomalie del metabolismo delle catecolamine, quali l'assenza di attività della dopamina-β-idrossilasi, che impedisce la trasformazione della dopamina in noradrenalina (39).

Dal punto di vista obiettivo il segno cardine è ovviamente l'ipertensione arteriosa. Il profilo pressorio nel singolo individuo è variabile; sebbene la caratteristica del feocromocitoma sia il parossismo ipertensivo,nella maggioranza dei pazienti si riscontra un'ipertensione stabile con accessi sovrapposti, accompagnati dalle altre manifestazioni della liberazione di catecolamine (33).

I dati della letteratura sono peraltro discordanti.

Modlin riporta circa il 17% di ipertensione stabile, il 33% di ipertensione stabile con parossismi sovrapposti, il 48% di parossismi alternati a periodi di normotensione (34); percentuali analoghe riferisce Sever (28); Remine e coll. (138 pazienti studiati alla Mayo Clinic) hanno osservato parossismi nel 42% ed ipertensione stabile nel 49% circa dei casi (26); secondo Engelman infine la percentuale di pazienti con attacchi sporadici intervallati da normotensione non supera il 20% (33).

La pressione arteriosa è generalmente molto elevata e nei parossismi può raggiungere valori altissimi (300 / 170) (30); essa può tuttavia presentare ampie oscillazioni ed associarsi ad ipotensione ortostatica (35).Quest'ultima tradizionalmente attribuita ad un'ipovolemia, riconoscerebbe in realtà dei meccanismi più complessi; vari studi hanno intatti documentato che nei pazienti con feocromocitoma il volume plasmatico non è ridotto (40, 41), per cui attualmente si ritiene più corretto attribuire l'ipotensione a fenomeni di downregulation dei recettori adrenergici (28). Altro elemento obiettivo è il pallore del volto e delle estremità (32); una massa addominale è palpabile abbastanza raramente (22, 34); la palpazione con massaggio delle logge renali può tuttavia scatenare una crisi ipertensiva. Altri segni obiettivi possono essere quelli delle patologie che con maggior frequenza si associano al feocromocitoma, quali neurofobromi o macchie cutanee color caffè latte (neurofibromatosi di Von Recklinghausen), oppure masse cervicali suggestive di un carcinoma midollare della tiroide (una massa latero-cervicale potrebbe però essere un feocromocitoma del glomo carotideo).

L'esame del fundus oculi mette in evidenza i segni della retinopatia ipertensiva, sostanzialmente indistinguibili da quelli secondari ad altre forme di ipertensione.

Le alterazioni dei vasi retinici sono più evidenti nei pazienti con ipertensione stabile rispetto a quelli con soli parossismi (32, 25); nel corso del singolo attacco si può cogliere uno spasmo arteriolare (42).

Lesioni retiniche di I-II grado si osservano nel 40% dei pazienti con ipertensione stabile, mentre lesioni di III-IV grado sono presenti nel 53%; metà dei soggetti con ipertensione parossistica ha un fundus normale mentre l'altra metà ha alterazioni di I-II grado.[22]

Le lesioni retiniche sono suscettibili di miglioramento a seguito dell'asportazione del tumore.

I soggetti con feocromocitoma possono inoltre manifestare una ridotta tolleranza ai glicidi o un franco diabete; la frequenza delle alterazioni del metabolismo glicidico oscilla, nelle varie casistiche, dal 15% al 40% (32, 35); essa è comunque maggiore nei pazienti con opertensione stabile.

L'effetto diabetogeno delle catecolamine è secondario alla stimolazione delle glicogenolisi epatica (mediata dai recettori β ed alla inibizione α–adrenergica della secrezione insulinica (14, 33).

2.5) **Complicanze**

Sono la conseguenza dell'ipertensione sugli organi bersaglio oppure dell'azione diretta delle catecolamine su alcuni organi ed apparati (tab. 5).

Scompenso cardiaco, miocardiopatia
Infarto miocardico
Aritmie
Morte improvvisa
Shock irreversibile
Aneurismi dissecanti
Accidenti cerebrovascolari
Encefalopatia ipertensiva
Retinopatia ipertensiva
Insufficienza renale
Ileo, megacolon

Tabella 5. Complicanze del feocromocitoma

In linea generale le complicanze sono più frequenti e gravi nell'ipertensione stabile, anche se l'emorragia cerebrale rappresenta un pericolo incombente nel corso di ogni crisi, quando la pressione arteriosa supera repentinamente i limiti entro i quali risultano efficaci i meccanismi di autoregolazione del circolo cerebrale. Complicanze altamente pericolose in corso di crisi sono anche le aritmie cardiache e l'insufficienza ventricolare sinistra. Nel complesso gli accidenti cardiovascolari rappresentano la causa di morte di gran lunga più frequente nella storia naturale del feocromocitoma.

Sutton e coll. in 41 casi diagnostici post-mortem riportano infatti una mortalità del 71% per cause cardiovascolari (27% per infarto del miocardio o insufficienza cardiaca, 17% per accidenti cerebrovascolari, 27% per crisi ipertensive o ipotensive determinate o verificatesi durante piccoli interventi chirurgici per altre patologie, tra cui un decesso al momento dell'induzione dell'anestesia) (20).

Il problema della morte improvvisa, non rara nel feocromocitoma, assume una rilevanza particolare in relazione ad interventi chirurgici. I meccanismi che la determinano non sono sempre evidenti: sono chiamate in causa aritmie ventricolari, rapide e cospicue variazioni pressorie, infarto del miocardio, edema polmonare acuto, emorragie subaracnoidee. Un meccanismo fisiopatologico invocato a spiegazione di alcuni accidenti intraoperatori in pazienti giovani è una massiccia aggregazione piastrinica, che bloccherebbe il circolo polmonare, coronarico e cerebrale (43, 44).

Una complicanza del feocromocitoma, specialmente quello di lunga durata, è la miocardiopatia da catecolamine, che si manifesta con cardiomegalia ed insufficienza ventri-colare sinistra e si associa ad alterazioni istopatologiche peculiari, considerate un effetto diretto delle catecolamine sul miocardio (45).

Le manifestazioni elettrocardiografiche consistono in alterazioni specifiche dell'onda T, e nei segni dell'ipertrofia ventricolare sinistra e delle turbe del ritmo eventualmente associate (20).

2.6) Aspetti speciali

2.6.1) Feocromocitoma della vescica

Si tratta di un evento raro. Il feocromocitoma origina nei paragangli del sistema nervoso simpatico ed è localizzato sotto la mucosa, nella parete posteriore in stretta vicinanza con il trigono (46).

La sintomatologia dei casi riportati in letteratura consisteva generalmente in ematuria non dolorosa; la maggioranza dei pazienti riferiva anche palpitazioni, vampate di calore e sudorazioni quando la vescica era distesa, oppure subito dopo la minzione (47).

Il feocromocitoma della vescica è più frequente nel sesso femminile e prima dei ciquant'anni di età (46).

2.6.2) Feocromocitoma e gravidanza

La comparsa del feocromocitoma in gravidanza è una evenienza rara ma con implicazioni molto serie: nei casi non diagnosticati prima del parto la mortalità sia per la madre sia per il feto è superiore al 50% (48, 49); l'individuazione e l'istituzione di un appropriato trattamento prima del parto fa scendere drasticamente la mortalità materna al di sotto del 20%, mentre la prognosi rimane severa per il feto (48).

La diagnosi di feocromocitoma è comunque difficile, sia perchè alcuni dei principali sintomi (cefalea, palpitazioni) sono comuni in gravidanza, sia perchè nel III trimestre il quadro si presta a confusione con la tossiemia gravidica sia, infine, perchè non si possono mettere in atto gli abituali esami radiologici e scintigrafici, ma ci si deve basare essenzialmente sulle indagini biochimiche e, per la localizzazione, sull'ecografia.

2.7) Patologie associate al feocromocitonia

2.7.1) Stenosi dell'arteria renale

L'associazione feocromocitoma - stenosi dell'arteria renale non è infrequente (46, 47). La stenosi, con relativa ischemia renale, può essere dovuta a compressione da parte di un grosso feocromocitoma (50), oppure a fenomeni cicatriziali successivi ad un intervento di asportazione di un feocromocitoma o, ancora, a concomitante displasia fibrosa o placca aterosclerotica a carico dell'arteria renale. (Queste evenienze vanno prese in considerazione se dopo l'intervento ricompare o persiste ipertensione).

La stenosi dell'arteria renale determina tipicamente un aumento della attività reninica plasmatica (PRA); altre possibili cause di aumento della PRA in pazienti effetti da feocromocitoma sono la stimolazione catecolaminica delle cellule iuxtaglomerulari secernenti renina, un danno al parenchima renale da ridotto flusso plasmatico nella corteccia renale (secondario alla vasocostrizione prodotta dalle catecolamine), concomitante malattia intrinseca al parenchima renale (46).

2.7.2) Sindromi neurocutanee

Circa l'1-2% dei soggetti portatori di neurofibroniatosi di von Recldinghausen sviluppa un feocromocitoma (52, 53): per motivi imprecisati il tumore è prevalentemente surrenalico e secernente adrenalina (52) e non si manifesta nei bambini affetti dalla sindrome (53). E inoltre descritta l'associazione del feocromocitoma con l'angioblastoma cerebellare (m. di Lindau) e con l'angiomatosi della retina (m. di Von Hippel) (54).

La relativa frequenza di queste associazioni è spiegata dalla comune origine embriologica dal tessuto ectodermico del tubo neurale primitivo delle cellule cromaffini e delle strutture da cui si sviluppano i neurofobromi, l'angioblastoma cerebellare e gli angiomi retinici. Si ritiene che queste affezioni vengano trasmesse geneticamente come carattere dominante con penetranza ed espressione incomplete (33).

2.7.3) Adenoniatosi endocrina multipla (MEA)

L'associazione del feocromocitoma con altre neoplasie endocrine è stata descritta nel 1961 da Sipple (55). Si conoscono attualmente due sindromi poliendocrine familiari in cui si sviluppa il feocromocitoma, conosciute come MEA di tipo IIa e IIb; quest'ultima è anche denominata MEA tipo III in quanto, pur condividendo alcuni aspetti con la IIa, se ne differenzia per certi caratteri peculiari.

La MEA IIa (detta anche s. di Sipple) è l'associazione di feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide ed iperpiasia o adenoma delle paratiroidi, (quest'ultima presente in una percentuale compresa tra il 29 ed il 64% dei

casi (57). Questa sindrome è caratterizzata da ipertensione, aumento dei livelli plasmatici di calcitonina ed eventuale ipercalcemia. Il feocromociroma ed il carcinoma midollare hanno qui un comportamento biologico più aggressivo delle rispettive forme ad insorgenza sporadica.
Nella MEA IIb o III oltre al feocromocitoma ed al carcinoma midollare tiroideo sono presenti habitus marfanoide (senza tuttavia le malformazioni cardiovascolari e l'ectopia lentis tipiche della s. di Marfan), ganglioneuromi delle labbra, della lingua, della mucosa buccale e del tratto gastroenterico, macchie caffè latte, neuroni o neurofibromi della cute; abbastanza rara è l'incidenza della malattia delle paratiroidi.

Analogamente alla associazione del feocromocitoma con la neurofibromatosi o con la malattia di Von Hippel-Lindau, il coinvolgimento di più ghiandole endocrine e di strutture nervose ha una base embriologica, interessando tessuti che derivano tutti dalla cresta neurale. La trasformazione neoplastica sarebbe in rapporto ad una specifica alterazione genetica trasmessa come carattere dominante con alto grado di penerranza, oppure secondaria ad una mutazione sporadica (56).

2.7.4) Ipercalcemia

In letteratura è riportato un ristretto numero di pazienti con feocromocitoma ed ipercalcemia, in assenza di sindrome di Sipple (61, 62).

In alcuni casi descritti inizialmente era stata ipotizzata, sulla base di dati in vitro, peraltro poco convincenti, una stimolazione del paratormone (PTH) da parte delle catecolamine. Tale ipotesi sembra smentita da successive osservazioni relative alla presenza di una parathyroid-like-activity nel tessuto di feocromocitoma ed all'isolamento, in un caso, di un peptide PTH-simile (63).

In alcuni pazienti con ipercalcemia sono anche stati riscontrati elevati livelli di calcitonina con basso PTH nel plasma e nel tessuto tumorale, per cui si è ipotizzato un fattore ipercalcemizzante diverso dal PTH (61).

Da questi dati, necessariamente frammentari a causa dell'esiguità della casistica, appare evidente la difficoltà di dimostrare la causa dell'ipercalcemia in assenza di malattia delle paratiroidi; la prova che in questi casi l'ipercalcemia è direttamente collegata alla presenza del feocromocitoma risulta comunque dalla sua correzione a seguito dell'asportazione del tumore.

2.7.5) S. di Cushing

In un ristretto numero di pazienti affetti da feocromocitoma è stato descritto un tipico quadro cushinghiano, di origine paraneoplastica, dovuto alla secrezione di ACTH da parte del feocroniocitoma stesso (63, 64).

2.8) Anatomia ed istologia patologica

Il 90% dei feocromocitomi è surrenalico; la localizzazione al surrene destro è leggermente prevalente (55-60% dei casi); nel 4-5% dei casi si riscontra un feocromocitoma bilaterale (evenienza più frequente nelle forme familiari o nella MEA 11) (26).

Del 10% dei tumori extrasurrenalici, la maggioranza è addominale: la localizzazione più frequente è l'organo di Zuckerkandl, seguita dai gangli simpatici paraortici; rarissima è la localizzazione vescicale (65). I feocromocitomi extraaddominali sono circa il 2% di tutti i casi: si sviluppano a carico dei paragangli toracici e del glomo carotideo; eccezionale è lo sviluppo intracranico.

I feocrociromi hanno dimensioni variabili: in 138 casi della Mayo Clinic il diametro era compreso tra 1 e 16 cm (26); quelli maligni erano in media più grossi di quelli benigni (peso medio 176 gr. contro 113 gr.), anche se con notevole sovrapposizione di valori. La maggioranza dei feocromocitomi ha comunque un diametro compreso tra 2 e 6 cm; sono però segnalati tumori di oltre 20 cm (65).

Il feocromocitoma ha forma ovalare o tondeggiante, è ben capsulato, ha consistenza molle e colorito rossastro per la ricca vascolarizzazione.

La superficie di taglio ha un colorito che varia dal giallastro, al grigio al rosso scuro; non sono infrequenti aree cistiche necrotiche ed emorragiche, occasionalmente così estese da occupare gran parte del tumore.(66) (fig. 3).

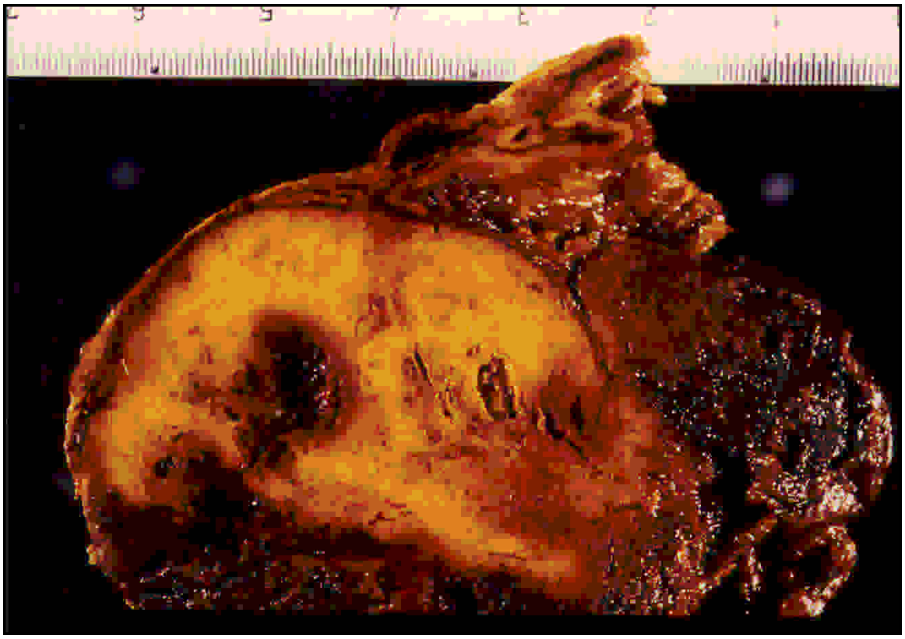


Figura 3. Feocromocitoma (per gentil concessione del Prof. G. Bussolati, istituto di Anatomia Patologica, università di Torino)

Il riscontro di calcificazioni è invece eccezionale (46).

All'esame microscopico si osserva una configurazione alveolare, con cellule riunite in cordoni o nidi separati da sottili tralci fibrosi contenenti un gran numero di piccoli vasi sanguigni.

Le cellule hanno forma e dimensioni variabili, da uniformemente poligonali con nucleo ovale o tondeggiante, a cellule giganti con abbondante citoplasma e grosso nucleo ipercromatico, talora anche multinucleate (66).

La colorazione con bicromato di potassio fa assumere al tessuto tumorale una tonalità bruna dovuta alla ossidazione ed alla polimerizzazione delle catecolamine contenute nei granuli citoplasmarici (fig. 4); questi risultano ben visibili al microscopio elettronico (67).

Sono talora apprezzabili figure mitoriche, invasione capsulare e vascolare che tuttavia, al pari del polimorfismo cellulare, non esprimono la malignità del feocromocitoma, trattandosi di reperti comuni anche nelle forme benigne. Si ritiene, in generale, che l'unico criterio certo per definire la malignità di un feocromocitoma sia la diffusione del tumore in sedi che non contengono tessuto cromaffine (68).

Figura 4. Selezione Istologica di feocromocitoma; reazione cromaffine. Le cellule contenenti catecolamine appaiono di colorito bruno.
(Per gentile concessione del Prof. G.Bussolati)

Nell'ambito del feocromocitoma è anche possibile dimostrare con metodiche immunoistochimiche la presenza di cellule che producono neuropeptidi (64, 69).

Tra questi si riscontrano con una certa frequenza la met-enkefalina (presente già nella midollare normale), e la calcitonia (che può anche venire secreta) (61).

Un altro peptide che può essere secreto dal feocromocitoma è l'ACTH, mentre il polipetide intestinale vasoattivo (VIP) e la somatostatina, evidenziabili nel tessuto tumorale in una piccola percentuale di casi, non vengono secreti o, comunque, vengono liberati in quantità così ridotte da provocare una sintomatologia clinica (69).

La capacità del feocromocitoma di sintetizzare vari tipi di peptidi è in rapporto all'origine embriologica delle cellule cromaffini le quali, in seguito alla trasformazione neoplastica, assumono la pluripotenzialità delle cellule primitive della cresta neurale e divengono in grado di sintetizzare peptidi secreti da altri elementi che hanno la stessa origine.

La comune derivazione embriologica spiega anche l'associazione di neoplasie di ghiandole diverse nell'ambito delle adenomatosi endocrine multiple. In queste sindromi le neoplasie presentano alcune peculiarità rispetto ai tumori delle singole ghiandole ad insorgenza sporadica.

Nell'ambito della stessa ghiandola, infatti, il tumore è quasi sempre multicentrico, il feocromocitoma ed il carcinoma midollare sono spesso bilaterali e più di una paratiroide può risultare interessata (14).

Per quanto riguarda in particolare il quadro anatomopatologico della midollare surrenale nei pazienti affetti da MEA ii, è dato di osservare una ampia gamma di lesioni (tab. 6) (60).

Questo polimorfismo ha fatto avanzare l'ipotesi che in queste sindromi lo sviluppo del feocromocitoma rappresenti la tappa evolutiva finale di un processo proliferativo che inizia come iperplasia diffusa della midollare. Nell'ambito dell'iperplasia diffusa è infatti possibile identificare già in fasi iniziali nidi di cellule cromaffini la cui crescita dà luogo ad un quadro di iperplasia nodulare ed esita infine nel feocromocitoma (58-60).

L'evoluzione del quadro anatomopatologico si correla con alterazioni funzionali inizialmente caratterizzate da un aumento del rapporto adrenalina / noradrenalina orinarie, clinicamente asintomatico, e successivamente dei segni biochimici e clinici dell'ipersecrezione di catecolamine (59, 60).

Quadro istologico della miocardiopatia da catecolamine

La miocardiopatia da catecolamine è caratterizzata da degenerazione e necrosi delle libre muscolari, infiltrazione interstiziale di cellule dell'infiammazione, edema e fibrosi. Tali lesioni sono più frequenti nel ventricolo sinistro, in particolare nelle zone più interne del miocardio (45).

Iperplasia bilaterale diffusa
Iperplasia bilaterale nodulare
Feocromocitoma da un lato ed iperplasia diffusa dall'altro
Feocromocitoma da un lato ed iperplasia nodulare e diffusa dall'altro
Feocromocitoma unilaterale
Feocromocitoma metastatico bilaterale asincrono
Feocromocitoma bilaterale sincrono (metastatico n 3 casi)

Tabella 6. Reperti anatomopatologici nei casi della MAYO CLINIC descritti da Carney e coll.

2.9) Diagnosi

La ricerca del feomocromocitoma deve essere intrapresa ogni qualvolta esista anche un lievo sospetto clinico, a causa delle conseguenze potenzialmente letali di un tumore non diagnosticato; le situazioni cliniche nelle quali è indicata l'esecuzione di indagini di screening sono elencate nella tabella 7.

Ipertesi di giovane età
Ipertesi con - sintomi tipici (cefalee, sudorazioni, cardiopalmo)
- ipertensione parossistica
- ipotensione
- ipotensione ortostatica
- shock di n.d.d.
- ipertensione resistente al trattamento
- familiarità di feocromocitoma o carcinoma midollare della tiroide
- neurofibromatosi o altre sindromi neurocutanee
- iperglicemia
- perdita di peso
- episodi ricorrenti di vomito, dolore addominale, ileo
- ematuria e palpitazioni
Soggetti che abbiano presentato shock o risposta pressoria in occasione di:
- induzione di un'anestesia
- interventi chirurgici
- parto
- test al TRH
- assunzione di imipramina o desipramina
Gravide con preeclampsia

Tabella 7. Soggetti che devono essere sottoposti a screening per feocromocitoma

I sintomi cardine sono unanimemente considerati la cefalea, il cardiopalmo e la sudorazione, associati all'ipertensione (24, 72). Se tuttavia la diagnosi clinica è agevole nei casi più clamorosi, il poliformismo e la relativa aspecificità di molte manifestazioni del feocromocitorna possono indurre a confusione con un gran numero di altre patologie (70) (Tab. 8).

Angina vasospastica
Gravi nevrosi ansiose
Ipertensione arteriosa di altra eziologia
Crisi ipertensive associate a:
- sospensione di clonidina
- paraplegia
- tabe dorsale
- intossicazione da piombo
- porfiria acuta
- tumori cerebrali della fossa posteriore
Sindrome vasomotoria menopausale
Tireotossicosi
Assunzione di:
- inibitori della MAO + tiramina
- amine simpaticomimetiche (es. fenilpropalonamina + efedrina contenute in preparati antiraffreddore)
Sindrome da carcinoide
Ipertensione in associazione con masse surrenaliche non funzionanti

Tabella 8 - Condizioni che possono simulare un feocromocitoma

Per confermare la presenza del feocromocitoma occorre dimostrare l'ipersecrezione di catecolamine mediante il dosaggio delle catecolamine stesse e/o dei loro metaboliti nel plasma e/o nelle orme.

Le metanefrine e l'AVM sono quantitativamente più rappresentati delle catecolamine stesse e possono essere determinati nelle orme con metodiche meno indaginose. In generale i dosaggi orinari sono influenzati da sostanze che interferiscono con l'escrezione attraverso l'emuntorio renale, dalla riduzione della funzionalità renale e dalla scorretta raccolta delle orme.

2.9.1) Acido vanilmandelico

E il prodotto delle catecolamine che vengono ossidate dalle MAO e successivamente metilate dalle COMT. L'AVM è il metabolita quantitativamente più importante e di più agevole determinazione. Con la metodica di Pisano i valori massimi normali non superano 7 mg/24 ore (71).

Questa metodica non è soggetta all'interferenza da parte di fattori dietetici; ne esistono tuttavia varianti meno specifiche, i cui risultati sono influenzati da vaniglia, caffè, thè, cioccolato, banane, frutti citrini, che devono pertanto essere esclusi dall'alimentazione nei giorni che precedono la raccolta delle orme. Numerose sostanze farmacologiche interferiscono inoltre con l'escrezione dell'AVM oppure con il dosaggio stesso inducendo falsi aumenti (L-dopa, acido nalidixico, penicillina, sulfamidici, aspirina, farmaci contenenti catecolamine) o diminuzioni (clofibrato, disulfiram, inibitori delle MAO, metildopa).

La specificità di questo test non è molto elevata: in letteratura è riportata un'incidenza di falsi negativi oscillante tra il 10% ed il 50%. (26, 72-74)

2.9.2) Metanefrine

Sono i prodotti della metilazione delle catecolamine ad opera delle COMT presenti soprattutto nei tessuti periferici.

Possono venir determinate con varie metodiche (colorimetriche, fluorimetriche, eromatografiche); i valori massimi sono 1.3 mg/24 ore (0.4 mg di metanefrina e 0.9 mg di normetanefrina). Rispetto al dosaggio delle catecolamine e dell'AYM, quello delle metanefrine è meno influenzato da fattori dietetici e farmacologici (falsi aumenti sono Indotti da clorpromazina, anti-MAO, acido nalidixico, alimenti contenenti catecolamine) ed ha quindi una sensibilità più elevata: i falsi negativi variano dal 4% al 23%. (26, 72-74)

Come indagine di screening è stato anche proposto il dosaggio delle metanefrine su un singolo campione di orina, che sembrerebbe correlare egregiamente con i valori delle 24 ore ed eviterebbe gli errori legati alla prolungata raccolta delle orme. (75)

2.9.3) Catecolamine orinarie

La determinazione delle catecolamine libere nelle orme viene effettuata con vari metodi.

Il metodo fluorimetrico è il più correntemente impiegato per la maggior semplicità, ma è meno sensibile; falsi aumenti sono indotti da farmaci contenenti catecolamine, L-doPa, anfetamine, metildopa, clorpromazina, inibitori delle MAO, alimenti contenenti catecolamine (banane), sostanze fluorescenti (tetracicline, eritromicina, chinidina), etanolo.

L'escrezione orinaria normale delle catecolamine è inferiore a 100 ug/24 ore (10-80% noradrenalina, 10-20% adrenalina).

La determinazione delle catecolamine libere orinarie con metodo fluorimetrico viene considerato un test meno sensibile rispetto ai precedenti a causa dei bassi valori di catecolamine e delle maggiori interferenze, ad opera

di fattori non soltanto farmacologici, ma anche fisici (stress, esercizio fisico); l'incidenza di falsi negativi non sarebbe inferiore al 25%. (74)

Risultati migliori si possono ottenere ricorrendo al metodo radio-enzimatico oppure alla cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC) che hanno sensibilità e specificità molto elevate.

Ganguly e coll. hanno proposto come indagine di screening la determinazione radioenzimatica delle catecolamine escrete nelle ore notturne, che evita l'interferenza di stress psicofisici e semplifica la raccolta delle orme: in 6 pazienti con feocromocitoma sono stati osservati valori compresi tra 61 e 3652 ug, sempre nettamente superiori a quelli riscontrati nei soggetti normali (7,05+0.23 ug) e nei pazienti con ipertensione di origine diversa (7.08+0.45 ug) (76).

2.9.4) Acido omovanillico.

Metabolita della dopamina, l'acido omovanillico risulta raramente aumentato nei feocromociromi benigni dell'adulto, mentre può esserlo nelle forme maligne, in quelle benigne dell'infanzia e nel neuroblastoma. Riveste scarso significato nella diagnostica del feocromocitoma.

2.9.5. Catecolamine plasmatiche

La determinazione delle catecolamine plasmatiche è attualmente effettuata sia con metodo radioenzimatico sia con HPLC. Il dosaggio delle catecolamine è influenzato soltanto da fattori che aumentano o diminuiscono i livelli di catecolamine; data la specificità non risente invece di altre interferenze.

Questa indagine è considerata la più accurata e sensibile per la conferma diagnostica del feocromocitoma. (72, 73, 77)

Bravo e coll. in 23/24 pazienti con feocromocitoma hanno documentato valori di catecolamine superiori ai valori massimi riscontrati in controlli ipertesi; (73) analoghi risultati sono riferiti da Engelman e coll. (77).

I vantaggi del dosaggio delle catecolamine plasmatiche sono:

- l'elevata sensibilità e specificirà delle metodiche utilizzate.
- la possibilità di evitare gli errori relativi alla raccolta delle orine/24 ore
- la possibilità di dosare le catecolamine sotto stimolo o inibizione farmacologica o in corso di crisi ipertensiva (il che riveste un significato diagnostico determinante)
- il poter effettuare la determinazione su campioni di sangue prelevati mediante cateterismo a vari livelli del sistema venoso cavale.

Secondo alcuni autori un ulteriore vantaggio di questa indagine è che in molti casi si riescono a documentare livelli elevati di catecolamine anche nei periodi intervallari fra le crisi quando i valori di catecolamine nelle orine/24 ore sono normali; (73-74) risultati opposti sono invece riportati da Plouin e coli., che in 3/4 pazienti con feocromocitoma hanno osservato una elevata escrezione orinaria di catecolamine e/o dei loro metaboliti in concomitanza con normali livelli plasmatici. (78)

Gli svantaggi sono rappresentati dalle difficoltà tecniche del metodo (in particolare di quello radioenzimatico) e da una certa sovrapposizione con i valori talora riscontrabili in soggetti ipertesi o in normali sottoposti a stress o variazioni posturali. Livelli superiori a 2000 pg/ml sono considerati patognomonici di feocromocitoma; valori tra 1000 e 2000 pg/ml richiedono l'esecuzione di un test di inibizione (v. par. 2.9.6).

Valori inferiori a 1000 pg/ml si osservano in una piccola percentuale di p. affetti da feocromocitoma: in presenza di un quadro clinico particolarmente suggestivo occorrerà ripetere il dosaggio basale completandolo eventualmente con tests dinamici.

2.9.6) Tests dinamici

Queste prove consistono nella valutazione della risposta pressoria e/o delle catecolamine a sostanze in grado di liberare catecolamine (istamina, glucagone) oppure di impedire la secrezione (clonidina) o, ancora, di antagonizzare gli effetti (phentolamina). I tests basati sulla valutazione della sola pressione arteriosa furono i primi ad essere introdotti; attualmente sono scarsamente applicati in quanto risultano piuttosto grossolani, con risposte aspecifiche ed elevate percentuali di falsi negativi e falsi positivi; sono gravati inoltre dei rischi collegati all'improvviso aumento pressorio oppure a profonda ipotensione. Risultati più probanti si possono invece ottenere nei casi dubbi mediante la determinazione delle catecolamine plasmatiche sotto stimolo o inibizione (65). Le prove di stimolazione si applicano quando gli elementi clinici sono molto suggestivi per la presenza di feocromocitoma ma i livelli pressori sono normali o solo modicamente elevati (pressione diastolica ≤ 100 mm. Hg) ed i valori di catecolamine sono nel range normale o di poco elevati (500-1000 pg/ml) (14).

L'unico test di stimolo oggi praticato è quello con glucagone (1-2 mg a bolo endovenoso) che, rispetto all'istamina o alla tiramina utilizzate inizialmente, ha una minore incidenza di effetti collaterali.

È considerato positivo un aumento delle catecolamine plasmatiche a 120-150" pari ad almeno tre volte i valori basali oppure a livelli superiori a 2000 pg/mI (72).

Bravo e colì. hanno osservato questo tipo di risposta in 6/6 pazienti con feocromocitoma; un contemporaneo aumento della pressione di almeno 20/15 mm Hg si è però verificato soltanto in 3 casi; in nessun iperteso di controllo si sono registrate variazioni della pressione e delle catecolamine.

Per i casi con pressione arteriosa elevata e livelli di catecolamine circolanti compresi tra 1000 e 2000 pg / ml, è stato proposto recentemente un test di inibizione con clonidina (79) La base razionale di questa prova consiste nel fatto che la clonidina, stimolando selettivamente i recettori $^{\alpha}$ 2, inibisce la liberazione di noradrenalina da parte delle terminazioni nervose simpatiche e determina una caduta dei livelli plasmatici dell'ormone nei soggetti normali ed in quelli con ipertensione essenziale, ma non nei pazienti con feocromocitoma; in questi infatti la noradrenalina circolante origina prevalentemente dal tumore che, essendo funzionalmente autonomo, risulta insensibile agli effetti inibirori del farmaco.

Il test viene eseguito somministrando per os 0.300 mg di clonidina e prelevando campioni di sangue per la determinazione delle catecolamine ad intervalli di un'ora per tre ore. La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca vengono controllate ogni 30'. Nei p. con feocromocitoma alla terza ora non si osscrva alcuna modificazione dei livelli dinoradrenalina, mentre in quelli con ipertensione essenziale si ha una costante riduzione e valori inferiori a 500 pg / mI. Il test ha una incidenza di effetti collaterali molto bassa; l'inconveniente maggiore è costituito dall'ipotensione che si verilica occasionalmente in individui con ipertensione moderata o con importante vasculopatia arteriosclerotica; in questi casi è prudente somministrare dosi inferiori di clonidina (0.1-0.15 mg). (80)

2.9.7 Altre indagini biochimiche

A) Dosaggio delle catecolamine contenute nelle piastrine.

Un elevato contenuto di catecolamine all'interno delle piastrine è segnalato nei pazienti con feocromocitoma ma non in quelli con ipertensione di altra origine che si accompagna ad un aumento delle catecolamine circolanti. (81) La spiegazione fisiopatologica di questo fenomeno non è nota; se l'osservazione iniziale venisse confermata, questa indagine potrebbe trovare applicazione nei casi dubbi, in alternativa ai tests dinamici.

B) Dosaggio della croniogranina A.

Secondo studi recenti i livelli plasmatici di cromogranina A sarebbero un buon indice di attività simpatico-surrenalica. Un netto aumento della cromogranina A è stato riscontrato in 9 su 11 pazienti con feocromocitoma (l6l3± 408 ug / ml contro 129± 12 ug / ml nei soggetti normali) (7).

I limiti di questo indice (il cui significato fisiopatologico non sembrerebbe sostanzialmente diverso da quello della dopamina - B - idrossilasi) sono tuttavia rappresentati dai valori circolanti molto più bassi rispetto a quelli delle

catecolamine stesse e dalla relativa aspecificità, che non consentirebbe di distinguere tra attivazione del sistema simpatico ed ipersecrezione surrenalica.

L'interesse del dosaggio della cromogranina A sembra, al momento, più speculativo (la proteina è infatti contenuta in molte cellule endocrine secernenti polipeptidi) che pratico (82).

2.9.8. Scintigrafia con 131 -I-metaiodobenzilguanidina.

Questa indagine, introdotta recentemente, ha radicalmente modificato, insieme con la TC, la diagnostica del feocromocitoma, relegando le pratiche invasive ad un molo secondario.

La metodica si basa sull'impiego di una sostanza, la 131-I-metaiodobenzilguanidina (13 1-I-MIBG) che, essendo strutturalmente simile alla noradrenalina, viene captata dal tessuto adrenergico ed immagazzinata nelle vescicole di deposito, comportandosi come tracciante specifico del tessuto adrenergico (83).

In condizioni normali la 131-I-MIBG ha un'ampia distribuzione nell'organismo (ghiandole salivari, fegato, milza, vescica e, in minor misura, ventricolo sinistro, basi polmonari e colon) che è massima alla 24_a ora e tende ad esaurirsi entro la 72_a. La midollare normale mostra una debole captazione

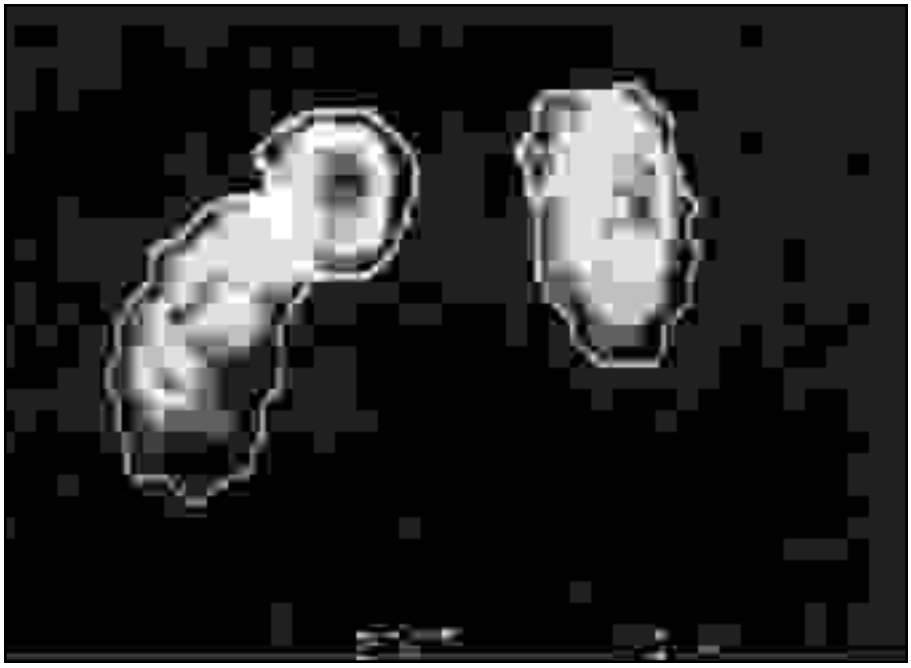


Figura 5. Scintigrafia con 131-I-MIBG: Immagine di feocromocitoma del surrene sn. I rapporti con il rene sono messi in evidenza dalla contemporanea scintigrafia renale con ^{99} Tc-DMSA.

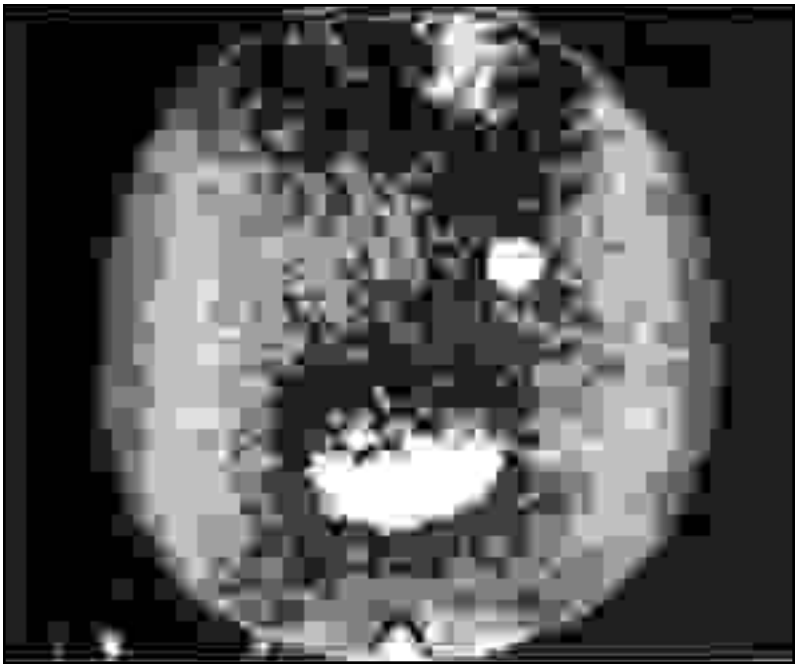


Figura 6. Immagine scintigrafica di metastasi al bacino in paziente affetta da MEA IIa. In basso al centro è ben visib ile l'immagine della vescica (per gentile concessione del Prof. F. Cottino, Servizio di Medicina Nucleare, Ospedale Mauriziano, Torino).

alla 48_a ora in non più del 15-20% dei casi; in caso di feocromocitoma appare invece come una zona di decisa ipercaptazione già alla 24_a ora, (84)che talora può risultare più evidente alla 48_a o alla 72_a ora in concomitanza con la diminuzione dell'attività di fondo.

La 13 1-I-MIBG si localizza inoltre in ogni altra sede dove siano presenti un feocromocitoma oppure eventuali metasrasi (85)(Fig. 5-6-7*)*. Fin dalle prime esperienze la scintigrafia con il 131-I-MIBG ha dimostrato specificità e sensibilità elevatissime.

Sliapiro e coll., che hanno sottoposto all'indagine 400 pazienti (23 portatori di feocromocitoma), riportano una sensibi1ità del 78,4% nei casi di feocromocitoma sporadico primitivo, del 94,3% nel feocromocitoma familiare, del 92,4% in quello maligno, con una sensibilità globale pari all'87,4%. Falsi negativi potrcbbero essere dovuti ad una scarsa attività del meccanismo di uptake da parte del feocromocitoma oppure all'assunzione dì antodepressivi triciclici o reserpina clic interferiscono con la captazione delle catecolamine da parte del tessuto cromaffine.

La specificità è pressochè assoluta: 98,9% nel feocromocitoma primitivo sporadico, 100% nelle forme familiari e maligne (84).

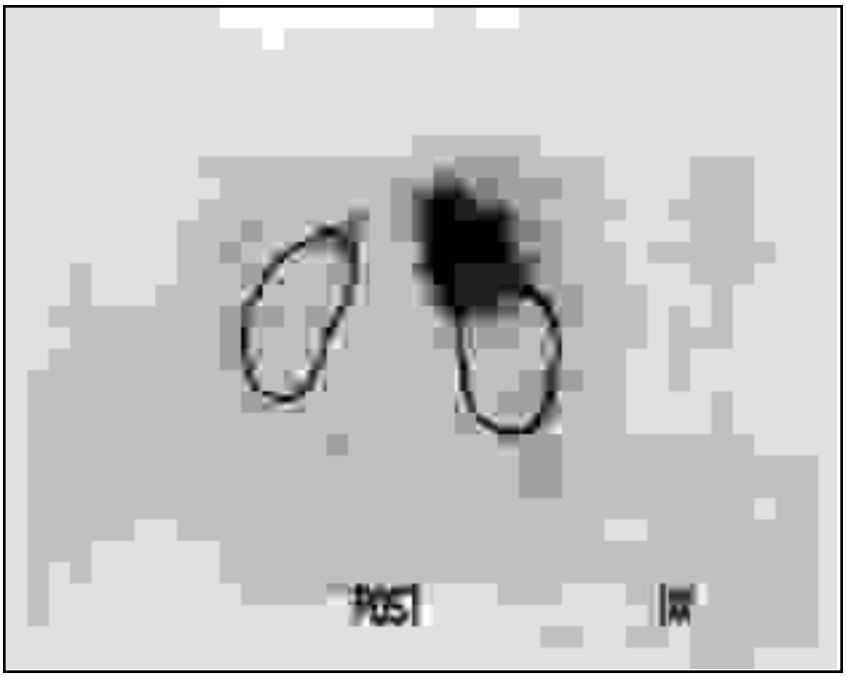


Figura 7. Feocromocitomi bilaterali in paziente affetta da MEA IIa: immagine scintigrafica

In considerazione della semplicità di esecuzione e della elevata penetranza, tale indagine si colloca senz'altro al primo posto nel procedimento di localizzazione del feocromocitoma.

La scintigrafia con MIBG si è inoltre dimostrata particolarmente sensibile nel cogliere le fasi iniziali di iperpiasia della midollare nei pazienti affetti da MEA II (52) e nel differenziare il feocromocitoma da neurofibromi retroperitoneali in p. con neurofibromatosi

2.9.9) Indagini radiologiche

Una radiografia del torace in due proiezioni è indicata in tutti i pazienti con sospetto feocromocitoma per mettere in evidenza tumori eventualmente localizzati nel mediastino posteriore.

Indagini praticate in passato per individuare tumori surrenalici (es. urografia con retro-pneumoperitoneo) sono scarsamente sensibili.

L'ecotomografia, esame semplice e non invasivo, ha una sensibilità non molto elevata e si presta pressochè esclusivamente per lo studio dei feocromocitomi surrerialici (14).

C) Tomografia computerizzata

Questa procedura è in grado di individuare tumori anche molto piccoli, del diametro di circa i cm (76-85). La TC ha una sensibilità analoga alla scintigrafia nella localizzazione dei feocromocitomi surrenalici, ma risulta meno accurata in quel li extrasurrenalici, recidivi e metastatici (84)(fig. 8).

Rispetto alla scintigrafia la TC fornisce informazioni di ordine esclusivamente morfologico e, mentre è molto adatta per studiare distretti limitati, si presta meno per lo studio iniziale di tutto il corpo.

Nel procedimento diagnostico trova pertanto indicazione per la conferma e per una dettagliata precisazione morfologica in caso di positività della scintigrafia; è tuttavia indicata anche nei casi in cui, pur essendo negativa la

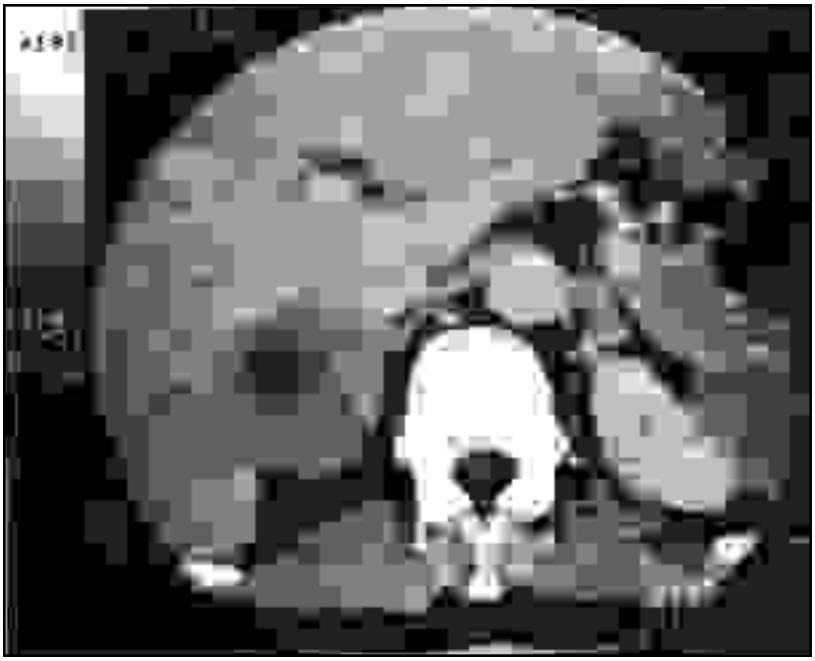


Figura 8. TC di Feocromocitomi bilaterali (dx 5 cm., sn. 1,5 cm. Stesso caso della figura precedente).

scintigrafia, il sospetto clinico permane molto fondato per la chiara positività delle indagini biochimiche.

D) Arteriografia

L'arteriografia selettiva è un'indagine invasiva, non scevra di rischi di scatenamento di crisi ipertensive; una buona preparazione del paziente con α - bioccanti può tuttavia ridurre sensibilmente la incidenza degli inconvenienti (87).

L'immagine arteriografica del feocromociroma è tipica: nelle fasi iniziali vengono evidenziate arterie surrenaliche di calibro aumentato, e quindi un fine reticolo arteriolare.

Nella fase di diffusione capillare del mezzo di contrasto il tumore appare come un'area densa con buona demarcazione dei margini.

Prima dell'introduzione della TC e della scintigrafia con 131-I-MIBG, l'arteriografia era l'indagine di elezione per la localizzazione del feocromocitoma, essendo dotata di una elevata sensibilità (80-90% di accuratezza) (87, 88).

Attualmente la metodica è pressochè abbandonata.

2.9.10) Cateterismo venoso

Il cateterismo venoso del sistema cavale, con prelievi a vari livelli per il dosaggio delle catecolamine, è un'indagine che trova indicazione elettiva nei casi in cui non si ottengano informazioni sicure dalla scintigrafia e dalla TC. Con questa metodica è possibile dimostrare un grandiente secretorio e localizzare correttamente il feocromocitoma nel 97% dei casi; risulta particolarmente accurata nei feocromocitomi extrasurrenalici (88,89).

2.10 Terapia

La terapia elettiva del feocromocitotna è l'escissione chirurgica. Il trattamento medico occupa tuttavia un ruolo importante nel controllo preoperatorio dell'ipertensione, nelle crisi ipertensive, nei tumori inoperabili.

2.10.1 Terapia medica

E' indispensabile in tutti i pazienti candidati alla chirurgia, allo scopo di ridurre le complicanze cardi ovascolari collegate all'anestesia ed alla manipolazione intraoperatorla del tumore.

La terapia farmacologica si basa sull'impiego di agenti di blocco adrenergico, inparticolan di antagonisti dei recettori alfa (14).

La phentolamina, che biocca i recettori sia α 1 sia α 2, e efficace per via endovenosa per il trattamento delle crisi, ma non può essere utilizzata per osa causa della breve emivita e degli effetti collaterali gastrointestinali (33).

La fenossibenzamina è la pià impiegata dagli autori anglosassoni, ma non è disponibile in Italia; viene utilizzata alla dose iniziale di 20 mg/die, con aumenti graduali di 10-20 mg ogni giorno, fino ad un massimo di 100 mg/die; la dose media si aggira intorno ai 40-60 mg/die (14, 28, 40). L'emivita molto prolungata consente la somministrazione del farmaco in unica dose giornaliera, ma può ridurne la maneggevolezza.

L'effetto della fenossibenzamina persiste per alcuni giorni dopo la sospensione; ciò nonostante non si ritiene ebe sia necessario sospendere il farmaco alcuni giorni prima dell'intervento, ma soltanto 12-18 ore prima (28, 33).

La fenossibenzamina può provocare ipotensione ortostatica, sedazione, congestione nasale, ritardo dell'eiaculazione.

Una valida alternativa a questo farmaco è la prazosina, che blocca selettivamente i recettori α post-sinaptici. Dotata di una emivita più breve della fenossibenzamina, la prazosina è più maneggevole di questa e non induce tachicardia riflessa. Ipotensione ortostatica può verificarsi in occasione delle prime assunzioni, per cui è opportuno iniziare con dosaggi molto bassi (0.5 mg), aumentando poi progressivamente anche fino a dosi di 12-16 mg/die refratte in due o tre somministrazioni (91).

I beta-bioccanti si sono dimostrati particolarmente efficaci per il controllo delle aritmie indotte dalle catecolamine e della tachicardia riflessa che consegue all'assunzione di alcuni α bioccanti.

Questi farmaci devono tuttavia essere introdotti soltanto dopo aver assicurato un adeguato blocco dei recettori α; somministrati da soli potrebbero infatti favorire un aggravamento dell'ipertensione per prevalenza funzionale del tono α) e fenomeni raynaudiani (28, 90).

Il più utilizzato è il propranololo: basse dosi (40-60 mg/die) sono per lo più sufficienti, anche se occasionalmente può essere necessario salire a 320 - 480 mg/die.

Il farmaco può essere somministrato fino al mattino dell'intervento.

L'introduzione del β-bioccante nello schema terapeutico può richiedere un aumento del dosaggio degli α − bloccati; poichè molti pazienti affetti da feocromocitoma hanno una miocardiopatia da catecolamine, è richiesta una attenta sorveglianza in quanto l'effetto inorropo negativo dei beta-bioccanti può precipitare un'insufficienza ventricolare sinistra. Questo inconveniente non è peraltro molto frequente ed è evitabile ricorrendo ai più recenti beta-bloccanti meno cardiodepressivi (atenololo etc.)(28). Un altro farmaco utilizzato è il labetalolo, dotato di attività α sia β bloccante (92); l'impiego di questo farmaco da solo non è però raccomandato da tutti in quanto, essendo le proprietà betabloccanti prevalenti rispetto a quelle di blocco α, vi sarebbe il rischio di vasocostrizione (93).

L'α-metilparatirosina è un inibitore della tirosina-idrossilasi; alle dosi di 1-4 g/die blocca la sintesi delle catecolamine per circa il 70-80%, normalizzando la pressione arteriosa e migliorando sensibilmente la sintomatologia (28). Il farmaco blocca tuttavia la sintesi di catecolamine ubiquitariamente e quindi provoca importante sedazione, astenia, diarrea; è inoltre potenzialmente nefrotossico, sicchè viene riservato ai casi non operabili.

Nella preparazione all'intervento è generalmente sufficiente un breve periodo di trattamento, non essendo richiesta una completa normalizzazione dei valori pressori, che esporrebbe al rischio di spiccata ipotensione nel post-operatorio (14).

Trattamento delle crisi ipertensive

Si basa sulla somministrazione endovenosa di farmaci o'-bloccanti.

Il più utilizzato è la phentolamina, alla dose di 2-5 mg; l'effetto del farmaco è pressochè immediato ma fugace, per cui può essere opportuno far seguire al bolo una perfusione endovenosa di 1 mg / minuto (28, 40).

Il nitroprussiato, vasodilatatore diretto, è una valida alternativa alla phentolamina, in particolare nelle crisi iperrensive in corso di intervento chirurgico (94).

La brevissima emività lo rende infatti maneggevole, ma richiede un monitoraggio attento della pressione arteriosa.

Il labetalolo (150 mg e.v.) in certi casi può ottenere unbuon calo pressorio, (14) ma risente dei limiti già esposti.

Aritmie che compaiono durante le crisi possono essere trattate efficacemente con l'iniezione endovenosa di propranololo (1 mg / min, fino ad un massimo di 10 mg).

2.10.2) Trattamento chirurgico

La scelta della via di accesso dipende dalla sede e dalle dimensioni del feocromocitoma.

Per i feocromocitomi surrenalici in passato è stato utilizzato prevalentemente l'approccio transdiaframmatico postero-laterale; attualmente si preferisce tuttavia l'incisione trasversale dell'addome, che consente di esplorare accuratamente tutte le possibili sedi di feocromocitoma (28). L'aggressione anteriore presenta inoltre il vantaggio di poter eseguire la legatura della vena surrenalica prima di maneggiare il tumore, e quindi di evitare l'immissione in circolo di un eccesso di catecolamine che scatenerebbero crisi ipertensive ed aritmie. (Queste richiedono il trattamento già descritto).

Prima del clampaggio della vena surrenalica si raccomanda generalmente di infondere liquidi (plasma expanders, plasma, albumina, sangue) in quanto la repentina diminuzione dci livelli di carecolamine che segue a questa manovra ed alla escissione del tumore comporta un deciso calo pressorio.

Questa risposta ipotensiva è ritenuta talmente tipica che la sua mancanza deve far pensare alla presenza di un secondo tumore ed impone un ulteriore accurato esame del surrene controlaterale, degli iii renali, dei gangli paraortici e lombari, dell'organo di Zuckerkandl, della vescica, della pelvi (95).

L'ipotensione che segue l'asportazione del tumore rappresenta un problema molto delicato; si possono infatti raggiungere valori pressori molto bassi che richiedono un trattamento adeguato.

L'opinione che i soggetti portatori di feocromocitoma abbiano una deplezione di volume plasmatico è stata smentita da varie ricerche: ciò nonostante l'esperienza dimostra come il trattamento più efficace dell'ipotensione postoperatoria sia una oculata infusione di liquidi (28).

Trasfusioni preoperatorie di sangue sono state proposte da alcuni autori (96); si ritiene peraltro che l'infusione di 1-2 litri di liquidi prima dell'asportazione del tumore sia sufficiente a prevenire l'eccessiva ipotensione e ad evitare nel contempo i rischi di edema polmonare connessi con l'impiego di maggiori quantità di liquidi (28, 74).

La somministrazione di amine pressorie è invece meno efficace, forse per la relativa insensibilità dei recettori adrenergici secondaria alla prolungata esposizione ed elevati livelli di catecolamine circolanti (tachifilassi); questa modalità di trattamento non è inoltre raccomandabile perchè tende a mantenere una situazione fisiopatologica alterata e può rendere necessaria la prosecuzione della terapia per parecchi giorni (28, 40).

L'ipotensione postoperatoria si corregge per lo più entro 24 ore; la sua persistenza nei giorni successivi deve far sospettare un'emorragia nella sede dell'intervento oppure una causa cardiaca (97).

2.10.3) Aspetti speciali

In caso di feocromocitoma bilaterale la surrenectomia determina un deficit di ormoni della corticale; deve quindi essere seguita da un trattamento sostitutivo immediato con idrocortisone (300-400 mg / die) per via endovenosa, seguito da cortisone per os e mineralcorticoidi come nell'insufficienza corticosurrenalica primitiva da altre cause.

Una persistente ipertensione nel postoperatorio può essere dovuta a varie cause: la più comune è un eccesso di infusione di liquidi odi amine pressorie e può essere trattata efficacemente con diuretici (28). In alternativa occorre prendere in considerazione la persistenza di tumori residui oppure la coesistenza di altre forme di ipertensione, inparticolare nefrovascolare o essenziale (14).

2.10.4) Risultati e follow-up

Una adeguata preparazione preoperatoria ed un attento monitoraggio intraoperatorio di elettrocardiogramma, pressione arteriosa e pressione venosa centrale, riducono la mortalità operatoria a meno del 3% (36, 35); i decessi sono per lo più dovuti ad emorragia o ad arresto cardiaco.

La sopravvivenza a cinque anni dei pazienti con feocromocitoma benigno è sostanzialmente sovrapponibile a quella della popolazione normale, mentre scende al 44% per i fecromocitomi maligni (26).

Il follow-up mediante controlli della pressione arteriosa e determinazioni semestrali o annuali delle cateco!aniine è raccomandato in tutti i pazienti, in considerazione della impossibilità di predire il comportamento biologico sulla base del quadro istologico.

Il follow-up deve essere particolarmente stretto nei soggetti a rischio: bambini, pazienti con feocromocitoma bilaterale, MEA Il e sindromi neurocutanee, in cui la recidiva si manifesta spesso entro due anni. In questi casi può risultare particolarmente utile l'esecuzoone periodica di una scintigrafia con 131-I-MIBG, che può svelare un'iperplasia della midollare surrenale ancor prima che si documenti una elevata secrezione di catecolamine. (52)

Circa il comportamento dei feocromocitomi maligni, questi diffondono a vari organi, in particolare al fegato ed al tessuto osseo.

La chemioterapia e la radioterapia sono generalmente inefficaci, se si eccettua qualche risposta positiva delle metastasì ossee alla radioterapia esterna. (90)

Un trattamento proposto di recente per i feocromocitomi metastatici o inoperabili è la somministrazione di alte dosi di 131-1-MIBO; questa terapia, seppur meno efficace rispetto alle iniziali aspettative, è comunque in grado di rallentare l'evoluzione delle lesioni in circa il 50% dei casi (98, 99).

Il trattamento medico con α- e β-bloccanti ed eventualmente α -metilparatirosina è indicato per il controllo dei sintomi dovuti all'eccesso di catecolamine (14).

I feocromocitomi maligni possono avere una crescita molto lenta e consentire una sopravvivenza anche oltre cinque anni; la maggior parte dei pazienti muore tuttavia entro due anni dalla diagnosi (26).

2.10.5. Trattamento del feocromocitoma in gravidanza

Se il tumore viene diagnosticato nel corso del primo trimestre occorre preoccuparsi innanzitutto della salute materna e vi è pertanto indicazione dell'aborto terapeutico; in questo caso si attuerà una terapia medica preoperatoria, senza preoccuparsi degli effetti secondari a carico del feto.

Se il feocromocitoma si manifesta a gravidanza più avanzata, si può instaurare una trattamento con α − bloccanti, che non pare dannoso per il feto; (98, 99) l'impiego dei β - bloccanti e controverso, per il rischio di un aumento del tono della muscolatura uterina viene perciò riservato ai casi di effettiva necessità; esso richiede il monitoraggio della frequenza cardiaca materna e fetale (99).

Il parto spontaneo è da evitare e vi è l'indicazione elettiva al taglio cesareo prima del termine (98).

Bibliografia

1) Pearse AGE., Takor T.T - "Embriology ofthe diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides". Fed. Proc. 38, 2288-2294 1979.

2) Kopin 1.J. "Catecholamines". Clin. Endocrinol. Metab., VII, 4-34, 1977.

3) Spector S., Sjoerdsma A., Zaltzrnan - Nirenberg P., Levitt M., Undefriend S. "NE synthesis from tyrosine-C^4 in isolated perfused guinea pig heart". Science, t39, 1299-1301, 1963.

4) Sjoerdsma A., Engelman K., Spector S., Undcfriend S. -"lnhibision of catecholamine synthesis in man with α − methyltyrosine an inhibitor of tyrosinc hydroxilase". Lancet, II, 1092-1094, 1965.

5) Compland RE., Mac Dougall J.D.B. -"Adrenaline formation in noradrenaline storing chromaffin cells in vitro induced by corticosterone". J. Endocrinol. 36, 317-324, 1966.

6) Wolfe D.E., Potter LT., Richardson K.C., Axelrod J. - "Localizing tritiated norepinephrine in sympathetic axones by electrom microscopy and auroradiography". Science 138, 440, 1962.

7) O'Connor D.T., Bernstein K.N.-"Radioimmunoassay of chromogranin A in plasma as a measure of exocytotic sympathoadrenal activity in normal subject and patients with pheochromocytoma". New Engi, J Med. 311,770-776, 1984.

8) Kamamura K., Karoum F., Guidotti A., Costa E. - "Modulation of nicotinic receptors by opiate receptors ogonists in cultured adrenal chromaffln cells". Nature, 283, 489-492, 1980.

9) Phillips J.H. - "Dynamic aspects of chromaffin structure". Neuroscience 7(7), 1595-1609, 1982.

10) Motulsky H.J., Insel P.A. - "Adrenergie receptors in man. Direct identification, physiologic regulation and clinical alterations", New Emgl. J. Med. 307, 18-29, 1982

11) Lewis G.P. - "Physiological mechanism controlling secretory activity of adrenal medulla". In Handbook of Physiology - Sec. 7, voi. VI. Ed. Blascko H., Sayers G., Smith A.D., 309-319,1975.

12) Douglas W.W., Kanno T., Sampson S.R. - "Influence of the ionic environment of the membrane potential of adrenal chromaffin cells and on the depolarizing effect of acetylcholine". J. Physiol. 191, 107-121, 1967.

13) Axelrod J. "The metabolism, storage and release of cathecolamines". Rec Progr Horm Res 31, 1, 1965.

14) Goldtien A. - "Phaeochromocytoma". Clin. Endocrinol. Metab. 10,607-630, 1981.

15) Pepeu O., Marconcini Pepcu I. -"Farmacologia della trasmissione adrenergica. Sintesi, metabolismo e liberazione delle catecolaminc". In Genazzanti E., Giotti A., Mantegazza P. Pepeo G., Periti P. - "Trattato di farmacologia e chemioterapia". USES Ed. 161-168, 1983.

16) Cryer PE. - 'Physiology and pathophysiology of the human sympatho-adrenal neuroendocrine system". New Engl J Med 303, 436-444, 1980.

17) Ahlquist R.P. "A study of the adrenotropic receptors". Am J Physiol 153, 586, 1948.

18) Kebabian J.W., Colne D.B. - "Multiple dopamine rcceptors". Nature, 277, 93-96, 1979.

19) Baxter J.D., Funder J.W. - 'Hormone rcceptors". New Engl J Med 301, 1149-1161, 1979.

20) Sutton M.G., Sheps SO., Lie J.T. "Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series". Mayo Clin Proc 56, 354-360, 1981.

21) Minno A.M., Bennett W.A.. Kvale W.F. - "Pheochromoeytoma: A study of 15 cases diagnosed at autopsy". N Engl J Ned 251, 959-965, 1954.

22) Manger W.M., Gifford R.W. - "Pheochromocytoma" 1977. Ncw York, Springer - Verlag.

23) Kvale W.F.,Roth G.M. Manger W.M Priestley J.T. "Prcsent day diagnoses and treatmentof pheochromocytoma: review of fifty-one cases". JAMA 164, 854-861, 1957.

24) Plouin P.F. Degoulet P. Tugayé A., Ducrocq M.B., Ménard J. -"Ledépistagedu pheocromocytome. chez quels hypertendus? - Etude semiologique chez 2585 hypertendus dont 11 ayant un pheochromocytome" Nouv Press Med 10, 869-872, 1981.

25) Tucker R.M., Laharthe D.R. - "Frcquency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic. Mayo Clin. Proc. *52, 549-555*, 1977.

26) Remine W.H. Chong G. C., Van Heerden J.A. Sheps S.G.,Harrison E. G. -"Current management of pheochromocytoma" Ann Surg, 179, 740-746, 1974.

27) Jarrott B., Louis X.J. - "Abonormalities in enzymes involved in catecholamine synthesis and catabolism in pheoehromocytoma" Clin Sci 53, 529-35, 1977.

28) Sever P.S., Roberts J.C., Snell M.E. - "Pheochrnmocytoma" Clin Endocrinol Met 9, 543, 1980.

29) Winkler H., Smith A.D. - Cathecholamines in pheochromacytoma: normal storage but abnormal release?"Lancet, I, 793-795, 1968.

30) Juan D. - "Pheochromocytoma: clinical manifestations and diagnostic tests". Urology 17, 1-12, 1981.

31) Alien JA., Raddie I.C. - "The role of circulating catecholamines in sweat production in man. J. Physiol, 227, 801-814,1972.

32) Gifford R.W., Kvale W.F., Maher F.T., Roth GM., Priestley JT. - "Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma: a review of 76 cases". Mayo Clin Proc 39, 281-302, 1964.

33) Engelman K., "Phaeochromocytoma" Clin Endocrinol Metab, 6, 769-802, 1977.

34) Graham JB -"Pheochromocytoma and hypertension: an analysis of 207cases" Int Abstr Surg 92, 105-121, 1951.

35) Modlin IM., Farndon J.R., Shepherd A. Johnston IDA., Kennedy TL., Mongomery D.A.A., Welbourn R.B. -"Phaechromocytoma in 72 patients; clinical and diagnostic features, treatment and long term results". Br. J. Surg. 66, 456-465, 1979.

36) Bernstein A, Wright A.C, Spencer D. "Pheochromocytoma as a cause of gastrointestinal distension" Postgrad. Med. J. 43, 180-183, 1967.

37) Rosati L.A., Augur HA *Jr* - "Ischemic enterocolitis in pheochromocytoma" Gastroenterology. 60, 581-585, 1971.

38) Krane N.K. - "Clinically unsuspected pheochromocytomas Experience at Heny Ford Hospital and a review of the literature" Arch Int Med 146, 54-57, 1986.

39) Feldman J.M.,Bia1ock JA, Zern R-"Deticiency od dopamine b -hydroxylase" Am J Clin Pathol 72, 182-185, 1979.

40) Sjoerdsma A., Engelman K., Waldmann T.A., Cooperman LH, Hammond WG. -"Pheochromocytoma: current concepts of diagnosis and treatmens" Ann Int Med *65*, 1326, 1966.

41) Levenson JA. Safar ME., London G.M., Simon A.- "Haemodynamics in patients with phaechromocytoma" Clin Sci 58, 349-356. 1980.

42) Hollenhorst R.W. -"The ocular changes associated with pheochromocytoma". Am J Med Sci 2l6,226-233 1948.

43) James TN. - "De subitaneis mortibus, XIX, On the cause of sudden death in pheochromocytoma with special reference to the pulmonary arteries, the cardiac conduction system and the aggregation od platelets". Circulation 54, 348-356. 1976.

44) Haft J.I., Kranz PD., Albert FJ., Fani K. - "Intravascular platelet aggregation in the heart induced by norepinephrine: microscopic studies". Circulation 46, 698-708, 1972.

45) Van Vliet PD., Burchell H.B., Titus J.L. - "Focal myocarditis associated with pheochromocytoma". New Engl J Med 274, 1102-1108, 1966.

46) Melicow MM. - "One hundred cases of pheochromocytoma (107 tumors) at the Columbia - Presbyterian Medical Center, 1926-1976". Cancer 40, 1987-2004, 1977

47) Scott W.W., Eversole S.L. - "Preochromocytoma of the urinary bladder". J. Urol. 83, 656-664 1960.

48) Schenker J.G., Chowers I, - "Phaechromocytoma and pregnancy". Obst Gyn Survey 26, 739-747, 1971.

49) Radtke W., Kazmier F.J., Rutherford B.D., Sheps S.G. - "Cardiovascular complications of pheochromocytoma crisis". Am J Cardiol 35, 701-705, 1975.

50) RosenheimM.L., Ross E.J., Wrong O.M., HodsonC.J., Davis DR., Smith JF -"Unilateral renal ischemia due to compression of a renal artery by a pheochromocytoma". Am. J. Med. 34, 735-748, 1963.

51) Bethea M.C., Baltz H.J., Rogers R.F., Weichert R.F. -"Pheochromocytoma and renal artery stenosis. A review of the literature and report of a case." South Med. J. 66, 497-500, 1973.

52) Kalff V., Shapiro B., Lloyd R., Sisson J.C., Holland K., Nakaio M., Beierwaltes W.H. - "The spectrum of pheochr omocytoma in hypertensive patients with neurofibromatosis". Arch Int Med 142, 2092-2098, 1982.

53) Riccardi V.M. "Von Recklinghausen neurofibromatosis". New Engl J Med 305, 1617-1626, 1981.

54) GlusheinA.S., Mansuy MM, Litmann D.S. -"Pheochromocytoma Its relationship to the neuroectodermal syndromes". Am J Med *15*, 318-337, 1953.

55) Sipple J.J. - "The association of pheochromocytoma with carcinoma of thyroid gland". Am J Med 31, 163, 1971.

56) Sizemore G.W., Heath H., Carnery JA. - "Multiple endocrine neoplasia". Clin Endocrinol Metab 9, 299-315, 1980.

57) Keiser H.R., Beaven MA., Doppman J., Wells S., Bujy L.M. - "Sipple's syndrome -medullary thyroid carcinoma, phenechromocitoma, and parathyroid disease". Ann Int Med, 78, 561-579, 1973.

58) Wolfe H.J., Melvin K.E.W., Cervi-Skinner S.J. et al. - "C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. New Engl. J. Med 289, 437-441, 1973.

59) DeLellis R.,Wolfe H.L., Gagel RF, Feldman LT., Miller HH., Gang DL., Reichlin S. - "Adrenalmedullary huperplasia. A morphometric analysis in patients with familiar medullary thyroid carcinoma". AmJ Pathol 83,177- 196, 1976.

60) Carney JA., Sizemore GW., Sheps S.G. - "Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia, type 2". Am J Clin Pathol 66, 279-290, 1976.

61) Heath H., Edis A.J, - "Pheochromocytoma associated with hypercalcaemia and ectopic secretion of calcitonin" Ann Int Med 91, 208-210, 1979.

62) Shanberg A.M., Baghdassarian R., Tansey L.A., Bacon D., Greenberg P., Perley M. - "Pheochromocytoma with hypercalcemia: case report and review of liberature" J Urol 133, 258-259, 1985.

63) Luton J.P., Thieblot P., Bricaire H. - "Association syndrome de Cushing-pheochromocytoma" Nouv Presse Med 6, 4053-4057 1977.

64) Bertagna X., Pique L., Ochoa C., Luton JP., Bricaire H., Serin D. Girard F., Plouin PF., Corvol *P.,* Cesselin F., Hamon M. - "Simultaneous measurement of B- endorphin, lipotrophins and met-enkephalin in phaeochromocytomas". Acta Endocrinol 101, 72-77, 1982.

65) Campbell RG. - "Pheochromocytoma" in Streck W.F., Lockwood D.H. "Endocrine diagnosis: clinical and laboratory approach". Little Brown e Co. 159-171, 1983.

66) Ascenzi A., Mottura G. - "Capsule surrenali". In Trattato di anatomia palologica". Ed UTE II 11, 954-978, 1976.

67) Brown W.J., Barajas L., Waisman J., De Quattro V. "Ultrastructural and biochemical correlates of adrenal and extra-adrenal pheochromocytoma" Cancer 29, 274-759, 972.

61) Sherwin R.P. - "Histopathology of pheochromocytoma" Cancer 12, 861-77, 1959.

69) Hasson J., Monges G., Giraud P., Henry JF., Charpin C., Payan H., Toga M. - "Immunohistochemical study of pheochromocytomas. An investigation of methionine-enkephalin vasoactive intestinal peptide, somatostatin, corticotropin, b- endorphin and calcitonin in 16 cases." AmJ Pathol 14, 56-63, 1914.

70) Kuchel O. - 'Pseudopheochromocytoma" Hypertension 7,151-158, 1915.

71) Pisano JJ., Crout JR., Abraham D. -"Determination of 3-methoxy-4 hydroxymandelic acid in urine". Clin Chim Acta 7, 285-290, 1962.

72) Bravo E.L.,Tarazi RC., Gifford R.W., Stewart BH. "Circulating and urinary cathecolamines in pheochromocytoma: diagnostic and pathophysiologic implications" New Engl J Med 301, 682-6, 1979.

73) Bravo E.L., Gifford R.W. - "Pheochromocytoma. diagnosis, localization and treatment". New Engl J Med 311, 1298-1303, 1984.

74) Sheps S.G., Tyce G.M., Flock EV. "Current experience in the diagnosis of pheochromocytoma" Circulation 34, 473-483, 1966.

75) Kaplan N.M. - "Single-voided urine metanephrine assays in screening for pheochromocytoma" Arch Int Ned 137, 190-193, 1977.

76) Ganguly A., Henry D.P., Yune HY., Pratt J.H., Grim CE., Donohue J.P., Weinberger M.H.: "Diagnosis and localization of pheochromocytoma. Detection by measurement of urinary norepinephrine excretion during sleep, plasma norepinephrine concentration and computerized axial tomography" Am J Med 67, 21-26, 1979.

77) Engelman K., Portnoy B., Sjoérdsma A -"Plasma catecholamine concentrations in patients with hypertension" Circ Res 26-27 Suppl 1, 141-145, 1970.

78) Plouin P.F., Duclos JM, Menard J, Comoy E, Bohnon C, Alexandre JM -"Biochemical tests for diagnosis of phaeochrocytoma urinary versus plasma determinations" Br Med J 282, *853-54,* 1981.

79) Bravo E.L., Tarazi R.C., Fouad F.M., Vidt DG., Giflord R.W. Jr "Clonidine suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma" New Engl *J* Med 305, 623-6, 1981.

80) Given B,D., Taylor T., Lilly L.S,, Dzan VJ. - "Simptomatic hypotension following the clonidine suppression test for pheochromocytoma". Arch Int Med 143, 2195-96, 1983.

81) Zweifler AJ., Julius S. - "Increased platelet catecholamine content in pheochromocytoma: a diagnostic test in patients with elevated catecholamines". N Engl J Med 306, 860-894, 1982.

82) Landsberg L. - "Chromogranin A." - New Engl J Med 311, *794-795,* 1984,

83)SissonJ.C., Frager M.S., Valk T.W., Gross M.D., Swanson D.P., Wieland D.M., Tobes M.C.,

Beierwaltes W.H.“Scintigraphic localization of pheochromocytoma”. New Engl J. Med 305, 12-17, 1981.

84) Shapiro B.,Copp J.E.,Sisson J.C., EyreP.L.,Wallis J.,BeierwaltesW.H. -“Iodine-131-metaiodobenzilguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases”. J Nucl. Med 26, 576-585, 1985.

85) Shapiro B., Sisson J.C., Lloyd R. Nakajo M., Satterlee W., Beierwaltes W.H. - “Malignant pheochromocytoma: clinical biochemical and scintigraphic characterization”. Clin Endocrinol 20, 189-203, 1984.

86) Stewart BG., Bravo E.L., Haaga J., Meaney T.F., Tarazi R. - “Localization of pheochromocytoma by computed tomography”. New Engl J Med 299, 460-461, 1978.

87) Rossi P., Young J.S., Panke W.F. “Techniques, usufulness and hazard of arteriography of pheochromocytoma -Review of 99 cases”. JAMA, 205, 547-553, 1968.

88) Allison DJ., Brown MJ., Timmis J.B,-”Role of venous sampling in locating a phaeochromocytoma. Br Med J 286, 1122-1124, 1983.

89) HarrisonT.S.,FreierD.T. -”Pitfalls in the technique and interpretation of regional venous sampling for localizing pgeochromocytoma”. Surg Clin North Am 54, 339-347, 1974.

90) Gitlow SE., Pertsemlidis D., Bertani L.M. - “Management of patients with pheochromocytoma”. Am Heart J 82, 557-567, 1971.

91) Wallace J.M., Gill D.P. - “Prazosin in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. JAMA 240, 2752-2753, 1978

92) Agabiti Rosei E., Brown J.J., Lever A.F., RobertsonA.S., Robertson J.I.S.,TrustP.M. - “Treatment of phaeochromocytoma and of clonidine withdrawal hypertension with labetalol”. Br J. Clin Pharmacol 3, (4) suppl 3, 809-815,1976.

93) Briggs R.S.J., Birtwell AJ., Pohl J.E.F. -“Hypertensive response to labetalol in phaeochromocytoma”. Lancet, ii, 1045-1046,1978.

94) Csanaky-Treeis J.C., Lawick Van Pabst W.P., Brands JW.J., Stamenkovic L. - “Effects of sodium nitroprusside during the excision of phaechromocytoma”. Anaesthesia, 3, 60-62, 1963.

96) Deoreo GA., Stewart B.H., Tarazi RC., Gifford R.W. - “Preoperative blood transfusion in the safe surgical management of pheochromocytoma: a review of 46 cases”. J. Urol 111, 715-721, 1974.

97) Brunjea S., Johns VJ., Crane M.G. - “Pheochromocytoma, post-operative shock and blood volume”. New Engl J Med 262, 393-397, 1960.

98) Sisson J.C., Shapiro B., Beierwaltes W.H., Glowniak J.V., Nakajo M., Mangner T.J., Carey J.E., Swanson D.P., Copp JE., Satterlee W.G., Wieland D.M. - “Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma”. J. Nucl. Med. 24, 197-206, 1984.

99) Mc Dougall IR. “ Malignant pheochromocytoma treated by I-131-MIBG’. J Nucl Med *25*, 249-50, 1984.

Indice

EDITORIALE
1) LE CATECOLAMINE
1.1) Cenni di embriologia e di anatomia del sistema nervoso simpatico e del la midollare surrenale
1.2) Biosintesi
1.3) Deposito
1.4) Secrezione
1.5) Metabolismo
1.6) Coniugazione ed escrezione
1.7) Azioni fisiologiche. Recettori adrenergici
2) IL FEOCROMOCITOMA
2.1) Generalità
2.2) Epidemiologia
2.3) Biosintesi, deposito e liberazione delle catecolamine nel feocromocitoma
2.4) Quadro clinico
2.5) Complicanze
2.6) Aspetti speciali
2.6.1) Feocromocitoma della vescica
2.6.2) Feocromocitoma e gravidanza
2.7) Patologie associate al feocromocitoma
2.7.1) Stenosi dell'arteria renale
2.7.2) Sindromi neurocutanee
2.7.3) Adenomatosi endocrina multipla
2.7.4) Ipercalcemia
2.7.5) S. di Cushing
2.8) Anatomia ed istologia patologica
2.9) Diagnosi
2.9.1) Dosaggio dell'acido vanilmandelico orinario
2.9.2) Dosaggio delle metanefrine orinarie
2.9.3) Dosaggio delle catecolamine orinarie
2.9.4) Dosaggio dell'acido omovanillico orinario
2.9.5) Dosaggio delle catecolamine plasmatiche
2.9.6) Tests dinamici
2.9.7) Altre indagini biochimiche
2.9.8) Scintigrafia con metoiodobenzilguanidina
2.9.9) Indagini radiologiche
2.9.10) Cateterismo venoso
2.10) Terapia
2.10.1) Terapia medica
2.10.2) Trattamento chirurgico
2.10.3) Aspetti speciali
2.10.4) Risultati e follow-up
2.10.5) Trattamento del feocromocitoma in gravidanza
BIBLIOGRAFIA
INDICE

Caleidoscopio
Italiano

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1)*****. Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 4, numero 21

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti
Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.
Internet URL:http://medicalsystems.editoria.com e http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay, Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Terza ristampa: Settembre 1986
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano