

Il feocromocitoma e il paraganglioma

Roberto Toni

Publicato online: 12 novembre 2014
© Springer International Publishing AG 2014

La più antica testimonianza di verosimile rilascio acuto e massivo di catecolamine (CA) nell'Uomo è presente in un carne del poeta latino Catullo (I sec. a.C.), dove si descrive il brusco ingrossamento del collo a seguito di stress da deflorazione nella donna (Figg. 1a, b). Analogamente, ingrossamento edematoso del collo con vasodilatazione fu descritto, per la prima volta, nel 1922 in corso di sintomatologia ipertensiva accessionale, in una donna (28 anni) portatrice di tumore della midollare del surrene sinistro (Figg. 1c, d) [1] e nuovamente, tra il 1937 e il 1947, in 3 ulteriori casi [2–4], due dei quali con aumento volumetrico tiroideo, noto poi come ingrossamento tiroideo parossistico (ITP) da feocromocitoma (FEO) [5, 6] (Figg. 1e, f). Effettivamente, tra il 1950 e il 1960 fu dimostrato che la noradrenalina (NA), ma non l'adrenalina (A) poteva indurre acutamente incremento del flusso arterioso intratiroideo [7, 8] con aumento nella circonferenza del collo (Fig. 1g).

Oggi sappiamo che le CA influenzano il flusso intratiroideo anche stimolando il TSH ipofisario che, amplificando il metabolismo ghiandolare, favorisce l'incremento perfu-

sionale [9]. Tuttavia, la prima descrizione di sintomatologia ipertensiva da FEO si deve al tedesco Felix Fränkel che, nel 1886, riportò il caso di una ragazza (18 anni) sofferente da un anno di brevi (pochi minuti) attacchi intermittenti di palpitazioni, con polso rapido e pieno, ansia, vertigini, cefalea, ipertermia, vomito, stipsi, sudorazione fredda, pallore, dolore toracico, dispnea e segni di nefropatia (albuminuria) e retinopatia ipertensiva (emorragie fundiche, dilatazione venosa ed edema peripapillari, arterie filiformi, essudati, discromie perimaculari), deceduta per collasso cardiocircolatorio (c.d. "crisi da feocromocitoma") [10]. Fränkel pose questa diagnosi in base all'evidenza autoptica di sindrome multiorgano coinvolgente cuore (ipertrofia, emorragie subendo-/miocardiche), rene (emorragie del bacinetto, iperplasia parietale arteriolare, degenerazione ialina glomerulare), vescica, utero e intestino tenue (emorragie sottomucose) (Fig. 1h). Inoltre, sebbene considerò la nefropatia noxa primaria, ne suppose una patogenesi comune con le alterazioni vascolari, per alterato rilascio venoso di "sostanza", irritante i vasi e i parenchimi, da due tumori della midollare del surrene (destro e sinistro), ricchi in pigmento bruno dopo fissazione con sali di cromo (bicromato di potassio—liquido di Müller) introdotti, nel 1865, dall'anatomico e patologo tedesco Friderich Gustav Jakob Henle (scopritore dell'ansa di Henle del rene) per l'analisi istologica di surrene e adenoi-pofisi [11]. Le neoplasie erano costituite da cellule affusolate e, specialmente quella più grande a sinistra, da gruppi cellulari (*Zellmassen*) in arrangiamento alveolare, tipico del FEO. A conferma di questa evidenza, nel 1893 il patologo tedesco Paul Manasse (assistente all'Università di Strasburgo di Friedrich Daniel von Recklinghausen, che descrisse la neurofibromatosi tipo 1, NF-1, a sua volta allievo di Rudolph Virchow) osservò, per primo, pigmento bruno granulare in un tumore della midollare surrenalica (Fig. 1i) le cellule della quale, nel 1902, Alfred Kohn (Direttore dell'Istituto

R. Toni (✉)
Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni,
Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport
e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma,
Italia
e-mail: roberto.toni@unipr.it

R. Toni
Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia
e-mail: roberto.toni@unibo.it

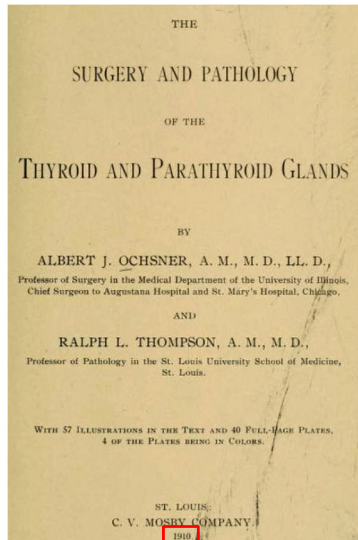
R. Toni
Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes
and Metabolism Tufts Medical Center – Tufts University School
of Medicine, Boston, MA, USA
e-mail: roberto.toni@tufts.edu

a *non illam nutrix orienti luce revisens
hesterno collum poterit circumdare filo*

sorgendo il sole la nutrice rivisitandola
non potrà circondarle il collo col filo di ieri

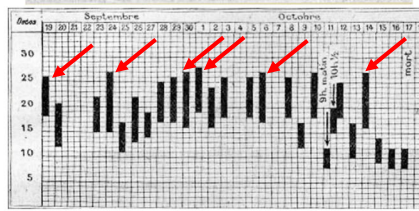
Gaio Valerio Catullo,
Carmina Docta 65, 375, 53–54 a.C.

b



A visible enlargement of the gland may occur in connection with menstruation, during pregnancy, after coitus, and especially after defloration. This sexual hyperemia of the thyroid is so constant that in certain southern countries zealous mothers measure the neck of the bride before and after the marriage night.

c *CRISES FOLIAIRES ET HYPERTENSION PAROXYSMIQUE
EN RAPPORT AVEC UNE TUMEUR SURRÉNALE (1),
par MM. MARCEL LABBÉ, J. TINEL et DOUMER.*



d



e *PAROXYSMAL HYPERTENSION AND OTHER CLINICAL
MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH BENIGN CHROMAFFIN CELL TUMORS (PHEOCHROMOCYTOMATA)*

JOHN EAGER HOWARD, M.D., AND W. HALSEY BARKER, M.D.
From the Department of Medicine of The Johns Hopkins Hospital and University

Submitted for publication June 4, 1937

Neck Veins: A remarkable distention of the neck veins is described as occurring in five of the cases and in one of these (no. 9) actual measurements before and during an attack showed an increase of 3 cm. in "cervical circumference." In our patient the neck swelled so greatly,

f

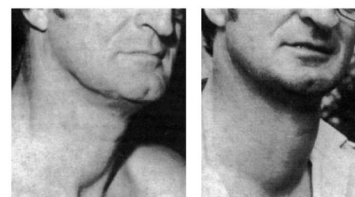


TABLE 1. Effect of intravenous noradrenaline and adrenaline on thyroid blood flow in three human subjects

Subject	Systolic B.P.			Change in thyroid blood flow (%)	
	Basal	Ad.	NAd.	Ad.	NAd.
1	112	169	180	-11%	+28%
2	120	174	198	-5%	+34%
3	104	206	171	-12%	+36%

Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis).

(Aus der med. Klinik und dem pathol. Institut zu Freiburg i. Br.)

Von Dr. Felix Fränkel,
approb. Arzt aus Ratibor i. Schl.

	T.		P.		R.
Dec. 11.	—	37,0	—	—	—
- 12.	37,4	37,1	112	112	— 24
- 13.	37,0	36,6	—	—	—
- 14.	37,8	37,2	—	120—180	— 28
- 15.	37,9	37,6	136	128	28 30
- 16.	38,0	37,4	136	142	—
- 17.	38,1	37,9	160	152	— 30
- 18.	38,4	37,8	120	136	—
- 19.	37,4	36,6	120	140	—
- 20.	37,0	38,5	126	—	—

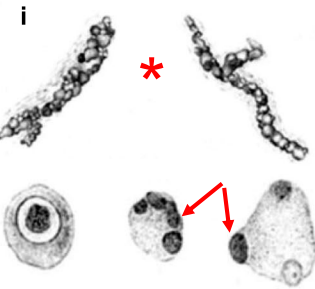


Fig. 1 (a) Frammento dal carme 64 (Sposalizio di Peleo e Teti) di Catullo. Nell'antica Roma si considerava indice di deflorazione l'ingrossamento transitorio del collo, che (b) era menzionato ancora nei testi medici anglosassoni agli inizi del '900; (c) frontespizio del lavoro di Labbé e tabella delle pressioni; i dati, espressi in cm di mercurio, furono ottenuti con (d) un oscillometro di Pachon (fisiologo dell'Università di Bordeaux), precursore degli sfigmomanometri attuali, che misurava le oscillazioni arteriose Max e Min, in presenza di compressione esterna (bracciale). Si notino picchi di oltre 250 mmHg (freccie). La paziente, che presentava crisi ipertermiche, midriasi, glicosuria e resistenza al riflesso oculo-cardiaco (descritto dal chirurgo viennese Bernard Aschner, da cui Cushing apprese l'approccio transfenoidale), morì per insufficienza respiratoria da edema polmonare acuto, indicativo di shock cardiogeno, tipico della crisi da FEO. All'autopsia la tiroide risultò di volume normale ma iperattiva e fu ipotizzata una sindrome (c.d. di Labbé) da "iperepinefria acuta", per rilascio di A dalla

neoplasia surrenalica; (e) frammento del primo lavoro sull'ITP in corso di FEO [2] e (f) prima immagine (a destra) di ITP (maschio, 42 anni). In assenza di crisi (a sinistra) la tiroide era nella norma [5]; (g) tabella da [8]: incremento perfusionale intratiroidale dopo 4 µg/ml endovena di NA (in rosso), ma non di A, che produsse anche aumento di calibro del collo in 43 volontari sani; (h) frontespizio e tabella, dal lavoro di Fränkel: si notino (in verde) il riferimento al tumore surrenalico e alla retinite e (in rosso) all'ipertermia. Ritenne le emorragie parenchimali dovute a picchi ipertensivi da vomito e osservò la presenza di gozzo (oggi sappiamo in MEN2A, possibile ca. midollare della tiroide); (i) neoplasia studiata da Manasse nel 1893 [24]. Sebbene il tessuto non fosse fissato in sali di cromo riconobbe un reticolo cellulare con granuli pigmentati (asterisco), e cellule multinucleate (freccie) con inclusioni, compatibili con FEO. Manasse confermerà queste osservazioni nel 1896, in una neoplasia midollare surrenalica (maschio, 64 anni) trattata con liquido di Müller [25]

di Istologia dell'Università Tedesca di Praga, internato nel 1943, per le origini ebraiche, nel campo di concentramento cecoslovacco di Terezin, cui sopravvisse) definì "cromaffini" sulla base dell'affinità tintoriale al cromo [12], che ossida e polimerizza le CA. Kohn introdusse anche il termine "paragangli", per gli agglomerati nervosi cromaffini paravertebrali [13], che includono l'organo descritto, nel 1901, da Emil Zuckerkandl (Figg. 2a, b).

Infine, nel 1912, il patologo tedesco Ludwig Pick (Direttore dell'Anatomia Patologica dell'Ospedale Friedrichshain di Berlino, scomparso nel 1944 nel campo di concentramento di Terezin), che descriverà nel 1927 la sfingolipidosi ereditaria di Niemann-Pick (identificata nel 1914 dal pediatra berlinese Albert Niemann), suggerì per le neoplasie cromaffini del surrene il termine "struma midollare puro feocromico" (*phäochromen reinen Markstruma*) [14], divenuto

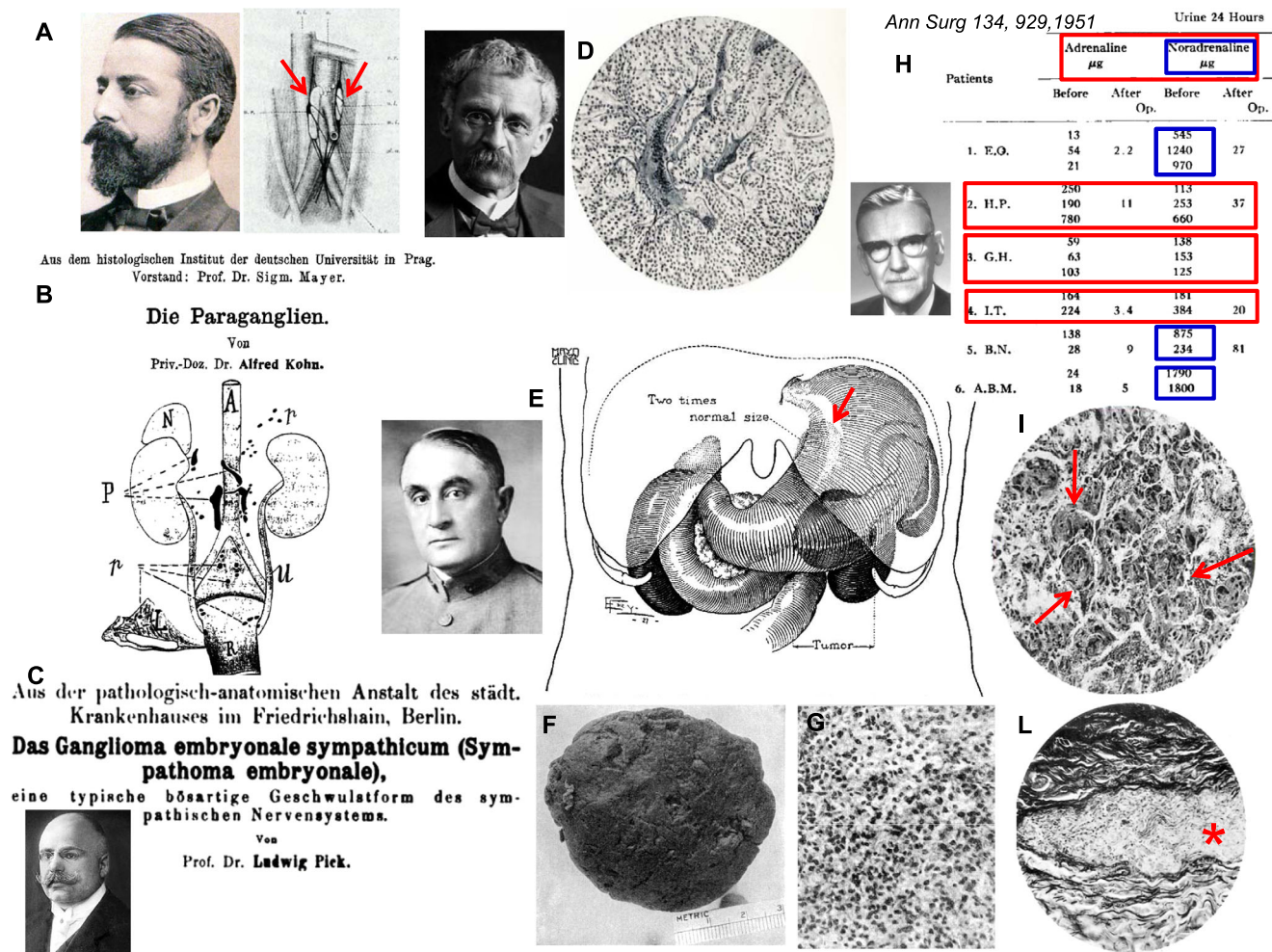


Fig. 2 (a) Ritratto di Zuckermandl e primo disegno dell'omonimo organo umano (*freccia*) [26]; (b) frontespizio del lavoro di Khon e disegno dei paragangli simpatici addominali e pelvici (bambina di 45 giorni). Oggi sappiamo che il PGL può derivare anche da tessuto parasimpatico cervico-basilare; (c) foto di Pick e frontespizio del lavoro dove si parla di “struma feocromico”; (d) foto di Roux e sezione istologica del tumore rimosso (surrene dx), con struttura a nidi cellulari e tragate, ti-

pica del FEO; (e) Mayo (*foto*) e disegno della massa (*freccia*) al surrene sinistro; (f) neoplasia asportata; (g) sezione istologica: struttura alveolare tipica del FEO; (h) tabella dal lavoro del 1951 di von Euler (*foto*): secrezione di A e NA in FEO (*rosso*) o NA in PGL (*blu*). Notò anche elevata OH-tiramina in un caso di PGL; (i) prima immagine istologica di FEO (*freccie su nidi cellulari emorragici*) e (l) neurofibromi (*asterisco*), nello stesso soggetto (donna, 33 anni), indicativa di MEN2B [27]

poi nell'uso “feocromocitoma”, da *phaios* (=scuro), *chroma* (=colore), *kytos* (=cellula), *oma* (=tumore) (Fig. 2c).

Il 25 febbraio 1926 il chirurgo svizzero-francese César Roux (allievo a Berna di Theodor Kocker, premio Nobel per la Medicina nel 1909 per gli studi sulla funzione tiroidea) operò con successo, per primo, un FEO presso l'Ospedale Universitario di Losanna [15]. Si trattava di una donna (33 anni) che da 3 anni accusava vertigini e nausea accessionali mattutine, ricoverata il 16 febbraio 1926 per massa al fianco destro, ritenuta tumore epatico (Fig. 2d). A distanza di pochi mesi (9 ottobre 1926) C.H. Mayo (co-fondatore della Mayo Clinic, insieme al padre e al fratello, a Rochester, Minnesota) eseguì un analogo intervento su una paziente (30 anni) che, da 1,5 anni, soffriva di attacchi parossistici di dispnea, cefalea occipitale, tachicardia, vomito, va-

socostrizione, ipertensione arteriosa (oltre 300/180 mmHg) (Figg. 2e–g). Mayo (erroneamente) ipotizzò un'iperattivazione del simpatico addominale da irritazione meccanica retroperitoneale della neoplasia [16].

La prima neoplasia cromaffine extrasurrenale, invece, fu rimossa da Anton von Eiselsberg (che operò anche il famoso caso di craniofaringioma di Frölich nel 1900) a Vienna nel 1901, in un uomo di 32 anni. Si trattava di un caso asintomatico di tumore dell'organo di Zuckermandl [17]; tuttavia, si deve ai patologi francesi H. Alezais e F. Peyron, nel 1908, il termine “paraganglioma” (PGL) e la relativa prima descrizione citologica [18]. Solo nel 1950, però, Ulf Svan- te von Euler, scopritore della NA nel 1946 e premio Nobel per la Medicina nel 1970 per l'azione dei neurotrasmettitori, ottenne la prima evidenza di ipersecrezione di A e/o NA in

corso di FEO e PGL [19] e nel 1951 ne propose l'uso selettivo per la localizzazione preoperatoria (Fig. 2h). Oggi la diagnosi funzionale viene posta utilizzando, di preferenza, i livelli frazionati urinari sulle 24 ore (postura-indipendenti) e/o plasmatici liberi (postura-dipendenti) dei metaboliti delle CA (per l'A la metanefrina, MNE; per la NA la normetanefrina, NMNE; per la dopamina la metossitiramina, MOT) e, in analogia a quanto suggerito da von Euler risulta che, nelle sindromi autosomiche dominanti familiari, il FEO secerne o MNE e NMNE (MEN2A e MEN2B) o primariamente NMNE (von Hippel-Lindau, VHL) o MOT (PGL da mutazione SDH) [20]. Nel contesto delle forme ereditarie il primo caso di FEO (bilaterale) in MEN2A si è rivelato, retrospettivamente, quello descritto da Fränkel nel 1886, a seguito di screening della mutazione RET nei discendenti della probanda [21]. Differentemente, il primo FEO in NF-1 (MEN 2B) venne descritto nel 1910, in una donna di 60 anni [22] (Figg. 2i, l) mentre i primi due casi di FEO in VHL (maschio 24 anni, donna 35 anni, ipertesi con angiomatosi retinica) furono riconosciuti solo nel 1953 [23].

Ringraziamenti Si ringraziano il Prof. Ivan Martin e il Dr. Alexander Haumer, University Hospital, Basilea per avere fornito documenti originali sul lavoro di César Roux e il Prof. Malcom J. Low, University of Michigan, per il lavoro originale di Ludwig Pick.

Conflitto di interesse L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. Labbé M, Tinel J, Doumer E (1922) Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur surrénale. *Bull Mem Soc Med Paris* 46:982–990
2. Howard JE, Barker WH (1937) Paroxysmal hypertension and other clinical manifestations associated with benign chromaffin cell tumours (phaeochromocytoma). *Bull Johns Hopkins Hosp* 61:371–410
3. Strombeck JP, Hedberg TP (1939) Tumor of suprarenal medulla associated with paroxysmal hypertension. Report of case preoperatively diagnosed and cured by extirpation after capsular incision. *Acta Chir Scand* 82:177–189
4. Bauer J, Belt E (1947) Paroxysmal hypertension with concomitant swelling of the thyroid due to pheochromocytoma of the right adrenal gland. Cure by surgical removal of the pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol* 7:130–146
5. Buckels JA, Webb AM, Rhodes A (1983) Is paroxysmal thyroid swelling due to phaeochromocytoma a forgotten physical sign? *Br Med J (Clin Res Ed)* 287:1206–1207
6. Nakamura K, Ogata M, Ando T et al (2011) Paroxysmal thyroid swelling. A forgotten clinical finding in pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3601–3602
7. Barnett AJ, Blacket RB, Depoorter AE et al (1950) The action of noradrenaline in man and its relationship to phaeochromocytoma and hypertension. *Clin Sci* 9:151–179
8. Mowbray JF, Peart WS (1960) Effect of noradrenaline and adrenaline on the thyroid. *J Physiol* 151:261–271
9. Tegler L, Gillquist J, Anderberg B et al (1981) Human thyroid blood flow response to endogenous, exogenous human, and bovine thyrotrophin measured by electromagnetic flowmetry. *Acta Endocrinol* 98:540–548
10. Fränkel F (1886) Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. *Virchow's Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 10:244–263
11. Henle J (1865) Ueber das Gewebe der Nebenniere und der Hypophyse. *Z Ration Med* 24:143–152
12. Kohn A (1902) Das chromaffine Gewebe. *Ergebn Anat Enfmickl Gesch* 12:253–348
13. Kohn A (1903) Die Paraganglien. *Arch Mikrosk Anat* 62:263–365
14. Pick L (1912) Das ganglioma embryonale sympathicum (sympathoma embryonale), eine typische bosartige geschwuestform des sympathischen nervensystems. *Berlin Klin Wochen* 49:16–22
15. von der Muhl R (1928) Contribution a l'étude des paragangliomes de la surrénal. These, l'Université de Lausanne, Lausanne, pp 1–32
16. Mayo CH (1927) Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve. Report of a case. *J Am Med Assoc* 89:1047–1050
17. Stangl E (1903) Zur Pathologie der Nebenorgane des Sympathicus. *Verhandl Deutch Pathol Gesell* 5:250–255
18. Alezais H, Peyron FA (1908) Un groupe nouveau de tumeurs épithéliales: les paragangliomes. *Comptes Rendus Séances Soc Biol Fil* 65:745–747
19. Engel A, von Euler US (1950) Diagnostic value of increased urinary output of pheochromocytoma. *Lancet* 256(originally 2):387
20. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H et al (2011) Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem* 57:411–420
21. Neumann HPH, Vortmeyer A, Schmidt D et al (2007) Evidence of MEN-2A in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 327:1311–1315
22. Suzuki S (1910) Ueber zwei Tumoren aus Nebennierenmarkgewebe. *Berlin Klin Wochen* 47:1623–1625
23. Glushien ES, Mansuy MM, Littman DS (1953) Pheochromocytoma. Its relationship to neurocutaneous syndromes. *Am J Med* 14:318–327
24. Manasse P (1893) Über die hyperplastischen Tumoren der Nebennieren. *Virchow's Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 133:391–404
25. Manasse P (1896) Zur Histologie und Histogenese der primären Nierengeschwülste. *Virchow's Arch Pathol Anat* 145:113–157
26. Zuckerkandl E (1901) Ueber Nebenorgane des Sympathicus im Retroperitonealraum des Menschen. *Verh Anat Ges* 15:85–107
27. Kawashima K (1911) Über einen Fall von multiplen Hautfibromen mit Nebennierengeschwulst. *Virchow's Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 203:66–75