

IL FEOCROMOCITOMA NEL CANE: DIAGNOSI E TRATTAMENTO*

LORI G. LOCKE-BOHANNON, DVM**
GLENN E. MAULDIN, DVM, MS, DACVIM (Oncologia)
Louisiana State University

Riassunto

Il feocromocitoma è una neoplasia surrenalica rara che si sviluppa in diverse specie animali. I segni clinici spesso sono discontinui e vaghi ed è possibile che conseguano al rilascio di catecolamine o all'infiltrazione del tumore nelle strutture circostanti. Le anomalie dei test di laboratorio eseguiti di routine sono generalmente aspecifiche benché consentano di escludere la coesistenza di altre patologie. La terapia ottimale in caso di feocromocitoma è l'asportazione chirurgica; la terapia medica viene intrapresa nelle forme non asportabili o metastatiche. La prognosi è riservata; tuttavia, nei soggetti con condizione non complicata, è possibile una sopravvivenza prolungata.

Summary

Pheochromocytoma is a rare adrenal tumor that occurs in various species. Clinical signs are often intermittent and vague and can be the result of catecholamine release or invasion of the tumor into surrounding structures. Abnormalities in routine laboratory tests are usually nonspecific but can be used to rule out concurrent disease. The optimal therapy for pheochromocytoma is surgery; medical therapy is used for nonresectable or metastatic disease. Prognosis is guarded; however, long-term survival is possible for dogs with uncomplicated disease.

Il feocromocitoma è una neoplasia endocrina rara a carico del sistema nervoso simpatico autonomo che colpisce il cane¹ e più raramente il gatto^{2,3} e altre specie domestiche.^{4,5} Questo tipo di tumore origina dalle cellule cromaffini della ghiandola surrenale in cui vengono prodotte, immagazzinate e secrete catecolamine (ad es. adrenalina e noradrenalina). I segni clinici dipendono da iperproduzione di catecolamine oppure da invasione locale di strutture circostanti. I feocromocitomi possono essere di tipo monolaterale o bilaterale, benigno o maligno, funzionale o non-funzionale. Nel cane, data l'incidenza elevata di invasione neoplastica nella vena cava caudale e di metastasi confermate al momento della necropsia, questa forma tumorale deve essere considerata maligna.¹

La diagnosi antemortem di feocromocitoma è difficile e richiede un elevato indice di sospetto. I segni clinici sono vaghi, discontinui e attribuibili a disordini più comuni. Nel presente lavoro vengono presi in considerazione gli

aspetti fisiopatologici, diagnostici e terapeutici della condizione oltre ai vari reperti anamnestici e segni clinici caratteristici della neoplasia.

FISIOPATOLOGIA

Adrenalina e noradrenalina vengono secrete dalla midollare del surrene in condizioni normali. Nell'uomo, la maggior parte dei feocromocitomi secerne principalmente noradrenalina singola oppure mista ad adrenalina, benché sia stata segnalata anche la secrezione di dopamina.⁶ Nella specie canina mancano documentazioni circa il tipo di sostanze secrete da queste neoplasie.

La sintesi di catecolamine è normale e le cellule della midollare surrenale vanno incontro a iniziazione neoplastica quando la tiroxina viene idrossilata in dopa. In alternativa, quest'ultima viene decarbossilata in dopamina e trasportata nei granuli intracellulari delle cellule cromaffini. Quindi, la dopamina viene idrossilata in noradrenalina e, in alcuni casi, viene ulteriormente trasformata in adrenalina.¹ La fase che limita la velocità della sintesi catecolaminica è l'idrossilazione della tirosina da parte dell'enzima tirosina idrossilasi. Normalmente, la noradrenalina deprime la

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 23, N. 9, settembre 2001, 807. Con l'autorizzazione dell'Editore.

**Il Dr. Locke-Bohannon è attualmente affiliato al Central Texas Veterinary Specialty Hospital, Austin, Texas.

produzione di catecolamine mediante inibizione dell'enzima tirosina-idrossilasi, ma, in corso di feocromocitoma, questo meccanismo di feedback non è funzionante. La causa può essere attribuita a iperattività dell'idrossilasi⁶ oppure a degradazione della noradrenalina di rapidità tale da impedirne l'accumulo e il conseguente feedback.^{1,6}

La secrezione di catecolamine dalla ghiandola surrenale normale è mediata da impulsi neurali e l'escrezione si verifica mediante esocitosi dei granuli immagazzinati. I feocromocitomi non sono innervati e il rilascio di catecolamine viene stimolato da fattori quali circolo ematico tumorale, pressione diretta o vari agenti chimici o farmaci.^{1,6} L'escrezione si verifica principalmente per diffusione.⁶ Quindi, le catecolamine rilasciate esercitano i propri effetti fisiologici interagendo con i recettori a livello dei tessuti bersaglio. Le due classi di recettori catecolaminici in grado di rispondere a noradrenalina e adrenalina sono i recettori α e β .¹ Le manifestazioni cliniche del feocromocitoma (ad es. tachicardia, ipertensione, arrossamento) conseguono agli effetti fisiologici svolti dalle catecolamine su tali recettori.⁶

Gli effetti delle catecolamine vengono bloccati da un sistema enzimatico presente sia nei tessuti neuronali che in quelli extraneuronali. L'inattivazione neuronale delle catecolamine rilasciate localmente si verifica principalmente a livello delle terminazioni nervose postgangliari, mentre l'inattivazione extraneuronale avviene soprattutto in fegato e rene. Le catecolamine sono convertite dagli enzimi monoamina ossidasi e catecol O-metiltransferasi in metaboliti inattivi (metanefrina, normetanefrina, acido vanillimandelico) e vengono escrete dal rene.⁶ Questi metaboliti urinari possono essere misurati per valutare la quantità di catecolamine prodotte e rilasciate dal tessuto adrenergico o da quello neoplastico.¹

REPERTI ANAMNESTICI E CLINICI

Spesso, il feocromocitoma è associato a patologie gravi e più comuni, quali diabete mellito, iperadrenocorticismo, epatopatie, nefropatie e altre neoplasie.¹ Pertanto, è difficile identificare i segni clinici provocati in modo specifico dal feocromocitoma. È possibile che la presenza della condizione venga trascurata se tutti i segni clinici sono correlabili al disordine più riconoscibile. Di conseguenza, la diagnosi spesso viene formulata postmortem. In studi precedenti,^{1,7-9} il sospetto di feocromocitoma nel cane veniva formulato in vita nel 15% - 61% dei casi, in base a episodi di collasso riferiti dal proprietario e reperti clinici di grave tachicardia e tachipnea. Il sospetto clinico veniva rinforzato ulteriormente dal riscontro di una massa di possibile origine surrenalica, rilevabile alla palpazione e agli esami radiografico ed ecografico.¹

I segni clinici indotti dal feocromocitoma conseguono a pressione diretta e invasione locale della neoplasia oppure a escrezione eccessiva di catecolamine. Si ritiene che le manifestazioni cliniche correlate a eccessiva presenza di catecolamine compaiano dopo lo sviluppo di ipertensione sistemica.¹ Lo stato ipertensivo e i segni che ne derivano possono essere costanti o parossistici, in base a come avviene il rilascio di catecolamine. Spesso sono presenti manifestazioni episodiche conseguenti a secrezione discontinua da parte della neoplasia e vengono considerate caratteristiche del feocromocitoma.⁶

In molti casi, segni clinici e dati anamnestici associati al feocromocitoma sono poco marcati, vaghi e discontinui e rendono complessa la diagnosi. La durata delle manifestazioni cliniche varia da ore a anni.⁷ Gli episodi provocati da eccessivo rilascio di catecolamine spesso sono intervallati da periodi asintomatici. I dati anamnestici riferiti con maggior frequenza dai proprietari comprendono:

- Debolezza generalizzata^{1,7,9-12}
- Collassi episodici^{1,8,12}
- Perdita di peso⁷
- Anoressia^{7,10}
- Polipnea^{7,10-12}
- Ansia e agitazione^{10,12}
- Depressione⁹
- Atassia⁹

ESAME CLINICO

La maggior parte dei cani colpiti è costituita da soggetti anziani, di età media pari a 11 anni (da 1 a 18 anni).^{1,7-9} Questi tumori non presentano alcuna predisposizione di razza o di sesso.^{1,6} I reperti dell'esame clinico sono variabili data la natura discontinua della secrezione catecolaminica e dipendono da attività secretoria della neoplasia al momento dell'esame, dimensione del tumore e coesistenza di altre patologie.¹ Molti cani appaiono normali al momento della visita, mentre altri sono in stato di shock e muoiono nel corso dell'esame clinico o dopo poche ore.⁹ Le anomalie più comuni rilevate al momento dell'esame sono secondarie all'eccesso di catecolamine e comprendono:

- Tachicardia^{1,7-9,11,12}
- Aritmie cardiache (ad es. contrazioni ventricolari premature, blocco atrio-ventricolare, tachicardia ventricolare)^{1,7}
- Polipnea^{1,9}
- Debolezza¹
- Ansia¹⁰

È possibile percepire soffi sistolici all'auscultazione¹ e in alcuni soggetti si rileva anche arrossamento delle mucose⁶ o piresia⁶.

Altri segni clinici associati a feocromocitoma sono attribuibili a ipertensione. I cani manifestano tachipnea e intensificazione dei suoni broncovescicolare e alveolare conseguente agli stati di congestione ed edema indotti dall'ipertensione polmonare.⁶ Nei soggetti con ipertensione grave è possibile rilevare midriasi, emorragie retiniche e distacchi retinici associati a cecità.^{1,6} In tre cani¹ è stata segnalata la presenza di epistassi persistente ed emorragie nelle sedi di interventi chirurgici, presumibilmente secondarie a ipertensione sistemica. In genere, le anomalie neurologiche indotte dall'ipertensione sono generalmente aspecifiche e comprendono convulsioni, inclinazione della testa, nistagmo e strabismo.^{12,13}

In alcuni cani, la natura invasiva del tumore induce anomalie rilevabili all'esame clinico. Se la neoplasia è di grandi dimensioni, è possibile percepirla alla palpazione. Nel 10% - 25% dei casi segnalati di feocromocitoma canino era stata identificata una massa addominale reperibile alla palpazione.^{1,7,12,14} È possibile che si verifichi anche un'invasione neoplastica locale. In due cani è stata segnalata

una paralisi progressiva secondaria a compressione midollare esercitata da un feocromocitoma.^{15,16}

Sono stati segnalati anche casi di ostruzione parziale o completa della vena cava caudale. L'incidenza di cani con invasione trombotica neoplastica della vena cava caudale varia dal 15% al 38%.^{1,7-9,12,14} La distensione venosa caudalmente all'ostruzione provoca la comparsa di ascite, edema periferico a carico degli arti posteriori e distensione delle vene epigastriche superficiali caudali.^{6,12-14} In uno studio⁹ è stata segnalata l'ostruzione pressoché totale della vena cava caudale in due cani che non manifestavano segni clinici riferibili alla situazione e la presenza di ascite in due soggetti con ostruzione parziale dello stesso vaso.

DIAGNOSI

È difficile formulare una diagnosi antemortem di feocromocitoma per numerose ragioni. I segni clinici possono essere vaghi e discontinui e i reperti dell'esame clinico risultano variabili. Pertanto, è necessario mantenere un elevato indice di sospetto. Le anomalie riscontrabili nei test di laboratorio di routine sono aspecifiche e raramente si rivelano utili. Spesso i soggetti sono colpiti da patologie concomitanti che complicano il quadro clinico. Infine, i test ormonali e le tecniche per immagine che vengono impiegate in ambito umano trovano applicazione limitata nel cane per la scarsa disponibilità e i costi elevati.⁶

Esami di laboratorio

Nel cane, non esistono anomalie specifiche degli esami di routine riferibili a feocromocitoma. Tuttavia, è importante eseguire questi test per individuare patologie concomitanti. Spesso, l'esame emocromocitometrico completo è normale.¹ L'eventuale innalzamento di valore ematocrito e soluti totali consegue alla diminuzione del volume plasmatico secondaria a vasocostrizione periferica indotta dalle catecolamine, rilascio di eritropoietina dal rene stimolato dalle catecolamine oppure produzione e secrezione di un peptide eritropoietina-simile.^{1,6,17,18} In alcuni cani si rileva l'abbassamento del valore ematocrito attribuibile all'anemia associata a una patologia cronica o a perdita di sangue.^{1,6} È possibile osservare anche leucocitosi caratterizzata da neutrofilia composta da elementi maturi, conseguente a demarginazione neutrofila indotta dalle catecolamine, necrosi o infiammazione della neoplasia oppure presenza di una patologia indipendente.¹²⁻¹⁴

Solitamente, i risultati del profilo biochimico non sono significativi. In uno studio⁸ sono state segnalate quali anomalie più comuni gli innalzamenti dei livelli sierici di fosfatasi alcalina e di alanina-aminotransferasi, che si verificano in circa tre quarti dei soggetti colpiti. Tuttavia, non esisteva alcuna correlazione fra innalzamento dei livelli enzimatici e patologia metastatica a carico del fegato; pertanto, in un terzo di questi cani venne in seguito diagnosticata la coesistenza di iperadrenocorticismo.⁸ Ulteriori anomalie biochimiche osservabili sono rappresentate da iperazotemia, ipercolesterolemia, ipoalbuminemia ed ipocalcemia.^{1,6} L'ipercolesterolemia si può sviluppare secondariamente alla lipolisi indotta dalle catecolamine e alla conseguente

conversione di acidi grassi in colesterolo a livello epatico, ma può anche derivare da una patologia concomitante (ad es. iperadrenocorticismo).^{7,13} Nei cani con feocromocitoma sono state segnalate concentrazioni di glucosio ai limiti superiori della norma,^{12,14} ma non dovrebbe essere presente una palese iperglicemia a meno che non esista un concomitante diabete mellito.^{1,12,14} Proteinuria ed ematuria sono le anomalie più costantemente rilevabili all'esame delle urine e probabilmente risultano correlate a glomerulopatie secondarie ad ipertensione.^{1,12-14}

Misurazione della pressione arteriosa

Nei pazienti umani colpiti da feocromocitoma, l'ipertensione è il reperto singolo più comune.¹⁸ La diagnosi viene presa in considerazione nei casi di ipertensione maligna, mancata risposta alla terapia antipertensiva o risposta ipertensiva paradossa e sviluppo di stati ipertensivi in corso di induzione dell'anestesia o interventi chirurgici.¹⁹ Nel cane, l'esistenza di ipertensione deve essere sospettata quando la pressione sistolica supera 160 mm/Hg e la pressione diastolica è superiore a 95 mm/Hg.¹ Tuttavia, molti cani con feocromocitoma sono normotesi al momento della valutazione a causa della secrezione episodica di catecolamine. Poiché i valori normali di pressione sanguigna non escludono la presenza della condizione, è necessario ripetere più volte la misurazione.

È possibile che l'ipertensione derivi da una patologia concomitante. In uno studio retrospettivo, sono stati sottoposti a misurazione della pressione sanguigna 23 cani affetti da feocromocitoma e 10 di questi sono risultati ipertesi. In questi 10 soggetti vennero rilevate patologie coesistenti, rappresentate da sette casi di iperadrenocorticismo, due casi di insufficienza renale cronica e un caso di diabete mellito. Dei rimanenti 13 cani normotesi, due erano colpiti da iperadrenocorticismo, uno da diabete mellito e 10 unicamente da feocromocitoma.

Tecniche di diagnostica per immagini

L'esame radiografico dell'addome rivela la presenza di una massa perirenale nel 26% - 56% dei casi di feocromocitoma canino.^{1,7-8,12,14} La massa neoplastica è calcificata nel 10% circa dei casi (Fig. 1).^{1,12,14} I tumori del surrene sinistro sono più facili da identificare poiché la ghiandola da questo lato non è strettamente addossata al fegato come quella del lato destro.^{6,12,14} Eseguendo una pneumoperitoneografia è possibile visualizzare la neoplasia.^{12,14} L'uso di questa tecnica è stato segnalato in tre cani affetti da feocromocitoma, rivestendo valore diagnostico in ognuno dei tre casi.¹⁴ Altre anomalie rilevabili nelle immagini radiografiche dell'addome comprendono epatomegalia, dislocazione renale, anomalie del profilo del rene, ascite e ingrossamento o spostamento della vena cava caudale.^{1,6,13} Nelle immagini radiografiche del torace è possibile rilevare cardiomegalia, ingrandimento del ventricolo destro o sinistro e congestione o edema polmonare indotti dall'ipertensione sistemica.^{1,6,12,14} Nel cane, la presenza di noduli polmonari riferibili a patologia metastatica viene osservata in una percentuale di casi compresa fra 8% e 11%.^{7,8}

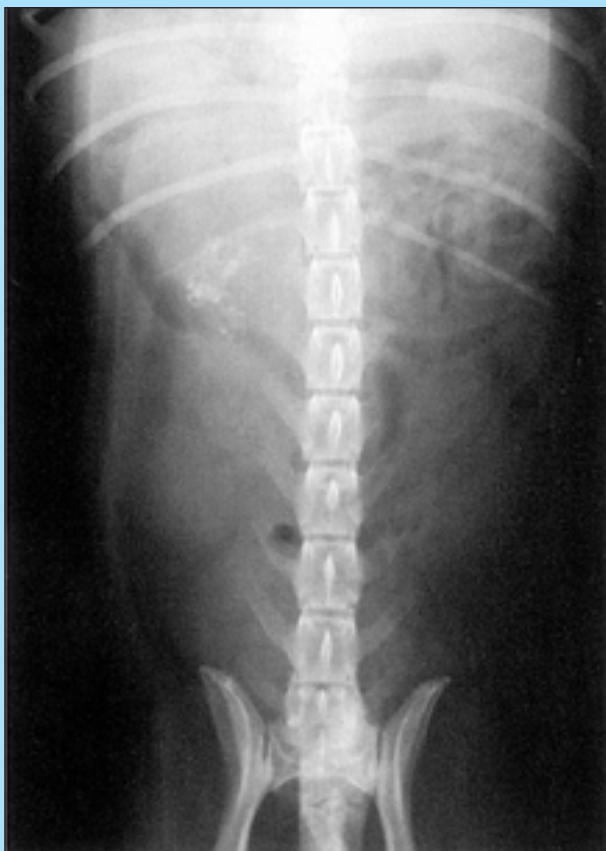


Figura 1A - Immagine in proiezione ventro-dorsale.



Figura 1B - Immagine in proiezione latero-laterale.

FIGURA 1 - Immagini radiografiche dell'addome in un cane con neoplasia surrenalica destra in cui si rilevano segni di calcificazione del tumore. (Per gentile concessione del Dr. Jamie Williams, Louisiana State University, Baton Rouge.)

L'esame radiografico con mezzo di contrasto può servire ad individuare segni di invasione locale del feocromocitoma. L'urografia discendente evidenzia quadri di dislocazione renale o invasione del polo craniale dell'organo del 10% circa dei casi.^{1,12-14} Anche la flebografia della vena cava consente di rilevare fenomeni di compressione, deviazione od ostruzione della vena cava caudale.^{1,6,12,14} Se un trombo neoplastico occlude la vena cava, è possibile osservare un difetto di riempimento entro il lume del vaso. Se l'ostruzione è completa, si può avere il reflusso del mezzo di contrasto nelle vene spinali segmentarie, renali ed epi-

gastriche caudali superficiali. La presenza di anomalie venose riscontrata fra il 56% e il 100% dei casi di feocromocitoma canino confermati in cui era stato eseguito l'esame flebografico.^{7,8,12,14}

L'esame ecografico dell'addome è un mezzo diagnostico efficace, che consente di valutare l'area surrenalica e di reperire masse locali con maggiore precisione rispetto all'esame radiografico.^{1,6} Questo tipo di indagine permette di individuare masse surrenaliche nel 50% - 83% dei casi di feocromocitoma canino.^{1,7,8} Tuttavia, la mancata visualizzazione di una massa non consente di escludere la diagnosi.¹ In uno studio relativo a quattro casi nel cane sono state segnalate caratteristiche ecografiche comuni nel feocromocitoma comprendenti architettura multicistica e/o multilobulare, presenza di una massa di grandi dimensioni che provoca lo spostamento di uno o entrambi i reni e coinvolgimento di altre strutture. L'esame ecografico permette di rilevare metastasi addominali e invasione locale a livello renale o di vena cava caudale (Fig. 2).^{1,13}

Altre tecniche utilizzabili per visualizzare i feocromocitomi sono rappresentate da **tomografia computerizzata, risonanza magnetica e scintigrafia nucleare** con iodio¹³¹ oppure iodio¹²³ metaiodobenzilguanidina (MIBG). Nei cani colpiti da feocromocitoma, l'applicazione di queste tecniche diagnostiche è limitata da costi elevati, scarsa disponibilità e necessità di ricorrere all'anestesia generale. Nell'uomo, la modalità maggiormente utilizzata è la tomografia computerizzata che consente di rilevare masse surrenaliche di dimensioni pari a circa 1 cm con un'accuratezza compresa fra 85% e 95%.⁶ Gli svantaggi di questo esame derivano dalla minore precisione nell'evidenziare neoplasie extrasurrenaliche o formazioni di diametro inferiore a 1 cm e dall'impossibilità di differenziare i diversi tipi istologici di tumore surrenalico. Le anomalie segnalate dalla tomografia computerizzata in quattro cani con feocromocitoma comprendevano la presenza di una massa costituita da tessuto molle, di grandi dimensioni e forma irregolare nella parte mediana dorsale dell'addome che provocava dislocazione degli organi circostanti, invasione della vena cava caudale e compressione dell'aorta.²⁰ La risonanza magnetica è inferiore alla tomografia computerizzata in quanto a risoluzione, mentre garantisce un contrasto migliore e permette di ottenere immagini su diversi piani senza ricorrere a inoculazione endovenosa di un mezzo di contrasto o a esposizione alle radiazioni. L'esame di risonanza magnetica viene impiegato anche per differenziare fra feocromocitoma e adenoma o carcinoma adrenocorticale.²¹ In alcune immagini di risonanza magnetica eseguite in pazienti umani, i feocromocitomi appaiono insolitamente luminosi (probabilmente a causa dell'elevato contenuto idrico e dell'iperattività metabolica) e quasi sempre è possibile distinguerli da carcinomi adrenocorticali. Tuttavia, essendo impossibile prevedere il grado di malignità in base ai segnali di intensità luminosa, è necessario ricercare segni di diffusione o metastasi extraghiandolari.²²

La **visualizzazione con metaiodobenzilguanidina** è una tecnica relativamente nuova utilizzata nell'uomo per localizzare i feocromocitomi surrenalici, ectopici e disseminati. La struttura molecolare della MIBG è simile alla noradrenalina e viene assunta e immagazzinata nelle vescicole di riserva delle catecolamine. La MIBG è consigliata nei casi in cui le probabilità che si tratti di un feocromocitoma so-



Figura 2A - Immagine sagittale.



Figura 2B - Immagine trasversale.

FIGURA 2 - Ecografia addominale in un cane con neoplasia surrenalica sinistra con invasione della vena cava caudale. (Per gentile concessione del Dr. Jamie Williams, Louisiana State University, Baton Rouge.)

no elevate, ma la tomografia computerizzata risulta negativa, oppure nel *follow-up* di feocromocitomi ricorrenti o metastatici.²¹ La ¹²³I MIBG è stata utilizzata in un cane per la diagnosi della neoplasia.²³

Test ormonali

Nell'uomo, la diagnosi di feocromocitoma è confermata da elevati livelli di catecolamine circolanti o aumentata escrezione di catecolamine o relativi metaboliti. Se gli esiti di questi test risultano equivoci, si ricorre alle prove farmacologiche per stimolare o inibire il rilascio di catecolamine dal tessuto neoplastico. Nel cane, questi test diagnostici difficilmente trovano applicazione a causa di scarsa disponibilità, costo elevato, mancanza di intervalli di riferimento e complessità tecnica.^{1,6,12-14}

Livelli plasmatici di catecolamine

Nei soggetti colpiti da feocromocitoma funzionale si riscontrano livelli elevati di catecolamine. Tuttavia, è possibile che queste concentrazioni risultino normali al momento della valutazione, a causa della variabilità della secrezione delle catecolamine. I livelli plasmatici di

queste sostanze subiscono anche falsi innalzamenti a causa di stress, eccitamento o patologie concomitanti.¹³ Nel cane, la misurazione delle catecolamine plasmatiche viene eseguita raramente poiché comporta difficoltà tecniche e per la mancanza di intervalli di riferimento. In un cane con feocromocitoma confermato è stata dimostrata la presenza di livelli elevati di catecolamine.¹⁴

Livelli urinari di catecolamine e relativi metaboliti

L'escrezione totale delle catecolamine urinarie e relativi metaboliti (metanefrina, normetanefrina, acido vanillilmandelico) è il mezzo maggiormente utilizzato per la diagnosi di feocromocitoma nell'uomo.^{1,19} e viene misurata nell'arco di 24 ore. La diagnosi di feocromocitoma è basata sull'aumentata escrezione di questi composti.¹ È possibile ottenere risultati falsamente positivi conseguenti a esercizio fisico, eccitazione, uso di agenti contrastografici, taluni farmaci e ingestione di alimenti contenenti vaniglia.¹ Al contrario, in caso di ipofunzionalità renale e secrezione discontinua da parte del tumore, i valori si abbassano.¹ L'utilità della misurazione dei livelli urinari di catecolamine e relativi metaboliti nei cani con feocromocitoma non è stata valutata.

Test di soppressione con clonidina

La clonidina è una sostanza agonista α -adrenergica che agisce in sede centrale limitando il rilascio di catecolamine mediato da stimoli neurogeni. I feocromocitomi secernono catecolamine indipendentemente dagli stimoli neurogeni; pertanto, la somministrazione di clonidina non ne reprime il rilascio nei soggetti affetti dalla condizione. Questo esame è di grande utilità negli individui con livelli elevati di catecolamine circolanti poiché i risultati sono influenzati dall'entità di tali livelli.^{1,6,13} Il test di soppressione con clonidina non è stato eseguito in cani colpiti dalla forma neoplastica.

Test di soppressione con fentolamina

La fentolamina è una sostanza agonista α -adrenergica che abbassa la pressione sanguigna bloccando la vasocostrizione α -mediata. Affinché questo test fornisca informazioni utili, i soggetti con sospetto feocromocitoma devono essere ipertesi. Il test è considerato positivo se la pressione sanguigna scende di oltre 35 mm/Hg (sistolica) o 25 mm/Hg (diastolica) dopo la somministrazione di fentolamina e tale abbassamento deve durare almeno 5 minuti.^{1,6,13} Il test di soppressione con fentolamina non è stato applicato in cani con feocromocitoma.

Test di provocazione

I test di provocazione aumentano la secrezione di catecolamine da parte del tumore e aggravano la crisi ipertensiva. Sostanze quali istamina, tiramina, metoclopramide e glucagone sono in grado di stimolare il rilascio di catecolamine dai feocromocitomi. L'impiego di questi test è sconsigliato a causa delle possibili complicazioni che possono mettere in pericolo la vita del soggetto.^{1,6,13}

TRATTAMENTO

Nei cani colpiti da feocromocitoma, l'intervento chirurgico è il trattamento di elezione.^{1,12-14} La terapia medica consente di stabilizzare le condizioni metaboliche e cardiovascolari del soggetto prima di intervenire chirurgicamente e viene impiegata per trattare eventuali aritmie ed episodi di ipertensione intraoperatori. Inoltre, la terapia medica è applicabile nel trattamento a lungo termine di soggetti con neoplasie non asportabili o metastatiche.^{1,19,21}

Trattamento preoperatorio

Nei soggetti con feocromocitoma, si consiglia di somministrare agenti bloccanti α - e β -adrenergici in fase preoperatoria, allo scopo di diminuire le percentuali di morbilità e mortalità associate all'intervento.^{6,14} Gli obiettivi del trattamento medico preoperatorio sono il controllo della pressione sanguigna e l'espansione del volume plasmatico.²¹ Nel cane, si somministra un agente bloccante α -adrenergico per periodi di 2-4 settimane per correggere lo stato di vasocostrizione cronica e permettere l'espansione del volume plasmatico.^{6,18,19,21} Bloccando efficacemente i recettori α si riducono anche numero e gravità delle risposte ipertensive in corso di induzione, intubazione e manipolazione chirurgica della neoplasia.^{6,21} Gli svantaggi di questo blocco sono rappresentati da prolungamento del periodo preoperatorio, possibilità che il blocco mascheri una risposta ipertensiva in grado di facilitare la localizzazione intraoperatoria della neoplasia e possibile soppressione della caduta pressoria indicante la completa resezione del tumore.²¹

Nel cane, la fenossibenzamina è il farmaco di elezione per indurre il blocco α -adrenergico preoperatorio.^{1,13} Questo farmaco provoca un blocco α -adrenergico non competitivo di lunga durata; pertanto un rilascio improvviso di catecolamine non è in grado di sovrastare l'inibizione come avviene impiegando agenti competitivi.^{1,6,13} Nel cane, la dose iniziale è di 0,25 mg/kg PO due volte al giorno con un intervallo compreso fra 0,2 e 1,5 mg/kg.^{1,12-14} Inizialmente è opportuno utilizzare una dose bassa che verrà gradualmente aumentata fino a raggiungere lo stato normotensivo.^{1,12-14} La terapia deve essere iniziata 2 settimane prima dell'intervento chirurgico; tuttavia, la durata ottimale del trattamento non è stata definita.^{1,12,14}

Gli agenti β -bloccanti sono indicati nei soggetti con aritmie cardiache e tachicardia grave.^{1,6,12-14} Tuttavia, questi farmaci non devono mai essere impiegati in assenza di un blocco α -adrenergico dimostrato, poiché si svilupperebbe uno stato di grave ipertensione se alla vasocostrizione mediata da α_1 non si contrapponesse la vasodilatazione mediata dai recettori β .^{6,12-14} Nel cane, è possibile somministrare propranololo in dose compresa fra 0,15 e 0,5 mg/kg PO tre volte al giorno.^{1,13,14}

Considerazioni anestesilogiche

Prima di procedere all'anestesia in cani colpiti da feocromocitoma, occorre provvedere alla scelta degli agenti di preanestesia, induzione e mantenimento. È opportuno

evitare l'uso di atropina che, nei soggetti affetti dalla condizione, comporta lo sviluppo di grave tachicardia.^{12,14} Bisogna anche escludere l'uso delle fenotiazine, poiché gli effetti α -bloccanti che ne derivano possono intensificare quelli di tipo β con conseguente sviluppo di vasodilatazione e shock.^{12,14} I narcotici rappresentano un'ottima scelta quali agenti preanestetici o di induzione, mentre la tendenza aritmogena dei barbiturici li rende meno adatti a questo tipo di impiego.^{12,14} Per il mantenimento si consiglia l'uso di isoflurano o metossiflurano, poiché l'alotano potenzia le aritmie indotte dalle catecolamine.^{6,12,14} In uno studio condotto nel cane, è stato descritto l'uso di ossimorfone e atropina o glicopirrolato come preanestetici, fentanyl citrato e diazepam nell'induzione e isoflurano associato o meno a infusione endovenosa di fentanyl citrato nel mantenimento dell'anestesia. Questo protocollo è stato utilizzato in 10 cani con feocromocitoma e non ha provocato alcuna complicazione in corso di induzione. Tuttavia, erano frequenti le complicazioni intraoperatorie.¹

Considerazioni chirurgiche

La resezione chirurgica di feocromocitomi invasivi può comportare delle difficoltà tecniche,^{1,13} mentre le neoplasie che non invadono le strutture locali spesso vengono asportate completamente.^{12,14} In caso di neoplasie non asportabili, occorre ridurre il più possibile le dimensioni allo scopo di abbassare il livello di catecolamine circolanti e migliorare l'efficacia del trattamento medico a lungo termine.⁶ Nel cane, la maggior parte dei feocromocitomi è monolaterale; tuttavia, è necessario eseguire un'esplorazione addominale completa per rilevare eventuali metastasi a livello di area retroperitoneale, catena del simpatico che circonda l'aorta, linfonodi locali, fegato e vena cava posteriore.^{1,4} La presenza di fenomeni invasivi locali o metastasi a distanza deve sempre essere ricercata attentamente nel corso dell'intervento chirurgico poiché spesso è difficile determinare il grado di malignità unicamente attraverso il carattere istologico del tumore.^{1,12,14} In seguito alla rimozione della neoplasia si deve verificare un abbassamento della pressione arteriosa, anche nei soggetti che hanno assunto agenti α -bloccanti nel periodo preoperatorio.^{12,14} Se i valori pressori non si abbassano, è probabile che esistano metastasi non identificate.^{1,6,12-14} Nei soggetti sottoposti a intervento di surrenectomia bilaterale, è necessario provvedere alla terapia integrativa con glucocorticoidi e mineralcorticoidi.^{1,12,14}

Considerazioni intraoperatorie e postoperatorie

Le complicazioni più gravi che si verificano in corso di anestesia o di manipolazione intraoperatoria del tumore sono rappresentate da:

- Grave ipertensione (pressione arteriosa sistolica superiore a 300 mm/Hg)
- Tachicardia grave (frequenza cardiaca superiore a 250 battiti/min)
- Aritmia
- Emorragie^{1,12,14}

Poiché la valutazione attenta del soggetto è fondamentale ai fini di un esito di successo, occorre inserire un catetere intrarterioso per misurare direttamente la pressione sanguigna e un catetere giugulare per valutare la pressione venosa centrale oltre a seguire il ritmo cardiaco mediante elettrocardiogramma.^{1,12,14} Questi parametri devono essere controllati con cura durante l'intero corso dell'anestesia e per 24-48 ore dopo l'intervento. In questo modo è possibile rilevare rapidamente eventuali aritmie cardiache, stati ipovolemici o anomalie pressorie e iniziare la conseguente terapia.¹

Gli episodi ipertensivi intraoperatori vengono trattati somministrando fentolamina (da 0,02 a 0,1 mg/kg IV in caso di necessità) oppure nitroprussiato sodico (da 5 a 15 µg/kg/min per infusione a velocità costante).^{1,13} Dopo la resezione del tumore, è possibile che compaia ipotensione dovuta a diminuzione del volume plasmatico secondario a vasocostrizione indotta dall'azione cronica delle catecolamine;^{1,12,14} tuttavia, questa condizione in genere risponde ad un'energica fluidoterapia endovenosa.^{12,14,21} Nel corso dell'intervento chirurgico, è fondamentale controllare la pressione venosa centrale per valutare il volume sanguigno e provvedere all'integrazione di liquidi.^{12,14} Gli agenti pressori devono essere utilizzati unicamente quando l'ipotensione non risponda al ripristino del volume di liquidi.²¹ Le situazioni di aritmia cardiaca e tachicardia possono essere trattate mediante somministrazione endovenosa di propranololo (da 0,02 a 0,1 mg/kg) oppure esmololo (bolo lento da 500 µg/kg oppure infusione di 50 - 200 µg/kg/min).¹²⁻¹⁴

Chemioterapia postoperatoria

Nell'uomo, la chemioterapia è stata impiegata nel trattamento di feocromocitomi maligni in stadio avanzato. In uno studio, l'uso di una chemioterapia combinata, comprendente ciclofosfamide, vincristina e dacarbazina ha indotto una risposta, completa o parziale, nel 57% dei casi (durata mediana di 21 mesi; intervallo da 7 a più di 34).²⁴ Nel cane non è stata segnalata l'applicazione di chemioterapie nel trattamento di feocromocitomi maligni.

PROGNOSI

Nel cane, la prognosi di feocromocitoma dipende dalla presenza di patologie concomitanti, metastasi o fenomeni invasivi locali oltre che da complicazioni perioperatorie.¹ Le neoplasie invasive, soprattutto quelle che coinvolgono la vena cava posteriore, implicano una prognosi riservata.¹⁴

In uno studio, il riscontro di segni neurologici, distensione addominale e perdita di peso è stato frequentemente associato a forme neoplastiche più avanzate e prognosi infau-
sta.⁷ Tuttavia, nei casi in cui la massa neoplastica sia asportabile, manchino formazioni metastatiche e sia possibile evitare complicazioni perioperatorie, si può prevedere una sopravvivenza a lungo termine di mesi o anni.^{1,14}

Bibliografia

1. Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia, WS Saunders Co, 1996, pp 306-321.
2. Chun R, Jakovljevic S, Morrison WB, et al: Apocrine gland adenocarcinoma and pheochromocytoma in a cat. JAAHA 33:33-36, 1997.
3. Henry CJ, Brewer WG, Montgomery RD, et al: Adrenal pheochromocytoma. J Vet Intern Med 7(3):199-201, 1993.
4. Johnson PH, Goetz TE, Foreman JH, et al: Pheochromocytoma in two horses. JAVMA 206(6):837-841, 1995.
5. DeGritz BG: Hereditary caprine phaeochromocytoma. J Vet Med 44:313-316, 1997.
6. Maher Jr ER: Pheochromocytoma in the dog and cat: Diagnosis and management. Semin Vet Med Surg 9(3):158-166, 1994.
7. Gilson SD, Withrow SF, Wheeler SL, et al: Pheochromocytoma in 50 dogs. J Vet Intern Med 8(3):228-232, 1994.
8. Barthez PY, Marks SL, Woo J, et al: Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). J Vet Intern Med 11(5):272-278, 1997.
9. Bouayad H, Feeney DA, Caywood DD, et al: Pheochromocytoma in dogs: 13 cases (1980-1985). JAVMA 191(12):1610-1615, 1987.
10. Schaer M: Pheochromocytoma in a dog: A case report. JAAHA 16:583-587, 1980.
11. Twedt DC, Tilley LP, Ryan WW, et al: Pheochromocytoma in the canine. Grand Rounds 11:491-496, 1975.
12. Wheeler SL: Canine pheochromocytoma, in Bonagura JD (ed): Kirks Current Veterinary Therapy. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 977-981.
13. Maher Jr ER, McNiel EA: Pheochromocytoma in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract 27(2):359-380, 1997.
14. Twedt DC, Wheeler SL: Pheochromocytoma in the dog. Vet Clin North Am Small Anim Pract 14(4):767-782, 1984.
15. Berzon JL: A metastatic pheochromocytoma causing progressive paraparesis in a dog. Vet Med Small Anim Clin 76(5):675-679, 1981.
16. Platt SR, Sheppard BJ, Graham J, et al: Pheochromocytoma in the vertebral canal of two dogs. JAAHA 34:365-371, 1998.
17. Shulkin BL, Shapiro B, Sisson JC: Pheochromocytoma, polycythemia, and venous thrombosis. Am J Med 83:773-776, 1987.
18. Feldman JM: Diagnosis and management of pheochromocytoma. Hosp Pract (Off Ed) 24(1):175-198, 1989.
19. Bravo EL, Gifford Jr RW: Pheochromocytoma: Diagnosis, localization and management. N Engl J Med 311(20):1298-1303, 1984.
20. Rosenstein DS: Diagnostic imaging in canine pheochromocytoma. Vet Radiol Ultrasound 41(6):499-506, 2000.
21. Werbel SS, Ober KP: Pheochromocytoma: Update on diagnosis, localization, and management. Med Clin North Am 79(1):131-153, 1995.
22. Doppman JL, Reinig JW, Dwyer AJ, et al: Differentiation of adrenal masses by magnetic resonance imaging. Surgery 102(6):1018-1026, 1987.
23. Berry CF, Wright KN, Breitschwerdt EB, et al: Use of 123 Iodine metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the diagnosis of a pheochromocytoma in a dog. Vet Radiol 34(1):52-55, 1993.
24. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al: Malignant pheochromocytoma: Effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med 109:267-273, 1988.