

LE CRISI DA FEOCROMOCITOMA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

INTRODUZIONE

Il feocromocitoma (FEO) è un tumore che **origina** dalle cellule cromaffini di derivazione simpatica della midollare del surrene; i paragangliomi sono tumori con la stessa derivazione simpatica a localizzazione extra-surrenalica (toracica/addominale: PGL secernenti). Le cellule di questi tumori sintetizzano e secernono catecolamine, loro metaboliti e altre sostanze in gran parte di natura peptidica.

La **presentazione clinica** del FEO è estremamente variabile: la manifestazione più tipica è rappresentata dall'ipertensione arteriosa, che può essere stabile o parossistica. Cefalea, palpitazioni e iperidrosi costituiscono la triade sintomatologica classica, ma sono presenti contemporaneamente solo in una minoranza di pazienti; in alcuni casi la clinica è silente e il tumore è riscontrato incidentalmente durante indagini radiologiche eseguite per altri motivi.

Le **crisi parossistiche** del FEO (CF) sono dovute a rilascio improvviso di catecolamine in circolo e possono rappresentare vere e proprie **emergenze endocrine**, essendo responsabili di instabilità emodinamica e danno d'organo; se non riconosciute e trattate in modo idoneo, possono essere fatali. Le CF possono rappresentare la prima manifestazione clinica di FEO o insorgere dopo un periodo variabile di tempo in cui si siano manifestati sintomi sospetti per FEO. Le crisi legate al rilascio di catecolamine da parte di PGL secernenti hanno caratteristiche analoghe.

A oggi non esistono vere e proprie linee guida in merito alla loro gestione specifica, ma solo "consigli" di esperti in materia; la recente revisione pubblicata su *Clinical Endocrinology* (1) fornisce uno strumento utile e un riferimento prezioso in tale senso.

I DATI ANALIZZATI

Gli autori hanno analizzato 106 casi di CF descritti in letteratura negli ultimi 5 anni, valutandone caratteristiche cliniche, fenotipo secretorio, trattamento e *outcome*, senza fare distinzione fra l'associazione con la presenza di FEO o PGL secernenti; 73 sono descritti come "case report", i restanti 33 sono parte di un gruppo oggetto di revisione o di studio retrospettivo.

Tabella 1
Manifestazioni cliniche delle crisi da feocromocitoma

Organo coinvolto	Manifestazione clinica
Cuore	Cardiomiopatia (Takotsubo), infarto miocardico, aritmie, <i>shock</i> cardiogeno
Polmoni	Edema polmonare, <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> , emottisi massiva (da ipertensione polmonare secondaria all'ipertensione parossistica)
SNC	Encefalopatia, <i>ictus</i> ischemico/emorragico, dissecazione arteria vertebrale, encefalopatia posteriore reversibile
Rene	Insufficienza renale acuta
Intestino e fegato	Ileo, ischemia intestinale, perforazione, insufficienza epatica acuta
Manifestazioni metaboliche	Acidosi lattica, chetoacidosi, ipoglicemia, iperglicemia
Muscoli	Rabdomiolisi
Apparato circolatorio	Trombosi, emorragia surrenalica



Benedetta Zampetti (benedettazampetti@yahoo.it)
Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

A cura di:
Renato Cozzi

LA CLINICA

Le CF si associano a quadri clinici eterogenei, più o meno severi a seconda dell'entità dell'instabilità emodinamica e del coinvolgimento sistemico caratterizzato da danno di uno o più organi (danno multi-organo, DMO) (tabella 1). A seconda della severità dei quadri clinici, gli autori propongono una classificazione delle crisi:

- tipo "A": caratterizzate solo da DMO e instabilità emodinamica;
- tipo "B": caratterizzate da quadri clinici più severi con ipotensione sostenuta, shock e DMO.

Le CF di tipo A sono meno gravi e più frequenti di quelle di tipo B, ma possono, se non adeguatamente riconosciute e trattate, evolvere in quadri tipo B; dei 106 casi analizzati, 66 erano di tipo A, 40 di tipo B. Le più comuni manifestazioni cliniche sono la crisi ipertensiva e la sindrome di Takotsubo (tabella 1).

L'eterogeneità e la scarsa specificità delle manifestazioni cliniche delle CF fanno sì che spesso possano essere riconosciute come tali solo a posteriori e "incidentalmente" durante l'iter diagnostico eseguito nel sospetto di altre condizioni più frequenti e con clinica simile (ad esempio riscontro di feocromocitoma dopo TC eseguita nel sospetto di dissecazione aortica) (tabella 2).

Tabella 2 Diagnosi differenziale	
Diagnosi differenziale	Sintomatologia in comune
Sindrome coronarica acuta/infarto miocardico	Dolore toracico, instabilità emodinamica, dispnea, alterazioni ECG, aumento troponina, scompenso cardiaco
Cardiomiopatia e <i>shock</i> cardiogeno	Aumento troponina, scompenso cardiaco, diminuzione frazione d'eiezione
<i>Shock</i> settico	Febbre e danno multiorgano
Pre-eclampsia o embolia di liquido amniotico	Crisi ipertensiva in gravidanza

I FATTORI PRECIPITANTI

Le CF possono insorgere spontaneamente o a seguito di particolari condizioni scatenanti, quali farmaci, traumi, manovre peri-operatorie (tabella 3).

Tabella 3 Cause scatenanti le crisi da feocromocitoma	
Farmaci	β -bloccanti senza precedente α -blocco, dopamino-antagonisti, anti-depressivi triciclici, glucagone, ACTH sintetico, corticosteroidi, simpatico-mimetici, anestetici e analgesici usati in anestesia generale, alcuni tipi di mezzi di contrasto
Fattori meccanici e di vascolarizzazione	Traumi o manovre peri-operatorie (manipolazioni del tumore durante l'intervento o eventuali biopsie, insufflazione del peritoneo, diatermia, intubazione), parto, manovre diagnostiche invasive (endoscopie, cateterismi, ...), emorragia o ischemia tissutale

FISIOPATOLOGIA DELLE CF

Le catecolamine attivano i recettori α -adrenergici vasocostrittori e determinano ipertensione e riduzione del volume circolante, riduzione della perfusione tissutale e danno d'organo.

A livello cardiaco il danno è indiretto, attraverso vasocostrizione coronarica e vasospasmo, che potenzialmente può determinare infarto del miocardio, e diretto, attraverso un'azione tossica sui miociti. La presentazione clinica tipica è la "sindrome di Takotsubo", caratterizzata da disfunzione sistolica regionale acuta del ventricolo sinistro, generalmente reversibile.

Caratteri distintivi delle crisi di tipo “B” sono *shock* e ipotensione sostenuta. In passato era opinione comune che l’ipotensione insorgesse prevalentemente in associazione ai tumori adrenalina-secernenti, attraverso la vasodilatazione mediata dall’attivazione dei recettori β_2 -adrenergici; l’osservazione di ipotensione anche nei tumori a secrezione noradrenergica ha portato all’ipotesi che disfunzione miocardica, ipovolemia e desensibilizzazione dei barocettori ne siano il momento patogenetico. Questo dato è stato confermato nello studio, dove il profilo secretorio associato alla CF è misto nel 78% dei pazienti. In una minoranza dei casi si riscontra febbre, in assenza di focolai settici.

LA DIAGNOSI

Shock, insufficienza ventricolare sinistra, DMO, crisi ipertensive o acidosi lattica, in assenza di altre cause, costituiscono elementi di sospetto per CF, la cui diagnosi precoce è fondamentale per migliorare la prognosi e verosimilmente anche la sopravvivenza. Il **dosaggio delle catecolamine e/o delle metanefrine** frazionate (plasmatiche o urinarie) rappresenta il metodo diagnostico d’elezione per la diagnosi di FEO: i livelli sono generalmente molto superiori al limite massimo della norma. Falsi positivi possono essere riscontrati in diversi contesti (tabella 4), come ad es. pazienti critici o con eventi acuti, nei quali l’incremento della secrezione è in qualche modo appropriato, o in associazione al trattamento con alcuni farmaci; per minimizzare interferenze dietetiche o anomalie legate alle modalità del prelievo, quest’ultimo andrebbe eseguito la mattina a digiuno, possibilmente in posizione supina.

Tabella 4 Falsi positivi alla diagnostica biochimica	
Farmaci	Anti-depressivi triciclici, fenossibenzamina, MAO-inibitori, α -metilDOPA, levoDOPA, calcio-antagonisti, simpatico-mimetici
Patologie associate	Pazienti critici, patologie acute cardiovascolari (scompenso cardiaco, IMA, ...) o neurologiche, interventi chirurgici, insufficienza renale, insufficienza epatica, OSAS, dolore
Modalità del prelievo, miscellanea	Posizione seduta, non a digiuno, nicotina, caffeina o altri stimolanti, ecc

In caso di sospetto, la **diagnostica strumentale** (TC o RM) può confermare la diagnosi, permettendo la localizzazione del tumore. L’ecografia dell’addome, pur non essendo la metodica di *imaging* più appropriata, rappresenta un’eventuale alternativa nei pazienti critici e difficilmente trasferibili, essendo possibile l’esecuzione “*bed-side*”.

LA MORTALITÀ

Mentre in passato la mortalità associata alla CF era alta (85%), negli ultimi anni si è ridotta drasticamente: nella casistica analizzata è risultata del 15%, più alta nelle crisi tipo “B” (28%) rispetto a quelle di tipo “A” (6%). Il tempestivo riconoscimento e la diagnosi precoce, fattori che contribuiscono al miglioramento della prognosi e probabilmente anche alla riduzione della mortalità, sono quindi fondamentali per un approccio terapeutico immediato e adeguato.

IL MANAGEMENT

La presenza di CF comporta instabilità emodinamica e danno d’organo, la cui gestione deve essere affrontata da personale esperto in una struttura di terapia intensiva. Gli autori propongono un monitoraggio non invasivo, o minimamente invasivo, per i casi meno gravi (crisi “A”), per monitorare cambiamenti di gittata cardiaca, trasporto arterioso di ossigeno e altri indici dinamici; in crisi più gravi (crisi “B”) può invece essere necessario un monitoraggio più invasivo, che permette di conoscere in tempo reale importanti parametri, quali funzione ventricolare sinistra, gittata cardiaca in continuo, ossimetria venosa mista, frazione di eiezione del ventricolo

destro, pressione venosa centrale, ecc.

La terapia medica

Riempimento vascolare: la vasocostrizione indotta dall'ipertono adrenergico comporta un'ipovolemia relativa, spesso non clinicamente evidente. È necessario, subito prima o in concomitanza con l'inizio della terapia α -litica, infondere liquidi (in genere cristalloidi-soluzioni elettrolitiche, Ringer lattato, fisiologica, ...) a velocità variabile a seconda della risposta emodinamica del paziente, prestando particolare attenzione nei pazienti cardiopatici, a maggior rischio di scompenso cardiocircolatorio ed edema polmonare. L'espansione volemica è un importante elemento per ottenere una stabilità emodinamica soddisfacente.

Alfa-bloccanti: cardine dell'approccio farmacologico è la terapia α -litica che, limitando gli effetti periferici delle catecolamine sui recettori vasocostrittori, determina importanti effetti a livello cardiovascolare (tabella 5).

Tabella 5 Effetti dell'uso di farmaci ad azione α -litica
<p>Vasodilatazione Riduzione della pressione e delle crisi ipertensive Non interferenza sul rilascio delle catecolamine da parte del tumore Ri-espansione del volume circolante Eliminazione della <i>down regulation</i> degli α-recettori vascolari conseguente all'eccessiva esposizione agli alti livelli di catecolamine Riduzione di crisi ipotensive post-operatorie</p>

I vari tipi di α -bloccanti si differenziano in relazione a modalità di azione (α -litici selettivi α_1 - come la doxazosina - e non selettivi - α_1 e α_2 - come la fenossibenzamina e la fentolamina) e via di somministrazione (orale, ev).

Nel paziente critico si preferisce la somministrazione ev, sostituita, una volta stabilizzato il quadro, dalla terapia di mantenimento orale. La fenossibenzamina induce una stimolazione β -adrenergica riflessa, con successiva tachicardia; ha durata d'azione prolungata e può essere somministrata a dosi refratte per via ev, orale o per sondino naso-gastrico; la dose è variabile, gli autori consigliano una dose iniziale ev di 0.5 mg/kg in 5 ore. La fentolamina è indicata per il trattamento immediato di una crisi ipertensiva (dose iniziale di 1 mg/minuto, da somministrare lentamente e con costante monitoraggio dei valori pressori, per il rischio di eccessiva riduzione). La doxazosina invece è un farmaco poco usato in acuto nella gestione delle CF.

Nei pazienti analizzati nello studio l'uso della terapia α -litica è risultato molto comune e si è associato a un notevole aumento di sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati diversamente (99% vs 40%); nella gestione delle crisi di tipo "B" l'ipotensione richiede *in primis* un'adeguata ri-espansione volemica.

Calcio-antagonisti e solfato di magnesio: i calcio-antagonisti in monoterapia sono stati impiegati solo in pochi casi. Il solfato di magnesio è un agente terapeutico utile e versatile nelle CF e facilmente reperibile: si comporta da calcio-antagonista ad alte dosi, da vasodilatatore e da anti-aritmico e può avere effetti anche sulla secrezione di catecolamine. Gli autori suggeriscono una dose di partenza di 4 g ev nei primi 5 minuti, seguita da un'infusione continua (1 g/ora, da aggiustare in base alla risposta).

Altre terapie: per l'ottimizzazione del controllo pressorio possono essere necessari altri farmaci ad azione vasodilatatoria, fra cui il nitroprussiato di sodio (azione rapida e breve), l'idralazina e la trinitrina (meno efficace e meno usata del nitroprussiato). Va evitato l'utilizzo di β -bloccanti per ridurre la tachicardia indotta dalle catecolamine tumorali prima di un adeguato α -blocco, perché, in caso di secrezione improvvisa di catecolamine tumorali, la stimolazione dei β -recettori vaso-dilatanti promuove vasodilatazione, attenuando gli effetti

ipertensivi delle catecolamine stesse; il blocco dei β -recettori vasodilatanti, non controbilanciato da precedente blocco degli α -recettori, vasocostrittori, può comportare l'aggravamento di una crisi ipertensiva indotta dalle catecolamine in eccesso. L'uso dei β -bloccanti può rivelarsi utile nel controllo della tachicardia riflessa una volta assicurati un adeguato blocco degli α -recettori e una graduale ri-espansione volemica.

In caso di necessità in condizioni di "emergenza" dell'utilizzo di β -bloccanti senza terapia α -litica precedente, gli autori suggeriscono l'uso di β -bloccanti ad azione ultra-rapida e a basse dosi.

Trattamento dell'ipotensione

L'ipotensione caratterizza le crisi di tipo B ma anche quelle di tipo A. L'espansione vascolare è necessaria in entrambi i casi ed è solitamente sufficiente per il controllo dello stato emodinamico. Qualora si renda necessario un supporto pressorio farmacologico, vengono impiegate in alcuni casi amine e vasopressori, ma non è chiaro quale farmaco sia il più indicato.

In casi molto gravi, può essere efficace il ricorso all'uso del contro-pulsatore aortico (*Intra Aortic Balloon Pump*, IABP). Quando l'IABP non è sufficiente, si può ricorrere a tecniche di supporto extra-corporeo quali l'ossigenazione di membrana extra-corporea o il *by-pass* cardiopolmonare. In caso di CF estremamente severo e potenzialmente letali, il ricorso a questi trattamenti di supporto circolatorio è associato ad aumento della sopravvivenza.

La terapia chirurgica

La terapia definitiva è chirurgica: la gestione di pazienti così delicati deve avvalersi della stretta collaborazione fra endocrinologo, anestesista e chirurgo, tutti con esperienza nel trattamento di questa patologia. La chirurgia, normalmente di tipo laparoscopico, dovrebbe essere programmata dopo adeguata preparazione con l' α -blocco. Nei pazienti con CF severo ed emodinamicamente instabili, la chirurgia "d'emergenza", eliminando la fonte di secrezione di catecolamine, può comportare ristabilizzazione del quadro cardio-circolatorio. In alcuni casi l'intervento chirurgico "d'emergenza", nonostante l'alto rischio connesso, ha avuto esito favorevole; in altri casi il protrarsi dell'attesa dell'intervento chirurgico ha comportato il recidivarsi delle crisi, con conseguente sviluppo di DMO. È importante sottolineare che l'approccio chirurgico deve essere eseguito nel più breve tempo possibile, ma solo dopo adeguata e accurata preparazione medica, a meno che non sopravvengano gravi complicanze che richiedano un intervento indifferibile e d'emergenza.

CONCLUSIONI

Le CF sono vere e proprie emergenze endocrine, il cui riconoscimento precoce è importante, permettendo un trattamento tempestivo e adeguato.

Nelle crisi di tipo "B" (shock, ipotensione e DMO) la mortalità è molto più alta che nel tipo "A" (instabilità emodinamica e danno a uno o più organi).

L'approccio terapeutico medico si basa su ri-espansione volemica e terapia α -litica, cui possono eventualmente associarsi anche altri farmaci in un secondo momento.

L'uso degli α -bloccanti si associa a un netto aumento della sopravvivenza.

Nelle crisi estremamente gravi può essere necessario il ricorso a tecniche di supporto anestesilogico.

L'approccio chirurgico, che rappresenta la terapia definitiva, dovrebbe essere preceduto da adeguata preparazione medica. Sono stati descritti casi, difficilmente controllabili con tutte le altre terapie, in cui l'approccio chirurgico è stato usato come trattamento "d'emergenza".

- La gestione di pazienti così delicati deve avvalersi della stretta collaborazione fra endocrinologo, anestesista e chirurgo, tutti "esperti" nel trattamento di questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Whitelaw BC, et al. Pheochromocytoma crisis. Clin Endocrinol [2014, 80: 13-22](#).
2. Cremonini N, Mannelli M. Feocromocitoma e paragangliomi. [Endowiki](#).