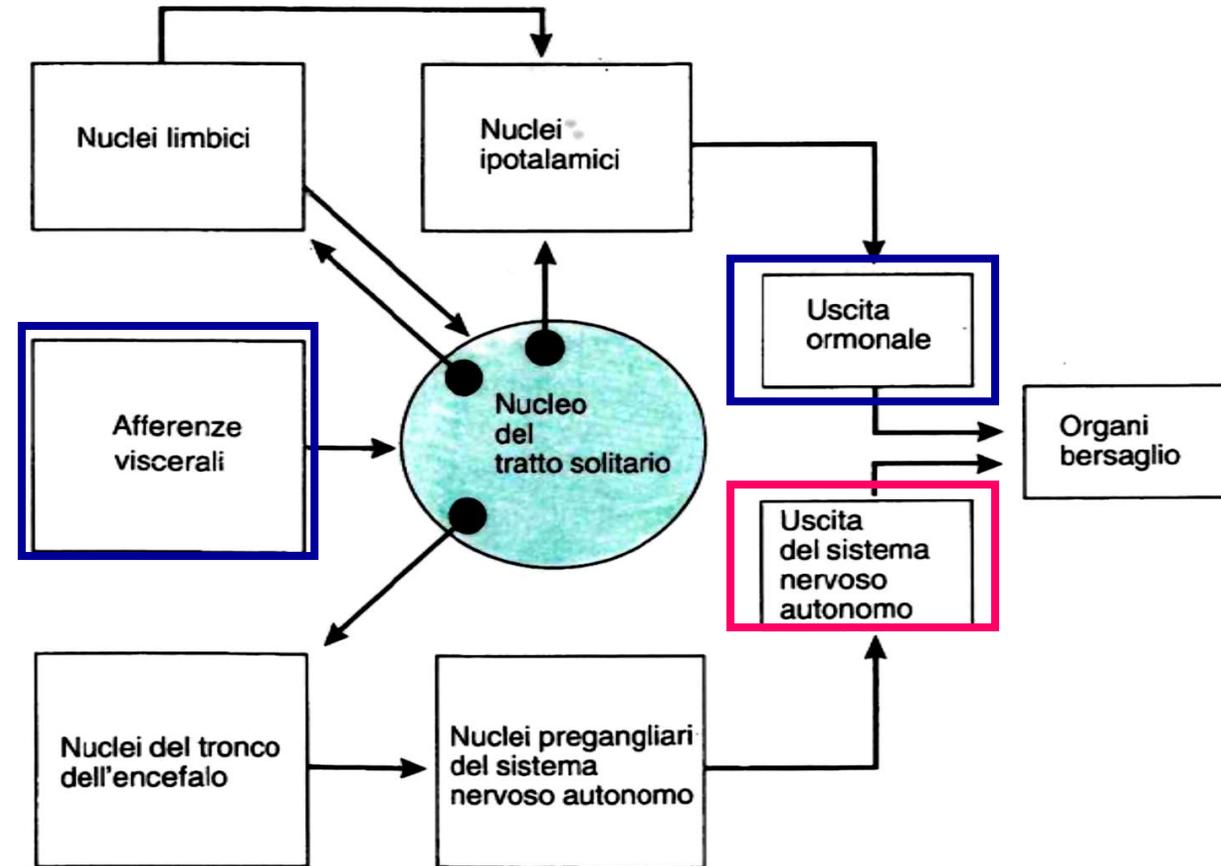


Feocromocitoma

GHIANDOLA SURRENALE

1. Sistema nervoso autonomo
2. Generalità midollare surrene
3. Catecolamine (metabolismo; effetti)
4. Considerazioni generali

Sistema nervoso autonomo (2)



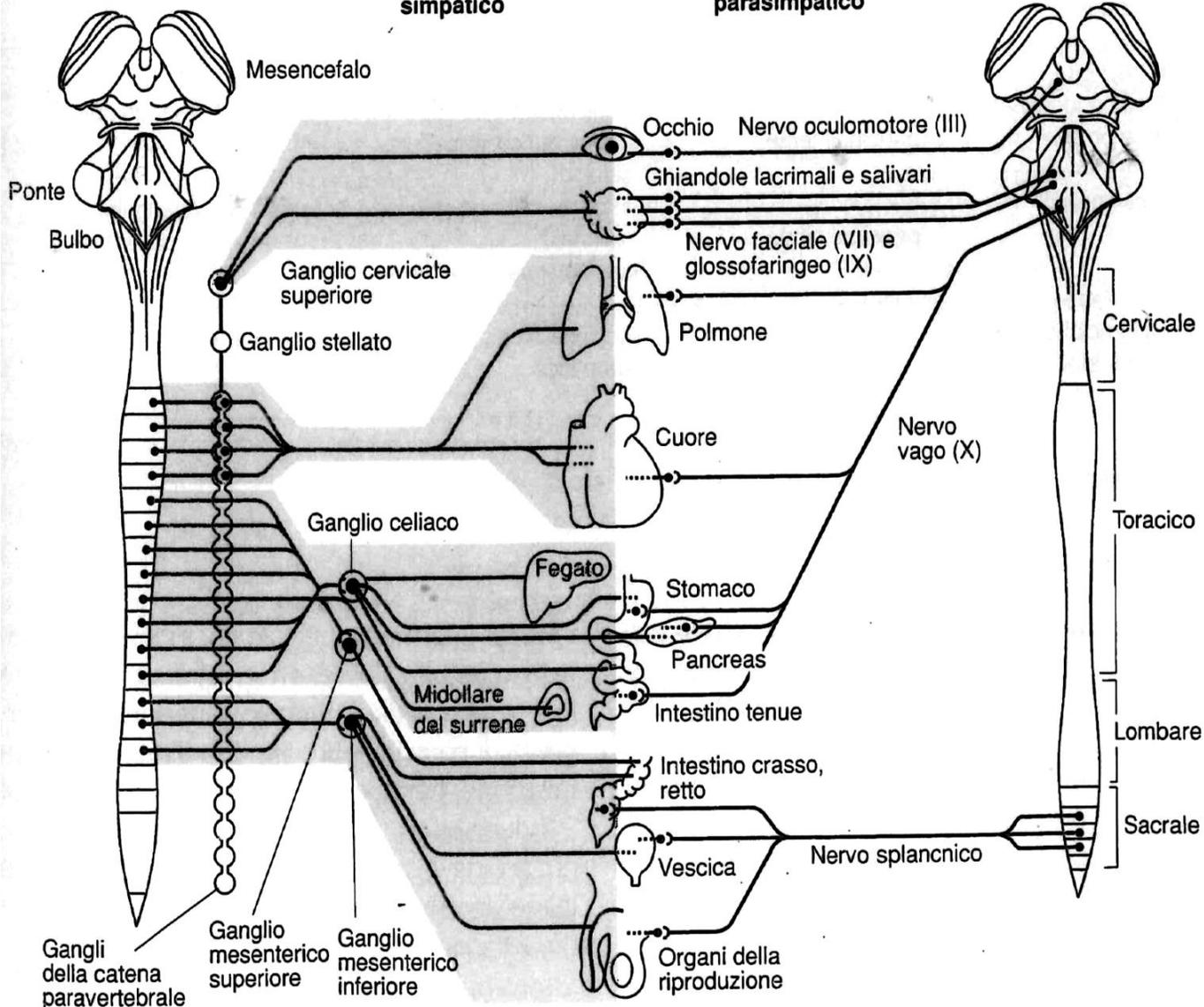
REGOLAZIONE CENTRALE DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO. LE INFORMAZIONI AFFERENTI PROVENIENTI DAI VISCERI GENERANO **RISPOSTE RIFLESSE ELABORATE A LIVELLO CENTRALE**

SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

SISTEMA NERVOSO PARASIMPATICO

Proiezioni del sistema nervoso simpatico

Proiezioni del sistema nervoso parasimpatico



Il sistema nervoso simpatico controlla le reazioni di **LOTTA e FUGA**

Il sistema nervoso parasimpatico controlla il **RIPOSO e l'ASSIMILAZIONE**

I due settori producono **EFFETTI ANTAGONISTI**

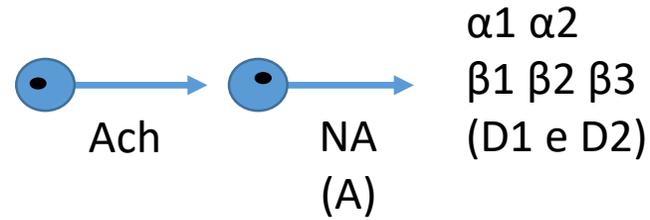
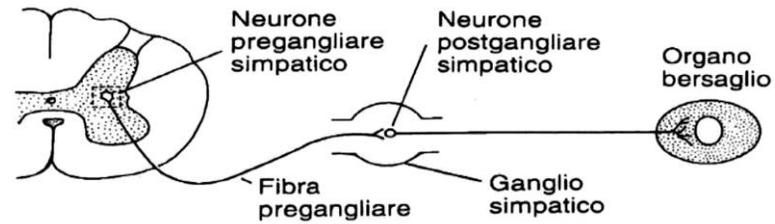
- Miocardio
- Muscolatura liscia pupillare, bronchiale
- Motilità, tono, sfinteri dell'apparato digerente

Alcuni organi sono innervati dal **SETTORE SIMPATICO**, arteriole o midollare surrene

Gangli del sistema simpatico sono vicini al nervasse
Gangli del parasimpatico sono localizzati a ridosso organi

Fibre pregangliari Ach, **fibre post-gangliari simpatico noradrenergiche**, **fibre post-gangliari parasimpatico colinergiche**

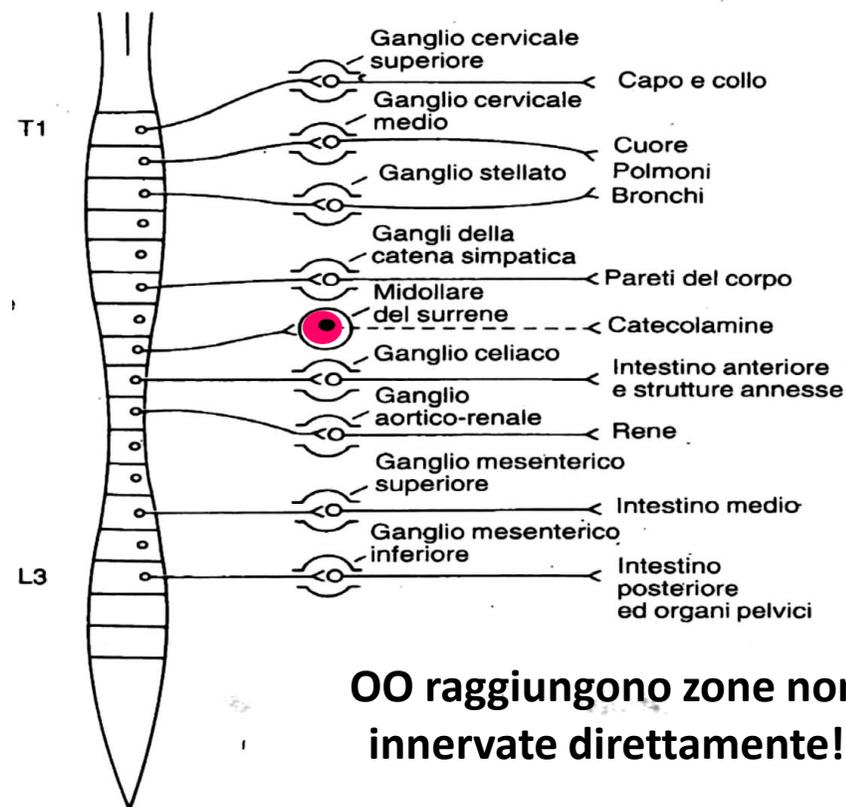
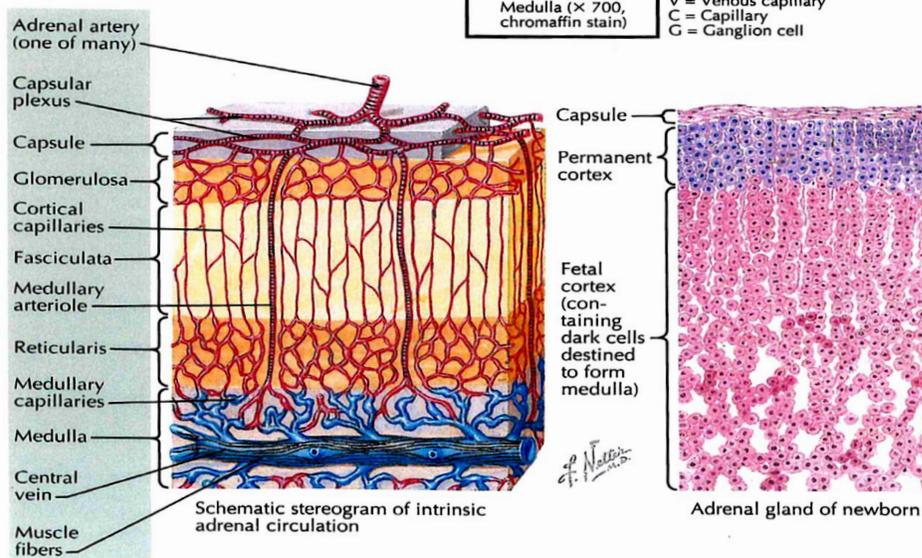
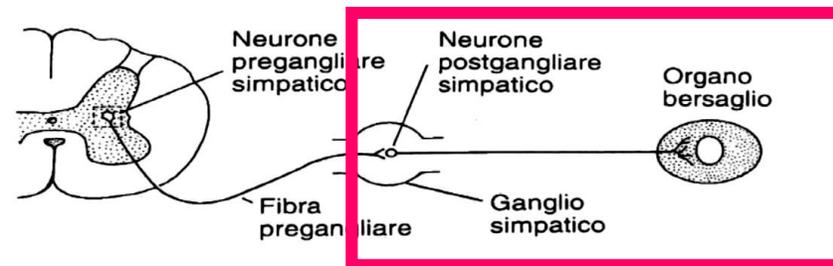
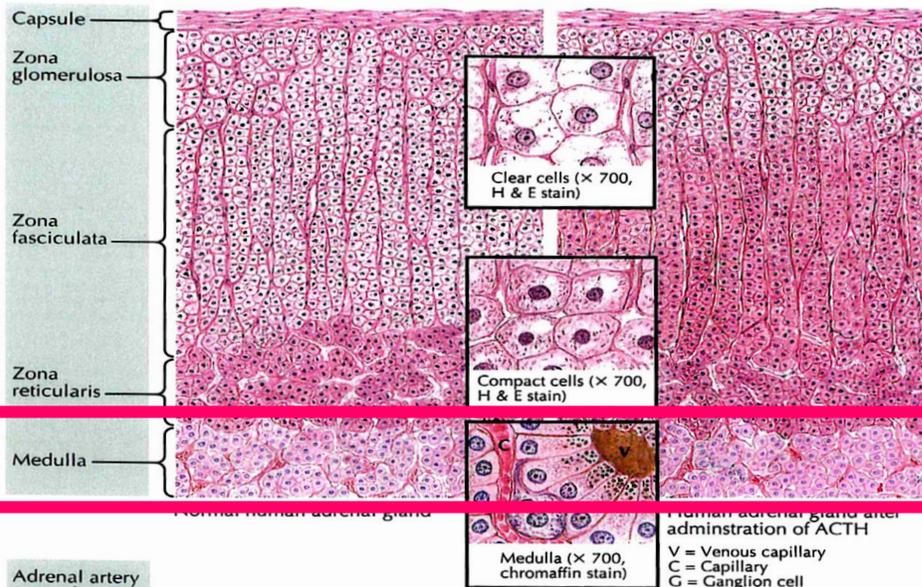
Organ	Effect of Sympathetic Stimulation	Effect of Parasympathetic Stimulation
Eye		
Pupil	Dilated	Constricted
Ciliary muscle	Slight relaxation (far vision)	Constricted (near vision)
Glands	Vasoconstriction and slight secretion	Stimulation of copious secretion (containing many enzymes for enzyme-secreting glands)
Nasal		
Lacrimal		
Parotid		
Submandibular		
Gastric		
Pancreatic		
Sweat glands	Copious sweating (cholinergic)	Sweating on palms of hands
Apocrine glands	Thick, odoriferous secretion	None
Blood vessels	Most often constricted	Most often little or no effect
Heart		
Muscle	Increased rate Increased force of contraction	Slowed rate Decreased force of contraction (especially of atria)
Coronaries	Dilated (β_2); constricted (α)	Dilated
Lungs		
Bronchi	Dilated	Constricted
Blood vessels	Mildly constricted	? Dilated
Gut		
Lumen	Decreased peristalsis and tone	Increased peristalsis and tone
Sphincter	Increased tone (most times)	Relaxed (most times)
Liver	Glucose released	Slight glycogen synthesis
Gallbladder and bile ducts	Relaxed	Contracted
Kidney	Decreased urine output and increased renin secretion	None
Bladder		
Detrusor	Relaxed (slight)	Contracted
Trigone	Contracted	Relaxed
Penis	Ejaculation	Erection
Systemic arterioles		
Abdominal viscera	Constricted	None
Muscle	Constricted (adrenergic α) Dilated (adrenergic β_2) Dilated (cholinergic)	None
Skin	Constricted	None
Blood		
Coagulation	Increased	None
Glucose	Increased	None
Lipids	Increased	None
Basal metabolism	Increased up to 100%	None
Adrenal medullary secretion	Increased	None
Mental activity	Increased	None
Piloerector muscles	Contracted	None
Skeletal muscle	Increased glycogenolysis Increased strength	None
Fat cells	Lipolysis	None



$\alpha 1$	$\alpha 2$ (pre)	$\beta 1$	$\beta 2$	D1	D2 (pre)
Costrizione vasi	Inibizione rilascio NA	Cronotropismo	Rilassamento muscolo liscio bronchi (broncodilatazione), utero, vasi del muscolo scheletrico (coronarie)	Dilatazione vasi cererali, renali, mesenterici, e coronarie	Inibizione rilascio di NA
Contrazione sfinteri (intestino-vescica)		Inotropismo	Glicogenolisi		
		Rilascio renina	Stimolo rilascio NA		
		Lipolisi ($\beta 3$)			

MIDOLLARE del SURRENE

LA MIDOLLARE del SURRENE SOSTITUISCE UN NEURONE EFFETTORE POST-GANGLIARE SIMPATICO



NA
A

OO raggiungono zone non innervate direttamente!

LA MIDOLLARE del SURRENE SOSTITUISCE UN NEURONE EFFETTORE POST-GANGLIARE SIMPATICO

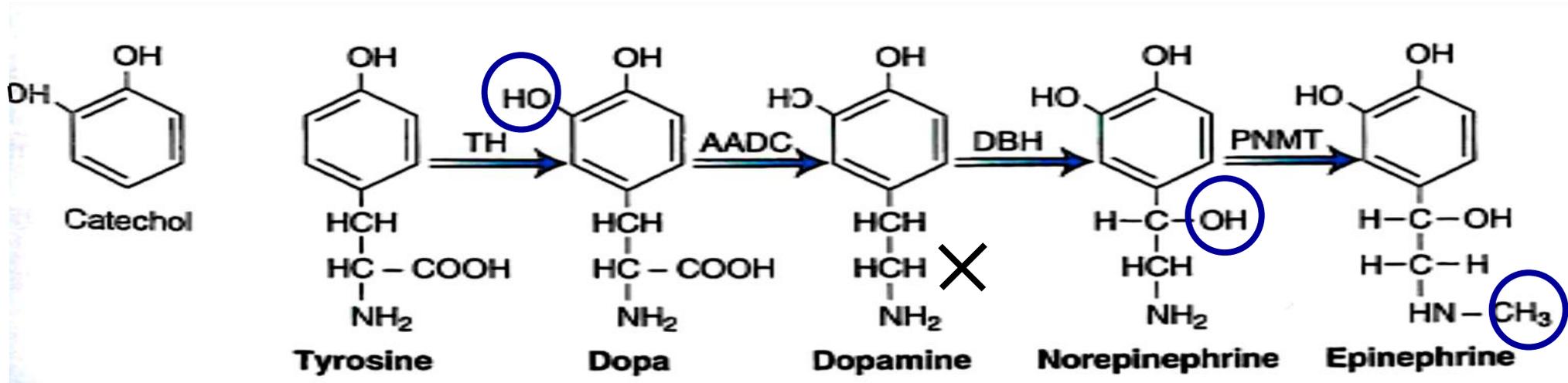
La ghiandola surrenale si divide in una parte esterna (corticale) e una parte interna (midollare).

Questa DISTINZIONE in CORTICALE E MIDOLLARE è stata introdotta nel 1856 da Vulpian, che si era accorto che trattando con cloruro ferrico la ghiandola, la parte interna assumeva una colorazione verdastra [o brunastra per effetto dell'acido osmico] in contrasto con il tessuto corticale non colorato. **A contatto con acido cromatico le amine (catecolamine NA e A) si ossidano formando melanina, un pigmento scuro, per cui i granuli cellulari si colorano** e per questo le cellule della midollare del surrene sono anche dette cellule **CROMAFFINI**

CELLULE MIDOLLARE – FEOCROMOCITI – CELLULE CROMAFFINI producono CATECOLAMINE (NORDADRENALINA e ADRENALINA)

CATECOLAMINE

TERMINAZIONI NERVOSE



-
 Eccesso NA e A
 +
 Difetto NA e A
 Cortisolo
 cAMP
 Protein-kinasi calcio dipendenti

**Tirosina
 idrossilasi**

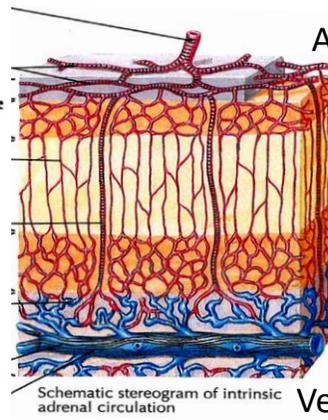
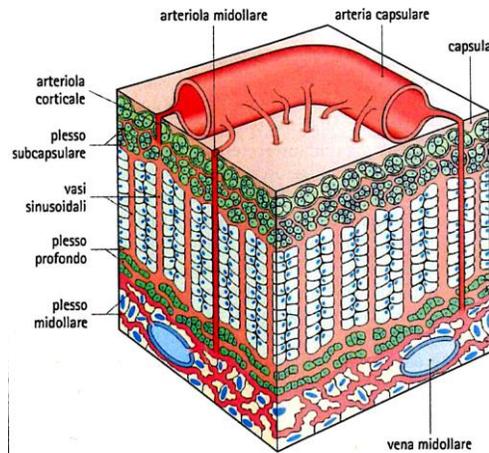
Dopa
 decarbossilasi

Dopamina
 idrossilasi

**Metil-
 transferasi**

+
 Cortisolo

MIDOLLARE



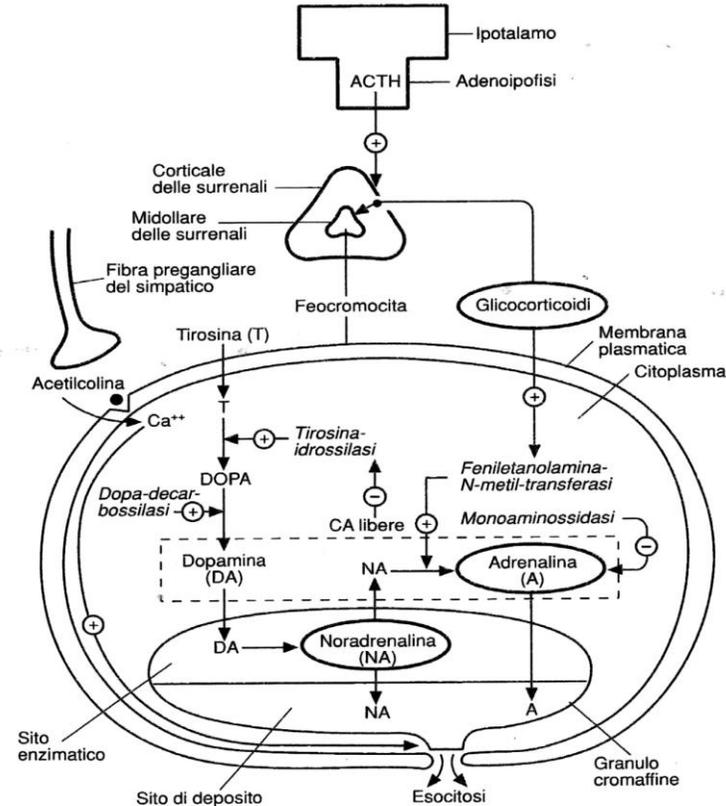
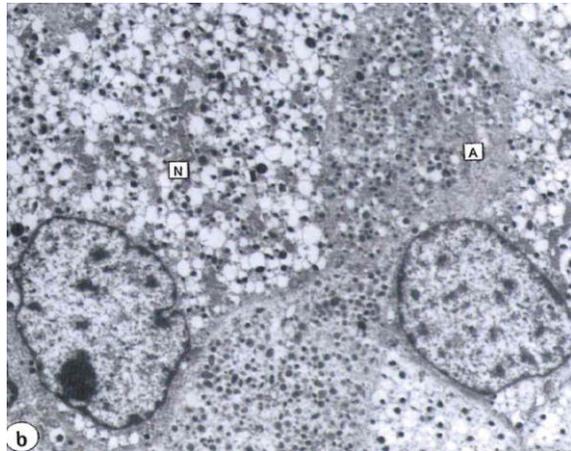
Arteria diaframmatica inferiore, aorta, arteria renale

SISTEMA PORTALE

Rapido effetto cortisolo su midollare

Vena surrenalica destra – cava

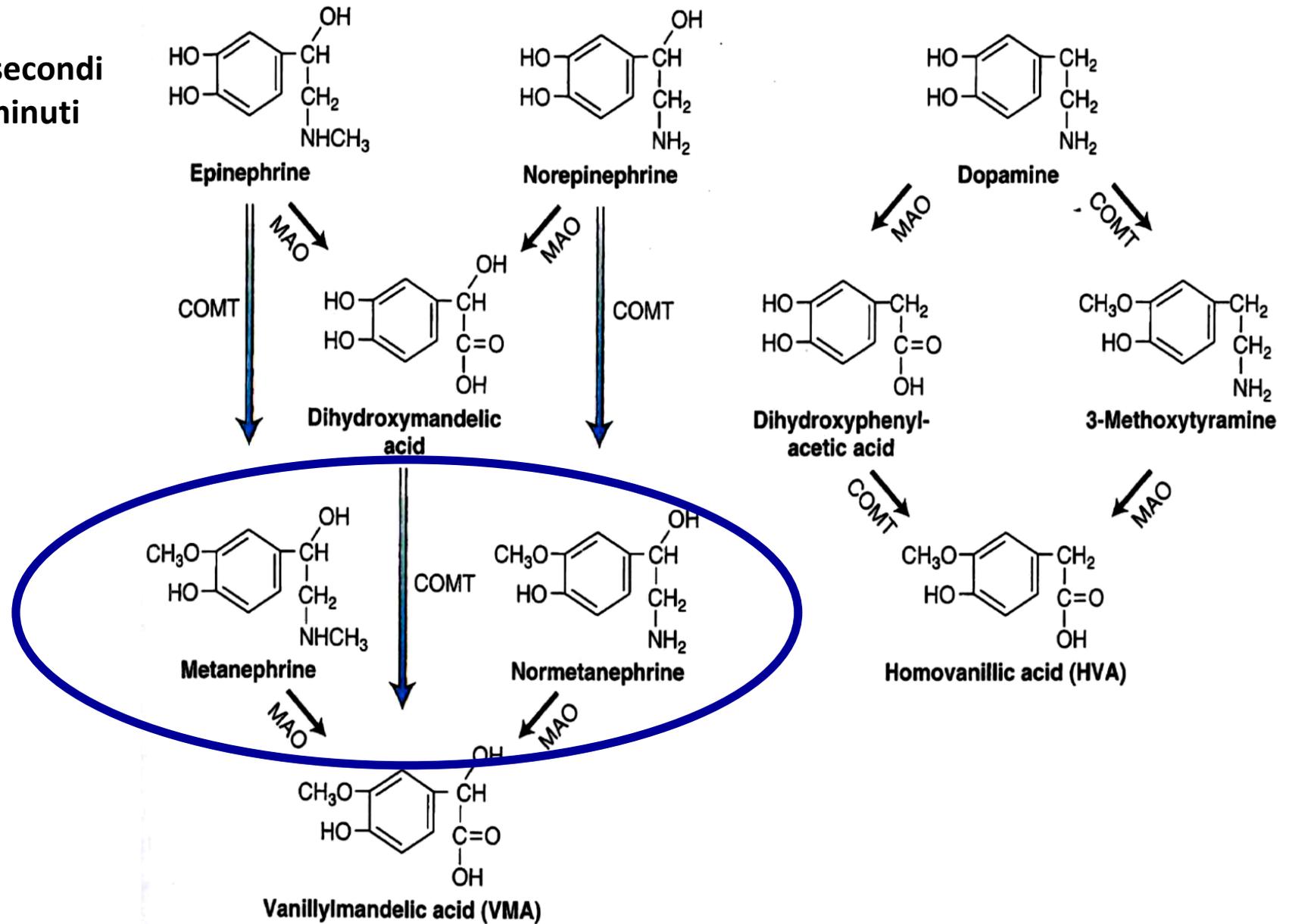
Vena surrenalica sinistra – vena renale cava

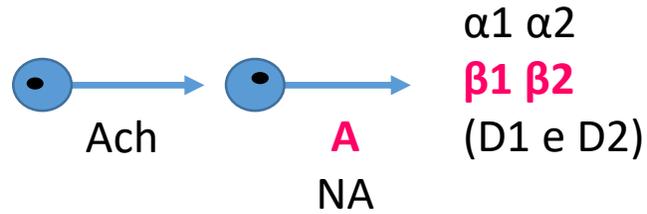
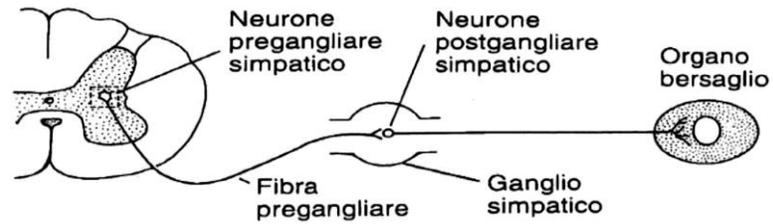


A - 0.2 ug/kg/min (80%)
NA - 0.05 ug/kg/min (20%)

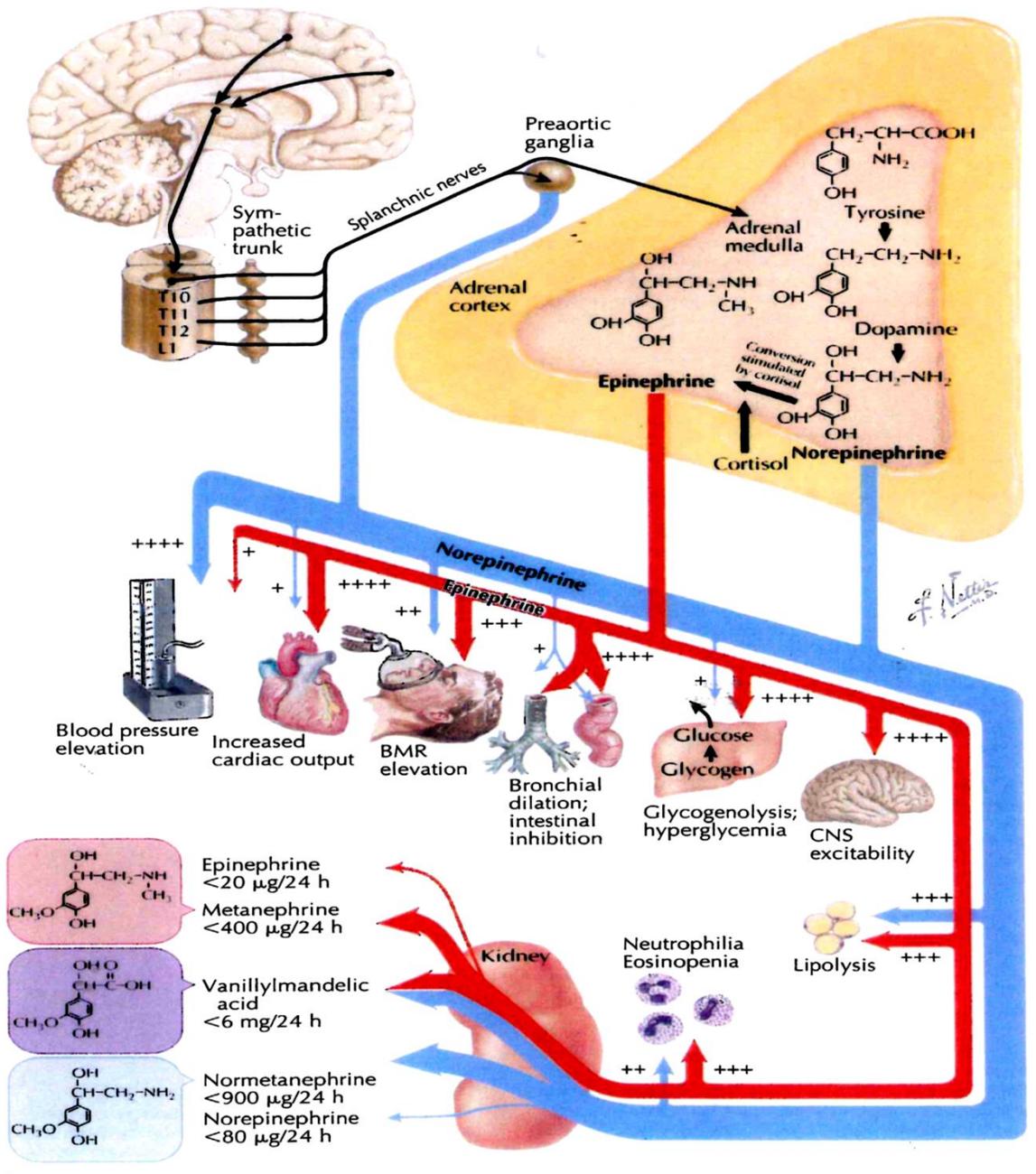
90% di NA e A vengono internalizzate dalle terminazioni nervose (uptake 1 – **bloccato COCAINA**)
 10% di NA e A vengono internalizzate da altre cellule (uptake 2)

**EMIVITA 10-100 secondi
RIMOSSE in 2-4 minuti**





$\alpha 1$	$\alpha 2$ (pre)	$\beta 1$	$\beta 2$	D1	D2 (pre)
Costrizione vasi	Inibizione rilascio NA	Cronotropismo	Rilassamento muscolo liscio bronchi (broncodilatazione), utero, vasi del muscolo scheletrico (coronarie)	Dilatazione vasi cererali, renali, mesenterici, e coronarie	Inibizione rilascio di NA
Contrazione sfinteri (intestino-vescica)		Inotropismo	Glicogenolisi		
		Rilascio renina	Stimolo rilascio NA		
		Lipolisi ($\beta 3$)			



PRESENTAZIONE (1)

- Sig.ra Tania S., 63 anni
 - APP: Ipertensione arteriosa di nuovo riscontro (**improvviso rialzo valori pressori in paziente precedentemente normoteso**)
 - APR: diagnosi recente di T2DM.
 - EO: PA 160/95 mmHg, FC 90 bpm. Normopeso.
-

PRESENTAZIONE (2)

ESAMI PRIMA del RICOVERO		
Parameter	Value	Reference range
Glucose	139	65-110 mg/dL
Glucose	136	65-110 mg/dL
Creatinine	1.25	65-110 mg/dL
Na+	139	135-145 mEq/L
K+	4.37	3.5-5 mEq/L
HbA1c	6.6%	4.3-5.9 %
AER	0.008	<0.030
Insulin	4.9	2-25 uUI/mL
C-peptide	2.1	0.8-4.1 ng/mL
Anti GAD	1.6	<5.0 UI/mL
ACTH	16.9	4.2-48.8 pg/mL
U-cortisol	62.1	<90 ug/24h
U-norepinefrine	1355.7	15-80 ug/24h
U-epinefrine	257	<15 ug/24h
U-dopamine	300	80-400 ug/24h

ESAMI DOPO il RICOVERO		
Parameter	Value	Reference range
Creatinine	0.82	0.51-1.17 mg/dL
Na+	141	135-145 mEq/L
K+	3.80	3.5-5 mEq/L
ACTH	25.6	4.2-48.8 pg/mL
Cortisol	266.5	50-250 ng/mL
U-norepinefrine	1312	15-80 ug/24h
U-epinefrine	496.1	<15 ug/24h
U-dopamine	324	80-400 ug/24h



sospetto clinico di ...

PARAGANGLIOMI (PPGLs)

PARAGANGLIOMI sono tumori che secernono catecolamine. Essi originano dalle cellule cromaffini della midollare surrene, fibre nervose sistema simpatico tronco e addome, fibre nervose del sistema parasimpatico testa e collo.

FEOCROMOCITOMA è il PPGL che origina dalle cellule cromaffini della midollare del surrene. Si definisce anche **PARAGANGLIOMA SIMPATICO INTRA-SURRENALICO (80-85% casi)**.

Restanti PPGL originano dal sistema nervoso autonomo e sono **PARAGANGLIOMI EXTRA-SURRENALICI SIMPATICI** o **EXTRA-SURRENALICI PARASIMPATICI (15-20% casi)**

PARAGANGLIOMI (PPGLs)

- **PPGLs sono tumori che secernono catecolamine (eccetto testa e collo)**
- **Rari, prevalenza 1.5-4 soggetti/100.000**
- **Presenti 0.1-0.6% degli ipertesi**

- **Secondo la REGOLA del 10: i PPGLs sono extrasurrenali 10% (90% feocromocitomi); bilaterali/multifocali 10%, maligni 10%**

- **35% forme sono associate a mutazioni germinali** associate a sindromi specifiche von Hippel-Lindau (**VHL**), multiple endocrine neoplasia 2 (**RET**), neurofibromatosis type 1 (**NF1**), succinate dehydrogenase subunits A, B, C, D (**SDHA/B/C/D**), succinate dehydrogenase complex assembly factor 2 (**SDHAF2**), transmembrane protein 127 (**TMEM127**), MYC associated factor X (**MAX**). **Presenza di tali mutazioni identifica soggetti a rischio di sviluppare malattia/sindromi, a rischio di malattia multifocale, recidive, malignità.**

- **MEN 2** è un disordine AD (2.5/100.000) classificato in MEN2A, MEN2B. MEN2A si caratterizza per il carcinoma midollare tiroide, feocromocitoma (50%), iperparatiroidismo primitivo (20%), lichen cutaneo. MEN2B si caratterizza per il carcinoma midollare tiroide, feocromocitoma (50%), neuromi mucocutanei.

PARAGANGLIOMI (PPGLs)

Il feocromocitoma è un «great masquerader», quando sospettarlo?

- **Presentazione clinica suggestiva:**
 - A. Crisi ipertensive parossistiche con tachicardia (effetto cronotropo), cefalea e sudorazione (aumento calorigenesi).**
 - B. Disturbi persistenti: intolleranza al caldo, sudorazione, perdita di peso, comparsa di diabete mellito e ipertensione (con ipotensione posturale).
 - C. Nel 0,1% il feocromocitoma è solo riscontro autoptico
- **Iperensione arteriosa verosimilmente secondaria**
- **Crisi ipertensione parossistica dopo certi farmaci:** antagonisti recettore D2 (metoclopramide), β -bloccanti (propranololo, sotalolo), simpaticomimetici (efedrina, pseudoefedrina), oppioidi (morfina, tramadolo), inibitori della ricaptazione noradrenalina (antidepressivi triciclici amitriptilina), inibitori della ricaptazione della serotonina (paroxetina), inibitori delle MAO, corticosteroidi
- **Incidentaloma surrenalico (5%)**
- **Familiarità o segni di forme sindromiche.** **MEN2A** carcinoma midollare tiroide, iperparatiroidismo primitivo, lichen cutaneo; **MEN2B** carcinoma midollare tiroide, habitus marfanoide, ganglioneuromatosi intestinale, neurinomi mucosi (gene **RET**); **sindrome di VHL** emangioblastoma, carcinoma renale a cellule chiare, neoplasie pancreatiche (gene **VHL**); **Neurofibromatosi 1** neurofibromi, macchie cutanee, lentiggini, gliomi SNC (gene **NF1**).
- **Pregressa diagnosi di feocromocitoma o paraganglioma**

PARAGANGLIOMI (PPGLs)

Come diagnosticarlo?

TABLE 343-2 Biochemical and Imaging Methods Used for Pheochromocytoma and Paraganglioma Diagnosis

Diagnostic Method	Sensitivity	Specificity
24-h urinary tests		
Vanillylmandelic acid	++	++++
Catecholamines	+++	+++
Fractionated metanephrines	++++	++
Total metanephrines	+++	++++
Plasma tests		
Catecholamines	+++	++
Free metanephrines	++++	+++
CT	++++	+++
MRI	++++	+++
MIBG scintigraphy	+++	++++
Somatostatin receptor scintigraphy*	++	++
Dopa (dopamine) PET	+++	++++

*Particularly high in head and neck paragangliomas.

Abbreviations: MIBG, metaiodobenzylguanidine; PET, positron emission tomography.

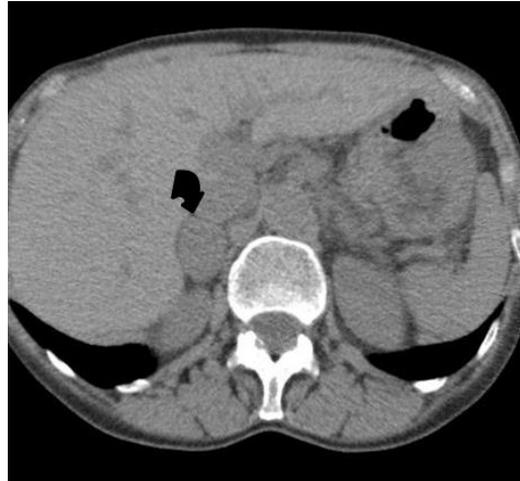
Il dosaggio delle **metanefrine** (plasma o urine) è l'**esame di scelta** perché la secrezione di catecolmine è episodica, anche minima, mentre le metanefrine (cataboliti) sono prodotte in maniera continua.

La NA viene rimossa (1) riassorbimento all'interno della terminazione nervosa; (2) allontanamento per diffusione nei LIQUIDI; (3) distruzione enzimatica ad opera di MAO e di CATECOL-O-METILTRANSFERASI (COMT). **NA e A sono immesse in circolo dalla midollare del surrene si mantengono attive per 10-30 secondi e cominciano ad essere degradate dopo alcuni minuti.** A livello tissutale vengono distrutte da COMT (epatiche).

TAC e RMN ADDOME

TAC addome

- Formazione ovale al surrene di destra
- 3 cm x 2 cm x 3.5 cm
- Elevata densità

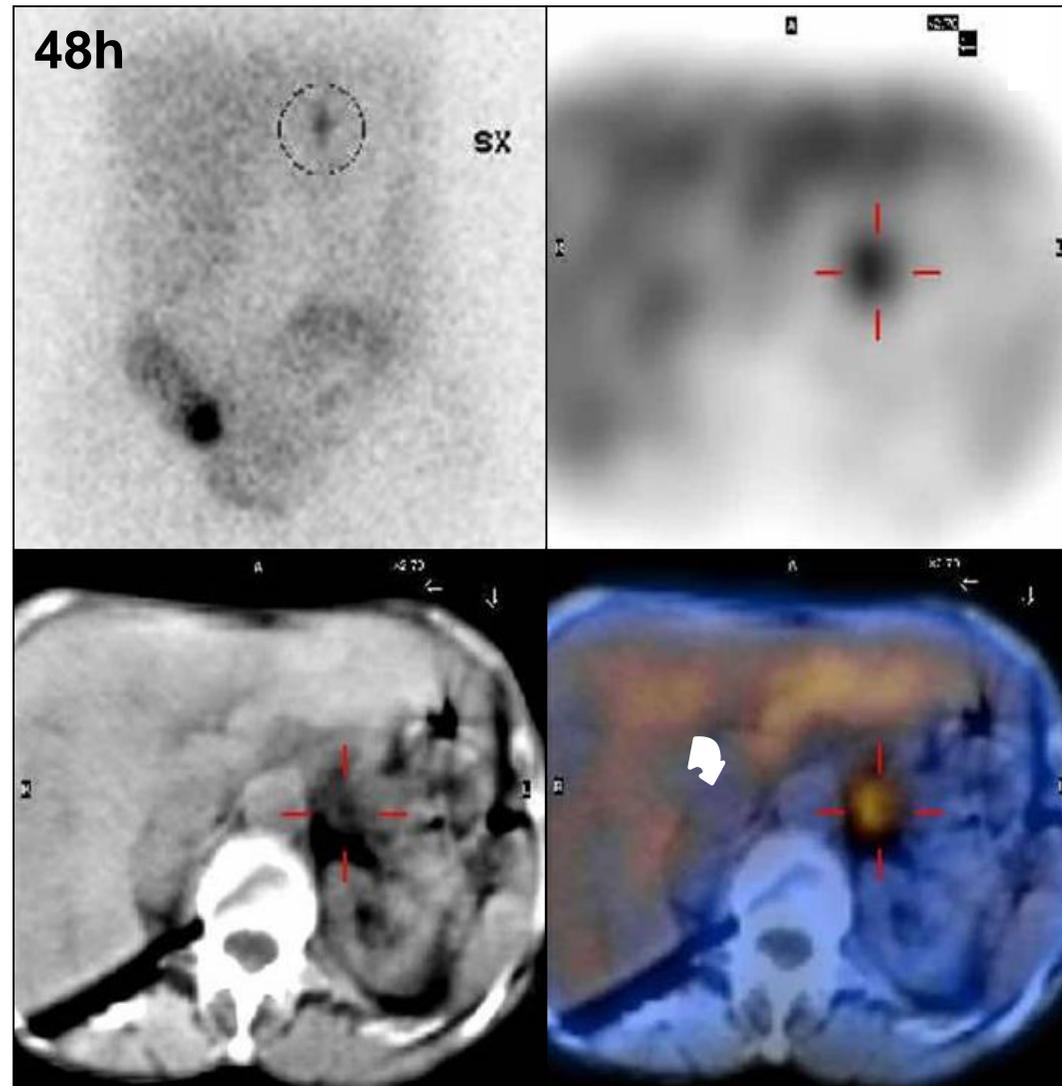


RMN addome

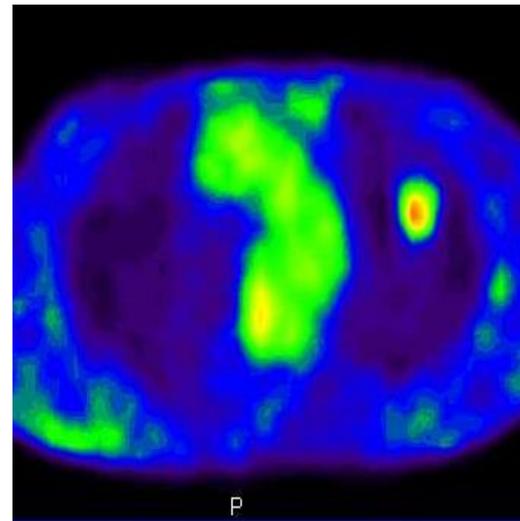
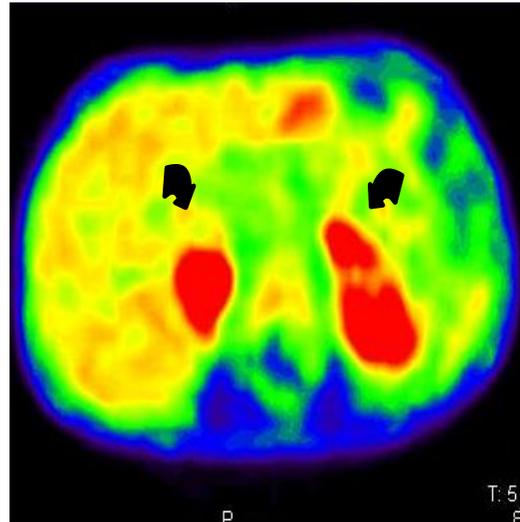
- Aspetto isointenso rispetto al fegato nelle immagini T2 pesate
- No perdita di segnale nelle immagini ad opposizione di fase



SCINTIGRAFIA ^{123}I MIBG



^{18}F FDG PET (tomografia ad emissione positroni)





quale diagnosi?

PARAGANGLIOMI (PPGLs)

feocromocitoma maligno

- **10%** feocromocitomi è **maligno**
- diagnosi si basa sulla presenza di **metastasi (polmone, osso, fegato)**
- Esami diagnostici includono **scintigrafia con ^{123}I -MIBG e PET/TAC con ^{18}F -FDG**
- terapia prevede comunque **intervento chirurgico + chemioterapia o terapia radiometabolica**

ESAMI PREOPERATORI

"All patients with an adrenal mass and biochemical evidence of pheochromocytoma should undergo surgery"
(Grumbach MM Ann Intern Med 2003)

Parameter	Value	Reference range
pH	7.5	7.38-7.43
HCO ₃ ⁻	49	25 mmol/L
K ⁺	2.3	3.5-5 mEq/L
ACTH	326	4.2-48.8 pg/mL
Cortisol	2489	50-250 ng/mL
U-cortisol	>1000	<90 ug/24h

Test di soppressione con desametasone, CRH test, e RMN cerebrale escludono cause centrali di ipercortisolismo

ECTOPIC ACTH CUSHING SYNDROME (EACS)
Verosimile feocromocitoma maligno con
sindrome paraneoplastica causa di EACS

SURRENALECTOMIA

SORPRESE nel POSTOPERATORIO

1. **Sviluppo di SIRS** 2 settimane dopo l'intervento la paziente sviluppa una sindrome da infiammazione sistemica. I parametri respiratori peggiorano (a fronte di catecolamine normali), sono presenti leucocitosi ($GB\ 13.44 \times 10^3/\mu L$) e rialzo indici di flogosi (PCR 85.74 mg/L)
2. **TC torace** lesione polmonare marcatamente ingrandita con associate aree di consolidazione polmonare e versamento bilaterale.



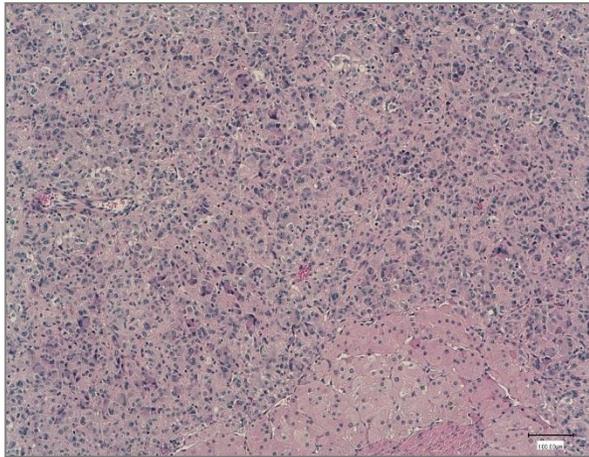
3. **Broncoscopia** non cellule atipiche.
-



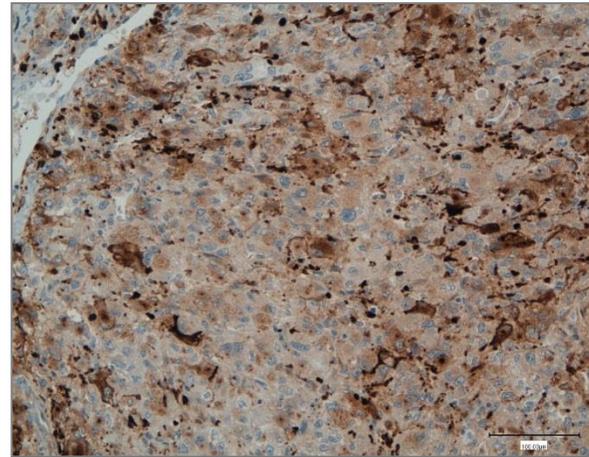
allora forse è altro ...

DIAGNOSI FINALE

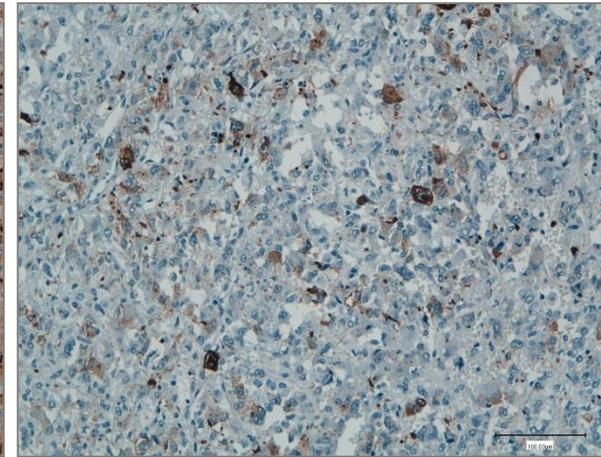
- A. Colture del LAVAGGIO BRNCOALVEOLARE POSITIVE per *Nocardia Species*. 1 emocoltura su 3 POSITIVA per *Nocardia Species*
- B. Esame istologico del pezzo operatorio ha dimostrato che ACTH era prodotto dal feocromocitoma. Dopo l'intervento i valori di ACTH e cortisolo normalizzati



E/E



Cromogranina A



ACTH

Feocromocitoma secernente ACTH con EACS complicato da nocardiosi polmonare

Conclusioni

- 1. Il feocromocitoma è un *great masquerader* Un versomile feocromocitoma maligno con metastasi polmonare e EACS da secrezione paraneoplastica di ACTH si è poi rivelato un feocromocitoma secernente ACTH con EACS complicato da nocardiosi polmonare**
- 2. Il feocromocitoma è una malattia imprevedibile, rischiosa per il paziente e difficile da gestire per il medico**
- 2. L'indagine con ^{123}I -MIBG SPECT/CT può risultare falsamente negativa nel 15% dei feocromocitomi**
- 3. Il feocromocitoma può dare origine a una EACS intermittente**
- 4. Nel 50% dei casi di feocromocitomi secernenti ACTH sono state segnalate infezioni opportunistiche in ragione dell'ipercorticosurrenalismo**