

Addome acuto da rottura di feocromocitoma surrenalico

P. BRONZINO, L. ABBO, P. BARISONE, C. DEZZANI, A.M. GENOVESE, P. IANNUCCI,
M. IPPOLITI, M. SACCHI, I. AIMO

RIASSUNTO: Addome acuto da rottura di feocromocitoma surrenalico.

P. BRONZINO, L. ABBO, P. BARISONE, C. DEZZANI,
A.M. GENOVESE, P. IANNUCCI, M. IPPOLITI, M. SACCHI, I. AIMO

Il feocromocitoma è un tumore estremamente raro che si localizza nel 98% dei casi a livello del surrene; nelle forme familiari è sovente bilaterale. È presente in sindromi quali la MEN2, la sindrome di von Hippel-Lindau e la neurofibromatosi di tipo 1.

Gli Autori descrivono il caso di una giovane donna con feocromocitoma del surrene di cospicue dimensioni ed esordio clinico con addome acuto, che ha richiesto un intervento di laparotomia esplorativa con adrenalectomia unilaterale.

La terapia del feocromocitoma è chirurgica eventualmente associata nelle forme maligne (10%) a chemioterapia, radioterapia e trattamento con ¹³¹I-MIBG (metaiodiobenzilguanidina marcata). In tutti i casi, mancando una correlazione tra aspetto microscopico e comportamento clinico, è necessario un follow-up attento e protratto nel tempo.

SUMMARY: Acute abdomen from ruptured adrenal pheochromocytoma: case report.

P. BRONZINO, L. ABBO, P. BARISONE, C. DEZZANI,
A.M. GENOVESE, P. IANNUCCI, M. IPPOLITI, M. SACCHI, I. AIMO

The pheochromocytoma is a very rare neoplasm, which originates in 98% of cases in the adrenal medulla; it is often bilateral in familial syndromes. It is more frequent in syndromes like MEN2, von Hippel-Lindau disease, and neurofibromatosis type 1.

In this article the Authors report a case of a young woman with a large adrenal pheochromocytoma, that presented by an acute abdomen; the treatment was explorative laparotomy with unilateral adrenalectomy.

Therapy of this tumour is founded on surgery, plus chemotherapy radiotherapy or treatment with ¹³¹I-MIBG (iodine-131-metaiodobenzylguanidine in malignant cases (10%). According with the absence of a correlation between pathological findings and clinical behaviour, a long term follow up is indispensable.

KEY WORDS: Feocromocitoma - Addome acuto - Chirurgia.
Adrenal pheochromocytoma - Acute abdomen - Surgery.

Premessa

Il feocromocitoma fu descritto per la prima volta da Frankel nel 1886 (1). Si tratta di un tumore neuroendocrino che deriva dalle cellule cromaffini e può manifestarsi in forme sporadiche e familiari, nell'ambito di sindromi ereditarie quali la neurofibromatosi di tipo 1 (malattia di von Recklinghausen), la MEN2, la sindrome di von Hippel-Lindau, i tumori familiari del glomo carotideo (2-5).

La rarità di questa neoplasia, l'eterogeneità della sua presentazione, l'assenza e l'aspecificità dei sintomi, ne rendono difficile la diagnosi che spesso è tardiva.

Talora il riscontro di un feocromocitoma è accidentale, in corso di esami strumentali, quali tomografia computerizzata e risonanza magnetica, o di laparotomia.

tomia.

Caso clinico

La paziente, M.F. 40 anni, giungeva alla nostra osservazione in seguito alla comparsa da circa 24 ore di dolore addominale, accompagnato da nausea e vomito alimentare. Il dolore era localizzato in ipocondrio sinistro, irradiato posteriormente in regione lombare omolaterale e anteriormente al fianco sinistro.

Nell'anamnesi remota non vi era nulla di rilevante, tranne gli interventi di appendicectomia e tonsillectomia in età infantile.

La paziente si presentava sofferente, con un'asimmetria dell'addome che appariva più distesa a sinistra, poco trattabile nel quadrante superiore sinistro, dolorabile alla palpazione superficiale in questa sede e diffusamente dolorabile alla palpazione profonda. In ipocondrio sinistro vi era una modesta contrattura di parete.

Gli esami ematochimici dimostravano una leucocitosi neutrofila, un non grave anemia normocromica normocitica, un incremento di LDH e transaminasi. L'esame delle urine dimostrava la presenza di emazie. La radiografia diretta dell'addome evidenziava una velatura diffusa in corrispondenza del fianco e dell'ipocondrio sinistri con scomparsa del profilo del muscolo psoas e dislocazione dello stomaco da parte di una formazione espansiva. L'ecotomografia addominale dimostrava la presenza di una formazione solida, del diametro di 10 cm circa, in sede retroperineale con dislocazione del rene sinistro. La tomografia localizzava la massa in sede surrenalica sinistra e ne valutava le dimensioni in 19 cm di diametro. La neoformazione presentava un aspetto disomogeneo, con aree apparentemente necrotiche e calcificazioni,

circondata da una falda liquida di 2 cm circa; vi era inoltre un infarcimento del tessuto adiposo retroperitoneale da verosimile rottura della massa. La lesione appariva adesa alla coda del pancreas mentre sembrava separata da milza, rene, aorta addominale, vasi renali, splenici e mesenterici che apparivano soltanto dislocati. Considerate le condizioni cliniche della paziente ed il sospetto di rottura della neoformazione con sanguinamento intra-addominale, si decideva per l'intervento in urgenza.

Alla laparotomia esplorativa si rilevava la presenza in cavità peritoneale di liquido scuro sieromattico, di cui si raccoglieva un campione per l'esame citologico. All'esplorazione si trovava, in sede retroperitoneale, una voluminosa massa capsulata ad origine dal surrene di sinistra, con dislocazione di rene, aorta addominale, milza, pancreas e colon discendente. Dalla massa fuoriusciva materiale ematico scuro, gelatinoso; se ne procedeva all'exeresi con surrenalectomia sinistra. Non si riscontravano linfadenomegalie evidenti né metastasi epatiche. L'esame anatomopatologico dimostrava trattarsi di una neoformazione di 20 cm di diametro, capsulata, diffusamente emorragica, a origine dal surrene sinistro; l'aspetto microscopico era caratterizzato da una suddivisione in multipli lobuli con cellule caratterizzate da marcato pleomorfismo, a nuclei enormi e bizzarri.

L'esame immunoistochimico evidenziava positività per cromogranina A ed enolasi neurono-specifica. L'indice mitotico era basso (con meno di 1 mitosi ogni 30 campi per 400x); l'indice proliferativo, valutato con Ki67 Ag, era inferiore all'1%. L'esame citologico del liquido peritoneale dimostrava trattarsi semplicemente di materiale ematico.

Il decorso post-operatorio era regolare. La valutazione veniva completata da dosaggi di cromogranina A sierica, acido vanilmandelico urinario e prolattina sierica che risultavano nella norma e da ¹³¹I-metaiodiodibenzilguanidina (MIBG) *scanning* che non evidenziava secondarietà.

A 10 mesi dall'intervento non vi sono segni di ripresa di malattia.

Discussione

Il feocromocitoma è un tumore raro, la cui incidenza è pari a 2 nuovi casi per milione di persone ogni anno (5) con percentuali dello 0,1% nei soggetti ipertesi (3, 6). Presenta un picco di frequenza nell'età compresa tra i 40 ed i 60 anni, senza differenze significative tra i due sessi (5, 6). Soltanto in età infantile si è rilevata una maggiore incidenza nel sesso maschile (1). La neoplasia si localizza nel 98% dei casi nella midollare del surrene, nel 10% dei casi bilateralmente (1, 4); le altre sedi di insorgenza sono rappresentate dalle cellule attigue ai gangli simpatici, al nervo vago, ai parangangli delle carotidi, alle cellule cromaffini intorno all'arco dell'aorta, all'aorta addominale, alla parete della vescica, alla prostata, anteriormente al fegato, all'ilo renale, intorno al retto e alle gonadi (1, 4). Solo nel 10% dei casi circa il feocromocitoma è maligno (1, 7).

La presentazione è eterogenea. I sintomi sono rappresentati da: ipertensione arteriosa permanente, stabile o parossistica, cefalea pulsante, sudorazione localizzata al tronco, palpitazione, episodi di ipotensione ortostatica, pallore e flush cutanei, ansia fino a veri e propri attacchi di panico (2, 6, 7). In età infantile,

oltre all'ipertensione arteriosa si osservano sintomi aspecifici, quali nausea, vomito, sudorazione, polidipsia, poliuria, calo ponderale, disturbi del visus (1,7).

L'ipertensione è il segno più comune ma può essere mascherata dall'assunzione di farmaci antipertensivi, oppure mancare in caso di scarsa produzione di catecolamine da parte del tumore (2, 4, 6). Se da un lato l'ipertensione arteriosa secondaria a feocromocitoma risulterebbe legata ad un'eccessiva secrezione di catecolamine, e soprattutto ad accumulo delle stesse a livello delle terminazioni del sistema simpatico (1), l'ipotensione ortostatica sembra essere legata invece a una *downregulation* dei recettori alfa (6).

Col tempo l'eccesso di catecolamine porta ad una compromissione delle funzioni cardiaca con ipertrofia del ventricolo sinistro, dilatazione ventricolare, miocardite (4, 6). Un altro effetto dell'eccessiva secrezione di catecolamine è rappresentato dalla resistenza periferica all'insulina, condizione che può portare ad un diabete mellito di tipo 2 che in taluni casi si risolve con l'asportazione radicale della neoplasia (8).

Spesso il feocromocitoma non dà segno di sé e viene riscontrato accidentalmente (*incidentaloma*) in corso di esami strumentali o in corso di laparotomia. Nel caso da noi descritto la massa si è accresciuta senza dare alcun sintomo fino a raggiungere dimensioni imponenti, tali da portare a fenomeni di necrosi intratumorale ed emorragia che si sono manifestate con un addome acuto; si conferma dunque l'assenza di una correlazione tra il volume del tumore e la quantità di catecolamine secrete (5).

Il dosaggio delle catecolamine e dei loro metaboliti (dei quali il più comune è l'acido vanilmandelico) nel sangue e nelle urine (2, 3, 5-7, 9, 10) può dare false positività, legata ad aumento delle catecolamine per cause fisiologiche o assunzione di farmaci (2, 10), e false negatività, dovute alla mancata produzione di catecolamine da parte del tumore (1, 2). L'esame di laboratorio con maggiore sensibilità è il dosaggio delle metanefrine plasmatiche libere, con prelievo eseguito su paziente a riposo da almeno 30 minuti ed in posizione supina (1, 3, 5, 7). In caso di sospetto clinico-strumentale confortato dal riscontro di alti livelli di catecolamine si può ricorrere al test di soppressione con clonidina. Il test di stimolazione con glucagone è da riservare a pazienti normotesi e con livelli normali di catecolamine (3, 7), tenuto conto del rischio di scatenare crisi ipertensive.

Confermato il sospetto di feocromocitoma con il riscontro di elevati livelli plasmatici di catecolamine, occorre individuarne la sede. La diagnostica strumentale si avvale di metodiche tradizionali, quali la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, e di altre di più recente acquisizione, quali il MIBG *scanning* e la FDA-PET (tomografia ad emissione di positroni con 6-¹⁸F- fluorodopamina) (1, 4, 7). MIBG

scanning e FDA-PET sono in grado di evidenziare anche localizzazioni multiple e metastasi a distanza (4). La TC è in grado di valutare la massa e le sue dimensioni, di escludere la presenza di metastasi intra-addominali e di definirne il coinvolgimento degli organi contigui. In caso di piccole lesioni, la RM dimostra una maggiore sensibilità rispetto alla TC (4). Nel nostro caso, data la presentazione in urgenza, si ricorreva al MIBG *scanning* per la stadiazione postoperatoria. In caso di tumori multipli possono trovare ancora significato l'angiografia ed il cateterismo venoso selettivo (1).

Dal punto di vista anatomico-patologico il feocromocitoma si presenta come una massa non capsulata, di colorito roseo o grigio, del peso variabile da pochi grammi fino ad un caso di 3600 g (1). All'esame microscopico si osserva una conformazione a nidi o cordoni di cellule poliedriche, separati da stroma fibrovascolare (1). Per quanto concerne la prognosi, non vi sono caratteristiche microscopiche correlate ad un comportamento maligno. Soltanto la presenza di invasività locale e di metastasi a distanza conferma la malignità (1). La diffusione del feocromocitoma del surrene avviene per contiguità, per via linfatica e per via ematica a ossa, fegato, polmone ed encefalo (1).

Se la diagnosi di feocromocitoma appare difficile, ed è spesso tardiva a causa della aspecificità dei sintomi o dell'assenza degli stessi, anche il trattamento presenta una certa complessità. Il ruolo della chirurgia nella terapia del feocromocitoma surrenalico è indiscusso (1,2,5,7,11). Tuttavia l'intervento chirurgico presenta in tali pazienti dei rischi specifici legati all'aumentato rilascio di catecolamine. La mortalità intraoperatoria in passato raggiungeva il 45% (1). La manipolazione del tumore e, in videolaparoscopia, l'induzione dello pneumoperitoneo determinano infatti un aumentato rilascio di catecolamine da parte della neoplasia. Anche farmaci impiegati nell'anestesia aumentano il rischio di gravi crisi ipertensive intraoperatorie, resistenti al trattamento con nitroprussiato, nitroglicerina e labetalolo (1, 5, 12). Negli interventi chirurgici in elezione la prevenzione delle crisi ipertensive intraoperatorie si fonda sull'induzione di un blocco alfa-adrenergico ed inizia due settimane prima con la somministrazione di 40 mg di fenoxibenzamina al giorno, gradatamente aumenta fino al 120

mg/die (1, 5, 7, 11, 12). Il trattamento della crisi ipertensiva si avvale di calcio-antagonisti, fentolamina e prazosina (1,5).

Una seconda complicanza è rappresentata dall'insorgenza di ipotensione postoperatoria, correggibile tramite la somministrazione di cristalloidi e colloidali ed eventualmente di farmaci inotropi positivi (5). In caso di insorgenza di tachicardia o aritmie è indicato l'impiego di beta-bloccanti (1, 5, 7, 11, 12).

Il blocco alfa-adrenergico in previsione dell'intervento ed il controllo pressorio intraoperatorio hanno permesso di ridurre la mortalità intraoperatoria al 3%. La terapia chirurgica consiste nell'adrenalectomia che deve essere bilaterale nelle forme multiple e nelle sindromi familiari (1,2,7). Dal momento che l'adrenalectomia bilaterale comporta una soppressione della funzione del cortico surrene, con rischio di crisi addisoniane e necessità di una terapia sostitutiva con corticosteroidi, un'alternativa è rappresentata dall'enucleazione del tumore con risparmio della corticale del surrene (1,2,7).

All'approccio laparotomico si è oggi affiancato quello laparoscopico. I vantaggi della adrenalectomia uni- o bilaterale in videolaparoscopia sono rappresentati dalle minori perdite ematiche, dalla ripresa più precoce nel post-operatorio, dal minor dolore post-operatorio dalla minor degenza (1, 7, 12). L'intervento in videolaparoscopia deve essere eseguito da mani esperte ed è controindicato per tumori di dimensioni superiori ai 12 cm ed in caso di coinvolgimento di vasi e strutture adiacenti (1); si preferisce l'approccio transperitoneale che permette la legatura di vena ed arteria surrenali come primo tempo (1,11). Il tasso di conversione laparotomica è del 4,9% legato in primo luogo ai sanguinamenti (11).

L'asportazione del tumore comporta una risoluzione dell'ipertensione arteriosa nel 60% dei casi ed un miglioramento nel 26% (2).

Viene raccomandato in tutti i casi un follow up a lungo termine; l'incidenza di recidive varia infatti dal 10 al 40% (7). Il follow up comprende dosaggi periodici della catecolamine plasmatiche (1, 2).

Nelle forme maligne la sopravvivenza a 5 anni è del 40% (1). Il trattamento, dopo l'asportazione della massa, si avvale in questi casi, di chemioterapici, della radioterapia per la palliazione delle metastasi ossee, e

Bibliografia

1. Ross JH. Pheochromocytoma special considerations in children. *Urol Clin North Am* 2000; 27:393-402.
2. Pacak K, Linehan M, Eisenhofer G, Walther Mc Clennan M, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134:315-329.
3. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A, and the National Study Group on Adrenal Tumours of the Italian Society of

- Endocrinology. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocr* 1999; 141: 619-624.
4. Manger WM. In search of pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4080-4082.
 5. Myklejord D. Undiagnosed pheochromocytoma: the anaesthesiologist nightmare. *Clinical Medicine & Resource* 2004; 2:59-62.
 6. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco T, Chabre O, Mallion JM, Sturm N, Chaffanjon P. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocr* 2004; 150:681-686.
 7. Kim H, Lee HS, Jung S, Ledd S, Park K, Kim W. Experience with surgical excision in childhood pheochromocytoma. *J Korean Med Sci* 2004; 19:401-406.
 8. Wiesner TD, Bluher M, Windgassen M, Paschke R. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3632-3636.
 9. Sawka A, Prebtani A, Thabane L, Gafni A, Levine M, Young WF. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma *BMC Endoc Disord* 2004; 4:2.
 10. Zendron L, Fehrenbach J, Taverna C, Krause M. Pitfalls in the diagnosis of pheochromocytoma. *BMJ* 2004; 328:629-630.
 11. Jaroszewski DE, Tessier DJ, Schlinkert RS, Thompson GB, Van Heerden JA, Farley DR, Hinder SR. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1501-1504.
 12. Chiu M, Crosby ET, Yelle DJ. Anesthesia for laparoscopic adrenalectomy (pheochromocytoma) in an anemic adult Jehovah's. *Can J Anesth* 2000; 47: 566-571.
-