

IL SISTEMA SIMPATICO E LE IPERTENSIONI NEUROENDOCRINE

A. Zuccalà, P. Di Nicolò, S. Fiorenza, F. Lifrieri, R. Rapanà

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi "Laerte Poletti", Ospedale "S. Maria della Scaletta", AUSL, Imola (BO)

The sympathetic system and neuroendocrine hypertension

Sporadic pheochromocytoma is a rare tumor that should be taken into account in patients with hypertensive crisis, arrhythmias, and panic disorder. Familial pheochromocytoma is frequently found in subjects with von Hippel-Lindau disease, multiple endocrine neoplasia type II, neurofibromatosis, and SDHD gene mutations. The prevalence of sporadic pheochromocytoma is very low, approximately 0.05% among subjects with essential hypertension and even less in the general population. However, aggressive diagnostic intervention is recommended whenever a pheochromocytoma is suspected because the uncontrolled catecholamine release from the tumor can lead to serious and potentially lethal complications. Plasma free metanephrines have been shown to have high sensitivity and specificity in the biochemical diagnosis of sporadic and familial pheochromocytoma. Measurement of 24-hour urinary fractionated metanephrines may be an acceptable alternative in many patients.

The current approach to the diagnostic localization of pheochromocytoma relies on computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and [123-I] and [131-I] MIBG scintigraphy. CT and MRI have very high sensitivity but low specificity, whereas MIBG scintigraphy has good specificity but its sensitivity is less than optimal, especially for the detection of metastases. In difficult cases, PET imaging appears to be promising. (G Ital Nefrol 2008; 25: 203-14)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Epinephrine,
Pheochromocytoma,
Hypertension,
Metanephrine,
Norepinephrine,
Normetanephrine

PAROLE CHIAVE:

Epinefrina,
Feocromocitoma,
Ipertensione
neurogene,
Metanefrina,
Norepinefrina,
Normetanefrina

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Alessandro Zuccalà
U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale S. Maria della Scaletta
Via Montericco, 4
40026 Imola (BO)
e-mail: a.zuccala@ausl.imola.bo.it

INTRODUZIONE

I tumori che derivano dal tessuto neuroectodermico: i feocromocitomi, i paragangliomi, i neuroblastomi sono di raro riscontro nell'attività quotidiana di qualunque internista, o specialista con interessi per l'ipertensione essenziale, quale indubbiamente il nefrologo è, ma di estrema importanza, perché dal loro riconoscimento tempestivo può, talvolta, dipendere la vita del paziente. Lo scopo di questa rassegna è quello di rivedere la letteratura recente su questo argomento, cercando in particolare di evidenziare gli aspetti diagnostici di recente introduzione nella pratica clinica, e soprattutto quello di richiamare l'attenzione del Nefrologo sulla presenza di questa patologia che non va mai trascurata.

IL RUOLO DEL SISTEMA SIMPATICO NELL'IPERTENSIONE ESSENZIALE

Numerosi dati indicano che il sistema nervoso simpatico (SNS) gioca un ruolo importante nello sviluppo

dell'ipertensione essenziale (IE). Ciò è particolarmente evidente nell'ipertensione giovanile dove spesso vengono riscontrati valori elevati di catecolamine (1, 2). Recenti conferme dell'importanza del SNS nel determinare ipertensione, vengono dalle misurazioni dell'attività simpatica diretta ai muscoli scheletrici, mediante registrazione microneurografica in soggetti giovani, con ipertensione di recente insorgenza ed in soggetti normotesi con familiarità per ipertensione (3, 4). La recente epidemia di obesità (5), riscontrata in particolare negli adolescenti, è importante in questo contesto, poiché l'obesità stimola l'attività simpatica sia nell'uomo che nell'animale da esperimento (6). D'altronde l'ipernutrizione di per sé, anche prescindendo dall'obesità, è in grado di stimolare l'attività simpatica (7, 8). Se si aggiunge che lo stress psico-sociale cronico può essere causa di ipertensione mediante alterazioni del sistema autonomo (9) e che lo stress mentale è associato ad aumenti anche cospicui delle catecolamine circolanti (10), non dovrebbe destare meraviglia il frequente riscontro di una attività simpatica particolarmente vivace nell'IE.

TEST DI VERIFICA**1) L'attività simpatica nell'ipertensione essenziale è:**

- a. Normale
- b. Sempre elevata
- c. Spesso elevata, in particolare nelle ipertensioni di recente insorgenza
- d. Bassa
- e. Alta solo nelle forme secondarie.

2) La prevalenza del feocromocitoma nella popolazione generale è pari a:

- a. 0.001-2%
- b. 0.1%
- c. 1%
- d. 10%
- e. 20%.

3) Il feocromocitoma può essere associato a disordini genetici quali:

- a. Malattia di Von Hippel-Lindau
- b. Neurofibromatosi di tipo 1
- c. MEN di tipo 2
- d. Nessuna di tali malattie
- e. Tutte le malattie citate.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

È importante sottolineare che l'essere l'iperattività del SNS un momento causale importante dell'IE, non contraddice il ruolo centrale assegnato al rene dalla teoria di Guyton (11). In realtà il 50% dell'attività simpatica è diretta al cuore ed al rene ed il blocco dei nervi simpatici diretti al rene si è dimostrato in grado di ridurre o ritardare lo sviluppo dell'ipertensione (12). È quindi lecito pensare che l'attività del SNS e quella renale, deputata al controllo dei fluidi corporei, si integrino tra loro nel controllo della circolazione (13).

Quanto detto sino ad ora serve a sottolineare come siano di frequente riscontro nel soggetto iperteso i segni tipici dell'iperattività simpatica quali l'aumento della frequenza cardiaca (14), la frequenza di stati ansiosi (15), l'aumentata reattività cardiovascolare all'ansia (16) il tutto associato, come già ricordato, a livelli elevati di catecolamine. Il quadro clinico che ne consegue caratterizzato da tachicardia, ansietà, tremori, cardiopalmo, in un soggetto con catecolamine elevate, può costituire un fastidioso "rumore di fondo", per chi si accinge a cercare un feocromocitoma. L'IE non è tutta-

via, l'unica evenienza in cui si ha un aumento dell'attività simpatica. Altre situazioni in cui tale aumento può essere presente sono riportate in Tabella I.

LE IPERTENSIONI NEUROGENE

Intendiamo con questo termine le ipertensioni causate da tumori di derivazione dalle cellule neuroectodermiche. Dal precursore neuroblasto derivano il simpaticoblasto che dà origine ai neuroblastomi, ganglioneuromi e ganglioneuroblastomi ed il feocromocitoma da cui derivano il feocromocitoma ed il paraganglioma (17). Anche se sono descritte occasionalmente crisi ipertensive in corso di neuroblastomi e ganglioneuroblastomi in bambini sottoposti ad anestesia o che hanno assunto imipramina, tali tumori, tipicamente pediatrici, vengono quasi sempre diagnosticati per motivi che prescindono dall'ipertensione per cui non verranno trattati in questa rassegna.

La differenza tra il feocromocitoma (Feo) ed il paraganglioma è invece prevalentemente topografica, nel senso che molti Autori definiscono paragangliomi i tumori cromaffini situati al di fuori delle surrenali e Feo quelli situati nei surreni. Non tutti accettano tuttavia tale distinzione e preferiscono chiamare Feo tutti i tumori che producono catecolamine (17). Nella rassegna ci si atterrà a quest'ultima definizione.

LA PREVALENZA DEL FEO

Si tratta di un tumore che nella forma sporadica è molto raro nella popolazione generale, con una incidenza di 1-2/100000 soggetti/anno (18). Negli ipertesi essenziali la prevalenza è stimata intorno allo 0.05% (1:2000) e sale allo 0.5-0.8% negli ipertesi con sintomatologia "tipica" (Tab. II) (19). Si ha poi una prevalenza del 4-5% nei pazienti con incidentaloma (20).

Le forme eredo-familiari. Nettamente più frequente è la prevalenza del Feo in alcune sindromi familiari quali la MEN tipo II (frequenza del 30-50%) o la malattia di von Hippel-Lindau (15-20%) (21), un po' più rara nella neurofibromatosi tipo I (circa nel 5% dei casi).

La malattia di VHL ha, nella popolazione generale, una prevalenza di 1/30000 e la MEN II ha una prevalenza di 1/45000 (21). Nella MEN II il Feo è causato da una mutazione del proto-oncogene RET (22): tale mutazione induce una anomala proliferazione cellulare che induce prima l'iperplasia delle cellule della midollare surrenalica ed in seguito il vero e proprio tumore. I pazienti con VHL hanno anch'essi una mutazione del gene VHL che è un gene soppressore dell'at-

TABELLA I - CONDIZIONI CHE POSSONO SIMULARE IL FEOCROMOCITOMA

Con catecolamine (di solito) normali	Con catecolamine (talvolta) elevate
- Ansietà e/o attacchi di panico	- Shock
- Emicrania	- Acidosi lattica
- Tachicardia atriale parossistica	- Sindrome del carcinoide
- Stato iperbetaadenergico	- Neuroblastoma
- Diasautonomia familiare (Sindrome di Riley-Day)	- Sindrome della tachicardia posturale
- Scompenso cardiaco	- Acrodinia (avvelenamento da Mercurio)
- Iperteroidismo	- Uso di simpaticomimetici (efedrina)
- Menopausa	- Uso di inibitori MAO
- Vasculite cerebrale	- Uso di cocaina
- Porfiria	
- Meningioma	

tività proliferativa cellulare e viene reso inattivo dalla mutazione. Nelle famiglie predisposte si eredita un solo gene mutato e quando anche l'altro gene subisce una mutazione si ha la malattia manifesta. I pazienti con VHL hanno una marcata eterogeneità fenotipica: alcuni si presentano con la forma più classica della malattia caratterizzata dalla presenza e spesso coesistenza di tumori (o cisti) renali, oculari, pancreatici o a carico del sistema nervoso centrale, in altri prevale la presenza del Feo (22). Una mutazione *missense* si accompagna con frequenza doppia rispetto alle altre mutazioni al Feo (23).

I Feo familiari sono spesso bilaterali, multifocali o ricorrenti e quindi i soggetti che presentano tale caratteristiche vanno sempre sottoposti alle indagini genetiche per identificare i geni della VHL o della MEN II. Può essere utile ricordare che quando il paziente ha una storia familiare nella quale la prima manifestazione clinica è la comparsa del Feo si tratta quasi sempre di un soggetto con VHL. È molto meno verosimile che il Feo sia la prima manifestazione dalla MEN II che si manifesta di solito con il carcinoma midollare della tiroide (21).

Anche la presenza di geni che codificano per l'enzima succinato-deidrogenasi sub-unità D (SDHD), B (SDHB) e C (SDHC) è associata alla presenza di Feo familiari (24). Complessivamente le mutazioni *germline* responsabili del Feo sono ben più del 10% dei casi come si pensava in precedenza. È stato inoltre dimostrato che anche nei Feo apparentemente sporadici sono spesso presenti alterazioni genetiche (24). Complessivamente la presenza di un Feo geneticamente determinato è dimostrabile nel 20-30% dei casi (24). Tutto ciò ha fatto nascere il problema di quando

TABELLA II - LA PREVALENZA DEI SINTOMI TIPICI DEL FEOCROMOCITOMA

	Feocromocitoma parossistico %	Feocromocitoma Stabile %
Cefalea severa	92	72
Sudorazione profusa	65	69
Tachicardia, cardiopalmo	73	51
Ansietà, crisi di panico	60	28
Fini tremori muscolari	51	26
Dimagramamento severo	14	15

effettuare le indagini genetiche nei portatori di Feo e nei loro familiari. In effetti differenziare un Feo sporadico da uno familiare ha importanti ricadute cliniche sia per il paziente (i Feo familiari sono spesso multifocali e presentano caratteri di malignità con maggiore frequenza) sia ovviamente per tutti i familiari che devono essere sottoposti ad accurate indagini e a lunghi *follow-up*. Un panel di esperti ha recentemente suggerito di evitare indagini indiscriminate in tutti i portatori di Feo e di effettuarle nei portatori di Feo con le seguenti caratteristiche: soggetti in età pediatrica, soggetti con meno di 50 anni, soggetti con localizzazioni multiple, con lesioni bilaterali e con lesioni che abbiano caratteri di malignità (24). A parte le indagini genetiche classiche anche la clinica può orientare verso una determinata mutazione: per esempio i Feo maligni si associano spesso alla presenza di SDHD e SDHB; le

mutazioni del gene VHL si associano a tumori extra-surrenali che non producono (quasi) mai epinefrina, la presenza del gene RET si accompagna sempre a tumori surrenali, spesso bilaterali. Quando si fa l'indagine anamnestica per identificare i Feo familiari va tenuto presente che non sempre i Feo vengono diagnosticati in vita: indagini autoptiche hanno dimostrato che fino al 75% dei casi riscontrati non erano stati sospettati in vita (25). Bisogna quindi valorizzare la presenza nei familiari di morti improvvise, eventi cardiovascolari inspiegabili o avvenuti in giovane età, presenza di ipertensioni giovanili, ecc.

Una volta diagnosticata un'alterazione genetica che si associa al Feo la ricerca del tumore è obbligatoria poiché in alcune sindromi come la MEN II la prevalenza del tumore arriva al 40% dei casi (24). Molto più difficile è la diagnosi di Feo sporadico, la cui prevalenza nella popolazione generale è molto bassa. Tuttavia pur essendo un tumore raro, il Feo sporadico, quando è sospettato, va ricercato con tenacia perché è molto pericoloso per la vita del paziente; è stato infatti, paragonato ad una bomba biochimica ad orologeria che può esplodere riversando all'improvviso nella circolazione ingenti quantità di catecolamine con conseguenze spesso fatali (17). Inoltre può essere di natura maligna.

LA CLINICA DEL FEO

Data la rarità del Feo è estremamente importante utilizzare al meglio la sintomatologia clinica per cercare di isolare una popolazione che abbia una prevalenza di malattia almeno dell'1-2%. La Tabella II riporta i sintomi più frequenti in corso di Feo. La Tabella III riporta i segni fisici che più di frequente si accompagnano al tumore. Come detto in premessa, molti di questi segni sono presenti anche nell'IE, per cui l'abilità del clinico è spesso messa a dura prova. Uno dei segni che meglio differenzia il Feo dall'IE è il dimagrimento. L'insorgenza di IE si accompagna spesso ad un aumento di peso o comunque ad una ipernutrizione e quindi un'ipertensione di recente insorgenza che si accompagna a dimagrimento è particolarmente sospetta.

Ricordiamo infine che i tre sintomi che non dovrebbero mai mancare per porre il sospetto clinico sono: la cefalea, l'iperidrosi e il cardiopalmo. Almeno uno dei tre sintomi è presente nel 95% dei casi (17).

LA FISIOPATOLOGIA DELL'IPERTENSIONE NEL FEO

L'ipertensione nel Feo è stata classicamente attribuita all'aumento delle catecolamine circolanti, men-

TABELLA III - I SEGNI CLINICI PIÙ FREQUENTI NEL FEO

Larghe oscillazioni pressorie
Crisi ipertensive secondarie a:
Esercizio fisico
Cambi di postura
Massaggi o palpazione dell'addome
Ipotensione ortostatica
Tachicardia posturale
Iperglicemia
Iperidrosi
Tremori
S. di Raynaud

tre l'attività del SNS e la liberazione delle catecolamine a livello sinaptico avrebbe giocato un ruolo minore. In realtà molti studi non hanno confermato questa teoria mostrando l'assenza di correlazioni tra i livelli di catecolamine circolanti e quelli di pressione arteriosa (26). Hanno inoltre dimostrato una buona risposta pressoria a farmaci come la clonidina che agiscono a livello del SNS centrale, nonostante la persistenza di elevati valori di catecolamine (27). Anche sperimentalmente è stato dimostrato che l'infusione continua di catecolamine, fino a raggiungere livelli plasmatici tipici del Feo, agisce tramite l'aumento dell'attività simpatica e non per azione diretta sui tessuti della catecolamine circolanti; inoltre in questo modello sperimentale la somministrazione di bretilio, un farmaco che blocca il rilascio neuronale delle catecolamine, è in grado di normalizzare la pressione (28). Infine è stato dimostrato che le caratteristiche emodinamiche dei soggetti con Feo non differiscono da quelle dei soggetti con IE (29). In base a tali dati molti Autori, anche se non tutti (30), ritengono che nei pazienti con Feo la causa della ipertensione sia l'aumentata attività dell'SNS in toto, e che le catecolamine circolanti giochino un ruolo secondario. Un ruolo ausiliario potrebbero avere alcune sostanze liberate dal Feo, assieme alle catecolamine, come il neuropeptide Y (31).

TEST DI VERIFICA**4) Le metanefrine vengono riversate nella circolazione sanguigna:**

- a. Prevalentemente dal fegato
- b. Prevalentemente dal rene
- c. Dal tessuto cromaffine sia normale che patologico in modo continuo
- d. Dal tessuto cromaffine sia normale che patologico prevalentemente al momento dell'*output* simpatico
- e. Si liberano nel sistema linfatico.

5) Il dosaggio delle metanefrine si è rivelato utile quando vengono dosate:

- a. Solo nel sangue
- b. Solo nel sangue dopo stimolo con glucagone
- c. Nel sangue e nelle urine
- d. Solo nelle urine
- e. Nelle urine dopo somministrazione di clonidina.

6) Il test biochimico più sensibile per identificare il feocromocitoma in una popolazione a bassa prevalenza della malattia è:

- a. Il dosaggio della cromogranina A
- b. Il dosaggio della noradrenalina urinaria
- c. Il dosaggio della metanefrina plasmatica
- d. Il dosaggio dell'acido vanililmandelico
- e. Il dosaggio della 5-triptamina.

LA DIAGNOSI BIOCHIMICA

Le epinefrine (adrenalina e noradrenalina) ed il loro metabolita acido vanililmandelico (AVM), sono stati a lungo usati nella diagnosi biochimica del Feo. Tuttavia tali sostanze non rappresentano i *markers* ideali per la diagnosi di Feo. Le epinefrine sono, infatti, normalmente prodotte dai nervi simpatici e dalla midollare del surrene da dove vengono riversate nella circolazione al momento dell'*output* simpatico. Quindi alti livelli di catecolamine sono relativamente frequenti nell'IE e non sono specifici del Feo. Inoltre il Feo talvolta non secerne abbastanza catecolamine da rendere il test positivo e comunque tale secrezione è erratica e può sfuggire alla rilevazione. Quanto all'AVM esso è metabolizzato prevalentemente dal fegato, e meno del 20% della quantità ritrovata nelle urine deriva dal catabolismo delle catecolamine liberate a livello sinaptico (32). Un metodo di gran lunga migliore per la diagnosi di Feo è il dosaggio plasmatico e/o urinario della metanefrine (MN). Per capirne il motivo bisogna fare un rapido cenno al metabolismo intraneuronale delle catecolamine (32).

Il metabolismo delle catecolamine è stato a lungo mal conosciuto. L'errore più comune è stato quello di ritenere che il loro metabolismo avvenisse a distanza dal luogo di sintesi dopo il loro ingresso nella circolazione. In realtà la parte più importante del metabolismo delle catecolamine avviene proprio all'interno delle cellule che le producono, i neuroni simpatici e le surrenali. Il catabolismo delle catecolamine avviene per lo più nel citoplasma dei neuroni presinaptici, dove esse giungono per un fenomeno passivo di *leakage*, o trasudazione, a partire dai granuli o vescicole dove sono stoccate. Una volta passate nel citoplasma un buon 90% viene rapidamente ricatturato da alcuni enzimi trasportatori che le riportano all'interno dei granuli da cui erano fuoriuscite mentre un 10% viene metabolizzata dalle MAO e dalle COMT intracitoplasmatiche e trasformate in MN che vengono quindi riversate nella circolazione. (Fig. 1a). Poiché il processo avviene in continuazione e quindi non solo al momento dell'*output* simpatico, questo 10% costituisce la quota di gran lunga prevalente delle metanefrine circolanti. Si stima, infatti, che più del 90% delle MN circolanti rifletta questo processo di metabolismo intraneuronale e una quota molto minore derivi dal metabolismo delle catecolamine liberate al momento dello *spike* nervoso (Fig. 1b) (32). Quindi le MN circolanti sono l'espressione della quantità di catecolamine prodotte nei feocromociti, sia normali che patologici (diciasi Feo) e quindi esprimono in ultima analisi l'entità della massa di tessuto cromaffine presente, mentre le epinefrine esprimono soprattutto la liberazione che avviene in concomitanza con l'impulso nervoso e quindi in ultima analisi esprimono il livello di attività simpatica. Questa differenza di comportamento è particolarmente preziosa per la diagnosi di Feo; il tumore contiene oltretutto quantità particolarmente elevate di COMT intracitoplasmatiche per cui al suo interno si hanno livelli di MN libere 1000 volte più elevate che nel plasma (32). È stato calcolato che se ci si affida al dosaggio delle epinefrine un tumore deve produrre più di 14 volte la quantità prodotta da un normale sistema simpatico, perché i livelli plasmatici delle epinefrine superino i limiti della normalità, mentre quando ci si affida alle MN, il tumore deve produrre solo 4 volte la quantità prodotta dai tessuti normali (33). I dati clinici hanno pienamente confermato le considerazioni teoriche qui espresse sul vantaggio di usare le MN e quindi il dosaggio di questi metaboliti è diventato il *gold standard* della diagnosi biochimica (24). La Tabella IV riporta i dati relativi alla sensibilità e specificità dei vari test biochimici. Risulta evidente come i test più affidabili siano il dosaggio delle MN libere plasmatiche e delle MN frazionate deconiugate urinarie. Tali test presentano la migliore sensibilità ed il miglior rapporto tra sensibilità e specificità (valutato con l'ampiezza dell'a-

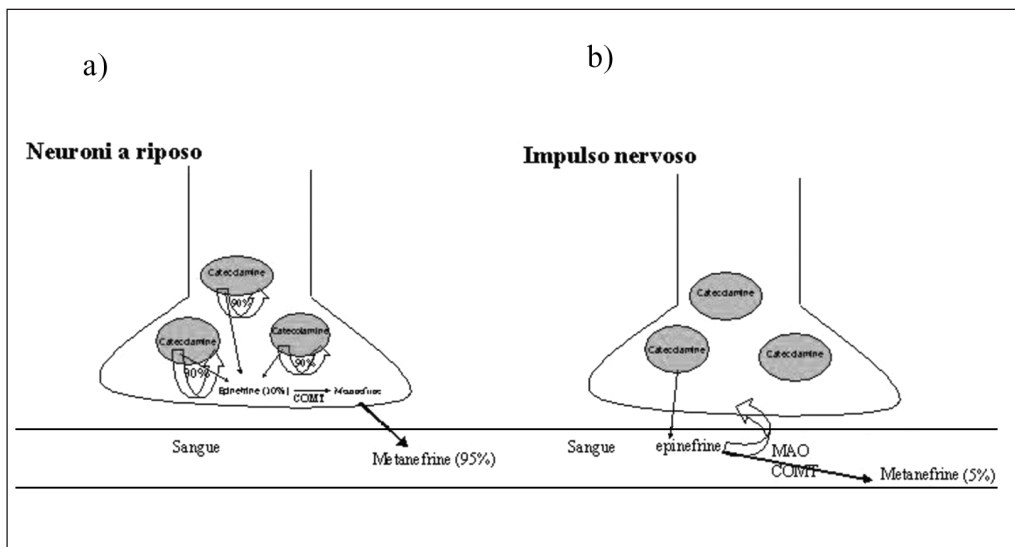


Fig. 1 - Viene illustrato il metabolismo neuronale delle catecolamine. Nella prima parte (1a) è descritto quanto avviene in assenza di output simpatico. Le catecolamine contenute nelle vescicole o granuli all'interno della parte terminale del neurone, passano per un fenomeno di "sgocciolamento" nel citoplasma. La maggior parte di esse viene ricatturata da enzimi trasportatori e riportata nei granuli. Un 10% circa viene trasformata in metanefrine e raggiunge la circolazione. Dato che il fenomeno avviene in continuazione, il 90-95% delle metanefrine circolanti deriva da questo meccanismo e solo una piccola parte deriva dal metabolismo delle catecolamine riversate nella circolazione al momento dell'output simpatico (1b).

TABELLA IV - SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DI VARI TEST BIOCHIMICI

	Feo sporadici		Feo familiari	
	Sensibilità %	Specificità %	Sensibilità %	Specificità %
Plasma				
Metanefrine libere	99	82	98	96
Catecolamine	92	72	68	89
Urine				
Metafrenine frazionate	99	45	97	82
Catecolamine	90	75	76	96
Metafrenine totali	88	89	60	97
Ac. Vanillilmadelfico	76	86	43	99

rea che sottende le curve ROC) e quindi costituiscono attualmente i test di riferimento.

Va tuttavia considerato che la sensibilità e la specificità di un test non sono mai entità definite di per sé, ma dipendono dai valori di normalità (o *cutoff*) che vengono arbitrariamente fissati. Per esempio nel caso delle MN la sensibilità sarà alta, a scapito della specificità, se si fissano i livelli superiori di normalità con il classico metodo che comprende il 95% dei valori riscontrati nella popolazione normale (o meglio, come suggeriscono la maggior parte degli Autori, nella popolazione degli ipertesi essenziali) (Tab. V, limite basso). Se invece si usano valori che sono alcune volte superiori al limite massimo del *range* di normalità nell'IE (Tab. V, limite alto) avremo il massimo della specificità con una sensibilità più contenuta. In realtà quando si ricerca un Feo sporadico non è produttivo usare il test in senso binario (positivo/negativo) ma è più opportuno creare tre categorie di pazienti: la

prima è quella in cui il tumore è praticamente escluso e rappresenta i soggetti i cui valori di MN sono al di sotto del limite basso di normalità; la seconda è quella dei soggetti in cui il tumore è praticamente sicuro (sono i soggetti i cui valori di MN superano il limite alto di normalità); la terza è quella dei soggetti con valori intermedi tra il limite basso e quello alto (Tab. VI).

L'ITER DIAGNOSTICO

Per arrivare alla diagnosi è importante tener distinto l'iter diagnostico del Feo sporadico da quello familiare. Una situazione intermedia tra le due è costituita dai pazienti con incidentaloma surrenale.

La differenza clinica tra i Feo sporadici e quelli familiari è notevole. I primi si manifestano di solito dopo i 60 anni, sono quasi sempre sintomatici e la massa tumorale è spesso elevata (34). Soprattutto la

TABELLA V - VARIAZIONI DELLA SPECIFICITÀ E SENSIBILITÀ IN RAPPORTO AL *CUT OFF* SCELTO

Limite di normalità	Livelli plasmatici	Specificità%	Sensibilità%
Basso	Normotanefrina 0,61 nmol/L	89	99
	Metanefrina 0,31 nmol/L		
Alto	Normotanefrina 2,19 nmol/L	100	79
	Metanefrina 1,20 nmol/L		

TABELLA VI - PROBABILITÀ DI TROVARE IL FEOCROMOCITOMA A DIFFERENTI *CUT OFF* DEI MARKERS BIOCHIMICI

	Presenza di feocromocitoma		
	Da escludere	Possibile	Certa
TEST EMATICI			
Catecolamine (HPLC)			
Norepinefrina nmol/L	<3,00	3,00-7,70	>7,70
Epinefrina nmol/L	<0,45	0,45-1,20	>1,2
Metanefrine libere (HPLC)			
Normetanefrina nmol/L	<0,60	0,60-1,40	>1,40
Metanefrina nmol/L	<0,30	0,30-0,42	>0,42
TEST URINARI			
Catecolamine (HPLC)			
Norepinefrina nmol/die	<500	500-1180	>1180
Epinefrina nmol/die	<100	100-170	>170
Metanefrine frazionate (HPLC)			
Normetanefrina nmol/die	<3000	3000-6550	>6550
Metanefrina nmol/die	<1000	1000-2880	>2880

loro prevalenza pre-test biochimico è estremamente bassa. I Feo familiari sono spesso asintomatici, insorgono in soggetti giovani e la massa tumorale è spesso modesta. La prevalenza pre-test è molto più alta che nei Feo sporadici e può raggiungere nei soggetti con MEN II il 40% (34). Le caratteristiche del test biochimico da usare devono quindi essere diverse nelle due situazioni.

La diagnosi del Feo sporadico resta una sfida difficile per il clinico perché cercarlo nella massa enorme

degli ipertesi essenziali equivale infatti alla ricerca del classico ago nel pagliaio.

Esemplificando si immagina di avere utilizzato al meglio la sagacia clinica e di avere quindi isolato una popolazione con una prevalenza del Feo molte volte superiore a quella di una popolazione non selezionata di ipertesi e quindi di essere passati da una prevalenza dello 0.05% ad una, più ragionevole, del 2%. Questo significa pur tuttavia che ci saranno 20 Feo ogni 1000 soggetti sospettati. Se si applica il miglior test biochimico

TABELLA VII - FARMACI E SOSTANZE CHE POSSONO INTERFERIRE CON IL DOSAGGIO DELLE CATECOLAMINE

	Natura dell'interferenza
Interferenza con i metodi analitici	
Caffè (anche decaffeinato)	HPLC catecolamine plasmatiche
Labetalolo	Catecolamine e metanefrine urinarie (SFT, Flu)
Sotalolo	HPLC catecolamine plasmatiche
Buspirone	HPLC catecolamine urinarie
Paracetamolo	HPLC catecolamine plasmatiche
Levodopa	HPLC catecolamine plasmatiche
Alfa-metidopa	HPLC catecolamine plasmatiche
Simpaticomimetici (efedrina, anfetamine)	Catecolamine e metanefrine urinarie (SFT, Flu)
Influenza sulla farmacocinetica e farmacodinamica	
Antidepressivi triciclici	Aumento della epinefrina e metanefrina plasma urine
Fonossibenzamina	Aumento della epinefrina e metanefrina plasma urine
Inibitori MAO	Aumento della metanefrina plasma urine
Levodopa	Interferenza enzimatica con le catecolamine
Alfa-metildopa	Interferenza enzimatica con le catecolamine
Caffeina, nicotina	Aumento della epinefrina e metanefrina plasma urine
Simpaticomimetici (Efedrina, anfetamine)	Aumento della epinefrina e metanefrina plasma urine
Calcioantagonisti diidropinici	Aumento dell'attività simpatica

SFT: met. spettrofotometrico; Flu: met. Fluorimetrico; HPLC: high power liquid chromatography

co a disposizione, il dosaggio delle MN, e si tiene il limite di normalità basso (Tab. V), si avrà una sensibilità vicina al 100% con una specificità dell'89% (21). Si potranno pertanto eliminare 870 soggetti al di sotto del limite (tutti veri negativi) e data la specificità dell'89%, resteranno 130 soggetti che possono avere un Feo (di cui 20 veri positivi e 110 falsi positivi). A questo punto si potrà usare il limite di normalità alto che permetterà di raggiungere una specificità del 100%. Così facendo verrà identificato il gruppo di pazienti che hanno sicuramente un Feo: tale gruppo è di solito intorno all'80% dei portatori di Feo (21), per cui verranno identificati 16 Feo sicuri e resteranno 4 Feo mescolati nella massa dei 110 falsi positivi.

Arrivati a questo punto si devono adottare alcuni accorgimenti:

- controllare attentamente l'assunzione di farmaci e/o sostanze che possono alterare i livelli di catecolamine e loro metaboliti (Tab. VII);

- seguire nel tempo i sospetti, rivalutando periodicamente il quadro clinico, e facendo dei controlli seriali delle metanefrine. Dato, infatti, che i livelli plasmatici (e/o urinari) di queste sostanze sono proporzionali alla massa tumorale si accresceranno nel tempo nei soggetti con tumore, mentre resteranno invariati negli altri;

- sfruttare il rapporto catecolamine/metanefrine per perfezionare la diagnosi: un rapporto elevato orienta verso un aumento fisiologico o parafisiologico dell'attività simpatica; un rapporto basso orienta verso il tumore;

- se infine ambedue le sostanze sono proporzionalmente elevate può essere utile usare il test alla clonidine che dovrebbe ridurre massivamente le catecolamine in caso di ipersimpaticotonia, meno o niente se esse derivano da una massa tumorale (Fig. 2).

Va tuttavia detto che in questo tipo di pazienti *borderline* l'esperienza del clinico è decisiva per cui il suggerimento migliore può essere quello di avviarli verso centri ad alta specializzazione.

Diversa appare la situazione, quando si sospetta un Feo familiare. Si tratta di tumori con una prevalenza pre-test molto alta, spesso di piccole dimensioni e asintomatici. In questo tipo di tumori essendo la massa tumorale piccola e la liberazione di catecolamine modesta, occorrono tests molto sensibili anche se non particolarmente specifici. Se si usano quindi le metanefrine plasmatiche sarà opportuno usare il limite basso di normalità, poiché il numero di falsi positivi sarà comunque modesto.

FEO ED INSUFFICIENZA RENALE

Particolari problemi comporta la ricerca di un Feo nei soggetti con insufficienza renale cronica (IRC).

I pazienti con IRC, in particolare i pazienti in emodialisi, presentano molti segni tipici del Feo quali l'instabilità cardiocircolatoria, la frequenza di sbalzi pressori, la cefalea, il cardiopalmo e l'insorgenza di

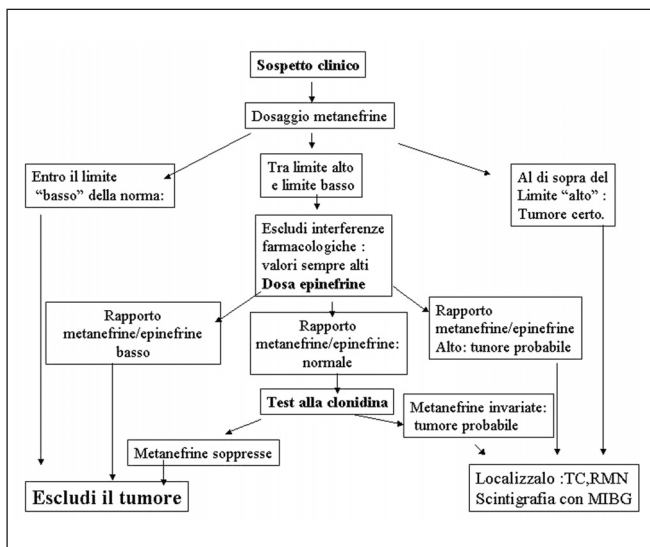


Fig. 2 - Algoritmo diagnostico per i pazienti con Feocromocitoma sporadico.

edemi polmonari. Ciò rende difficile isolare clinicamente un eventuale paziente con Feo in mezzo al gruppo dei pazienti con IRC. Inoltre, nei pazienti con IRC vi è spesso un aumento dell'attività simpatica causata da stimoli che partono dai reni malati (35, 36).

Tutto ciò, assieme ad una ridotta clearance renale delle catecolamine, comporta la presenza di valori di norepinefrina ed in misura minore di epinefrina spesso molto elevati (37). L'AVM è anch'esso aumentato di circa 15 volte nei soggetti con IRC (38) e lo stesso problema vale per la cromogranina A, altro marker biochimico recentemente proposto per la diagnosi del Feo e la cui eliminazione prevalentemente renale fa sì che i valori plasmatici nell'IRC siano particolarmente elevati e cadano facilmente nel range osservato nei soggetti con Feo (39, 40). Anche le MN coniugate sono eliminate in misura importante dal filtro renale e la loro clearance è proporzionale a quella della creatinina. Sono quindi estremamente elevate, fino a 12 volte i valori normali, nella IRC (41). Il test biochimico meno compromesso dall'IRC è il dosaggio delle MN libere la cui clearance è quasi completamente extrarenale. Anche qui non mancano tuttavia problemi: intanto anche le MN libere sono elevate nei pazienti in IRC e soprattutto in dialisi a causa dell'aumentata attività simpatica, poi a causa di sostanze non identificate, verosimilmente di natura uremica, vi sono interferenze, quando si usa l'HPLC (41). Per ovviare al primo problema è opportuno, onde evitare un crollo della specificità, elevare livelli normali di MN ben al di sopra di quelli usati nei soggetti con funzione renale normale (un limite superiore accettabile in soggetti con IRC dovrebbe essere pari a 410 pg/mL per la normetanefrina e 142 pg/mL per la metanefrina (41). Per fronteggiare il secondo problema, l'interferenza nel dosag-

gio da parte di sostanze uremiche, sarebbe opportuno effettuare il prelievo subito dopo la dialisi, con il rischio tuttavia di esporsi alla aumentata secrezione di catecolamine secondaria alla riduzione post-dialitica di pressione. Forse il problema sarà realmente risolto con l'avvento nella pratica clinica della doppia spettroscopia di massa (*tandem mass spectroscopy*) che permetterà di evitare quasi tutte le interferenze biochimiche (42).

TEST DI VERIFICA

7) La TC è un test:

- Molto sensibile ma poco specifico
- Sia molto sensibile che molto specifico
- Molto specifico ma poco sensibile
- Inutile nella ricerca del feocromocitoma
- Utile solo nella ricerca dei feocromocitomi extrasurrenali.

8) La scintigrafia con MIBG è un test:

- Molto sensibile ma poco specifico
- Utile solo nei tumori surrenali
- Abbastanza specifico ma poco sensibile
- Utile solo nelle forme maligne
- Ormai non si usa più.

9) Se i tests biochimici sono positivi, il percorso diagnostico corretto per identificare la sede (sedi) del feocromocitoma è il seguente:

- PET > Risonanza Magnetica (RMN) > TC
- TC (o RMN) > Scintigrafia con MIBG > PET
- Ecografia > TC > Risonanza magnetica
- Nessuno dei percorsi è valido
- Tutti sono ugualmente validi.

LA DIAGNOSI ANATOMICA DI FEOCROMOCITOMA

Una volta posta la diagnosi di Feo bisogna identificare la sede. Le tecniche convenzionalmente usate a questo scopo sono: la tomografia computerizzata (TC) la risonanza nucleare magnetica (RMN), la Scintigrafia con somministrazione di metaiodobenzilguanidina marcata con iodio 131 (MIBG I-131) o 123 (MIBG I-123).

La TC ha una sensibilità molto buona (93-100%) nell'identificazione dei tumori surrenali (43, 44), meno buona, intorno al 90% per le forme extrasurrenali (45). La RMN è superiore alla TC nell'identificare i Feo extrasurrenali, con una sensibilità uguale o lievemente ridotta nelle forme surrenali (46, 47). Ambedue le metodiche hanno tuttavia bassa specificità (50% circa) (45) e questo comporta un notevole problema data l'alta presenza di incidentalomi surrenali. Lo studio con ambedue le metodiche dovrebbe focalizzarsi

dapprima sull'addome e la pelvi e solo successivamente, se non vengono identificate masse sospette, si passa a studiare il torace ed il collo. Le lesioni ossee possono tuttavia sfuggire ad entrambe le tecniche (24). Nella diagnosi differenziale con gli adenomi surrenali è importante ricordare che depongono per un Feo: un *enhancement* importante dopo mdc alla TC, un segnale di alta intensità nelle immagini T2-dipendenti alla RNM, lesioni di tipo cistico o emorragico, la bilateralità della lesione. Depongono per un adenoma: immagini rotondeggianti di densità omogenea a contorni lisci, un diametro inferiore ai 4 cm, la monolateralità, un basso *contrast enhancement* alla TC, una isointensità con il fegato nelle immagini T1 e T2 dipendenti alla RNM (24).

La MIBG I-131 ha una specificità notevolmente superiore a TC e RNM (intorno al 95-100%) ma una sensibilità più bassa (75-90%). È pertanto imprudente escludere un Feo sulla base di una MIBG I-131 negativa in presenza di segni clinici e biochimici rilevanti (43, 45, 48). Dati i limiti delle tecniche sino ad ora descritte, si sta facendo strada, nella diagnosi anatomica del Feo l'uso della tomografia ad emissione di positroni (PET). La PET permette l'uso di radionuclidi a breve o brevissima emivita, emittenti positroni, e quindi consente la somministrazione di elevate quantità di tracciante radioattivo. Ciò consente una risoluzione superiore delle immagini con un breve tempo di captazione. Per esempio la PET permette di identificare una massa sospetta in pochi minuti laddove una MIBG I-131 impiega anche 2 giorni (24). Data la sua scarsa disponibilità, attualmente la PET dovrebbe essere usata solo nei casi dubbi o complessi o per la ricerca delle metastasi nei Feo maligni, o nelle forme familiari multifocali. Il radiofarmaco più efficace sembra essere la 6-(18F)fluorodopamina che costituisce un buon substrato per il trasporto intraneuronale nelle cellule cromaffini e quindi si fissa selettivamente in esse. Questo permette un rapporto tra tessuto tumorale e tessuti circostanti superiore a 100, con ottima visualizzazione del tumore (24). Altri radiofarmaci usati nella PET sono: la 11C-idrossiefedrina e il 18F-fluor-deossiglucosio.

CENNI DI TERAPIA

Una volta identificata la sede del Feo di norma esso va asportato. L'anestesia pone particolari problemi in questi pazienti che vanno pretrattati con il blocco adrenergico. Questa strategia ha consentito una importante riduzione della mortalità perioperatoria una volta molto elevata (17). Per praticare il blocco adrenergico si usano sia i β -bloccanti che gli α -bloccanti. Va evitato il β -blo-

co isolato che può dar luogo a crisi ipertensive devastanti. Alcuni Autori fanno precedere il blocco adrenergico dall'uso della α -metil-iodio-tirosina che blocca la sintesi delle catecolamine e quindi ne riduce la quantità anche nella massa tumorale, impedendo che le manipolazioni intraoperatorie ne liberino quantità massicce.

Va sempre praticata una elevata introduzione di liquidi prima dell'escissione del tumore per evitare profondi collassi dopo l'asportazione in pazienti di solito ipovolemici.

Il recente sviluppo della chirurgia laparoscopica sta divenendo una valida alternativa alla terapia tradizionale (24).

Il blocco adrenergico assieme ai calcioantagonisti può infine essere utile nel controllare la pressione arteriosa e/o le crisi ipertensive nei pazienti inoperabili.

Il Feo maligno se non operabile può essere trattato con una combinazione di ciclofosfamide, vincristina, decarbazina che provocano una regressione del tumore ed un miglioramento dei sintomi nel 50% dei soggetti. Il successo è tuttavia spesso di breve durata. Un'efficace terapia in aggiunta al trattamento chirurgico è la radioterapia con 131 I-MIBG (49). Sono in corso anche studi di associazione tra 131 I-MIBG e la chemioterapia (24).

RIASSUNTO

Il feocromocitoma (Feo) può essere sporadico o familiare/ereditario. Il Feo sporadico è un raro tumore, con una prevalenza dello 0.05% tra gli ipertesi essenziali e ancora minore nella popolazione generale, che merita tuttavia una scrupolosa ricerca quando è sospettato, poiché è potenzialmente pericoloso per la vita del paziente a causa della possibilità che rilasci in maniera incontrollata quantità molto elevate di catecolamine. Il Feo familiare presenta una prevalenza elevata in alcune famiglie ed in pazienti con rare malattie ereditarie quali la malattia di von Hippel-Lindau e la MEN II. La diagnosi biochimica del Feo si avvale del dosaggio delle catecolamine e dei loro metaboliti, in particolare le metanefrine. Queste ultime, dosabili sia nel plasma che nelle urine, sono attualmente considerate il test biochimico più attendibile. La localizzazione del tumore si avvale di tecniche quali la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica, molto sensibili ma poco specifiche, e della scintigrafia con MIBG I-131 e I-123, molto specifica ma poco sensibile. Un attento mix delle tecniche a disposizione può portare alla diagnosi anatomica nella maggioranza dei pazienti. In casi difficili o complessi sembra promettente l'uso della PET.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldstein DS. Plasma norepinephrine in essential hypertension. A study of the studies. *Hypertension* 1981; 3: 48-52.
2. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983; 5: 86-99.
3. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989; 14: 177-83.
4. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 647-55.
5. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43.
6. Laaksonen DE, Laitinen T, Schonberg J, Rissanen A, Niskanen LK. Weight loss and weight maintenance, ambulatory blood pressure and cardiac autonomic tone in obese persons with the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003; 21: 371-8.
7. O'Dea K, Esler M, Leonard P, Stockigt JR, Nestel P. Noradrenaline turnover during under- and over-eating in normal weight subjects. *Metabolism* 1982; 31: 896-9.
8. Young JB, Landsberg L. Stimulation of the sympathetic nervous system during sucrose feeding. *Nature* 1977; 269: 615-7.
9. Lucini D, DiFede G, parati G, Pagani M. Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects. *Hypertension* 2005; 46: 1201-6.
10. Flla A, Mundal HH, Eide I, Kjeldsen S, postrup M. Sympathetic activity and cardiovascular risk factors in young men in the low, normal, and high blood pressure ranges. *Hypertension* 2006; 47: 396-402.
11. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: Overall regulation. *Annu Rev Physiol* 1972; 34: 13-46.
12. Kline RL, Kelton PM, Mercer PF. Effect of renal denervation on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1978; 56: 818-22.
13. Evans RG, Malpas SC, Osborn JW, Fink GD. Neural, hormonal, and renal interactions in long-term blood pressure control. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32: 372-3.
14. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European society of hypertension consensus meeting. *J Hypertens* 2006; 24: 603-10.
15. Rozanski A, Blumenthal JA, Saab PG, Davidson KW, Kubzanski L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637-51.
16. Matthews KA, Katholi CR, McCreath H, et al. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation* 2004; 110: 74-8.
17. Manger WM, Gifford RWJr. Pheochromocytoma: a clinical overview. In: Laragh JH, Brenner BM, ed. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* 2nd edition, New York: Raven Press Ltd. 1995; 2225-44.
18. Stenstrom G, Ernest I, Tisell LE. Long term results in 64 patients operated upon for pheochromocytoma. *Acta Med Scand* 1988; 223: 345-52.
19. Manger WM, Gifford RWJr. *Clinical and experimental pheochromocytoma*. Cambridge, MA: Blackwell Science; 1966.
20. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 637-44.
21. Pacak K. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315-29.
22. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367: 375-6.
23. Stolle C, Glenn G, Zbar B, et al. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 1998; 12: 417-23.
24. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92-102.
25. Sutton M, Sheps SG, Lie JL. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 354-60.
26. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford Jr RW, Stewart BH. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. *N Engl J Med* 1979; 301: 682-6.
27. Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM, Textor SC, Gifford Jr RW, Vidt DG. Blood pressure regulation in pheochromocytoma. *Hypertension* 1982; 4: 193-9.
28. Johnson MD, Smith PG, Mills E, Schanberg SM. Paradoxical elevation of sympathetic activity during catecholamine infusion in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 227: 254-9.
29. Bravo EL, Fouad-Tarazi FM, Rossi G, et al. A reevaluation of the hemodynamics of pheochromocytoma. *Hypertension* 1990; 15 (Suppl. 2): 1128-31.
30. Grassi G, Seravalle G, Turri C, Mancia G. Sympathetic nerve traffic responses to surgical removal of pheochromocytoma. *Hypertension* 1999; 34: 461-5.
31. O'Hare MMT, Schwartz TW. Expression and precursor processing of neuropeptide Y in human pheochromocytoma and neuroblastoma tumors. *Cancer Res* 1989; 49: 7010-4.
32. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 331-49.
33. Eisenhofer G, Rundquist B, Aneman A, et al. Regional release and removal of catecholamines and extraneuronal metabolism to metanephrin. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3009-17.
34. Eisenhofer G, Lenders JWM, Linehan WM, Walther M, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma Normetanephrine and Metanephrine for Detecting Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau Disease and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *N Engl J Med* 1999; 340: 1872-9.
35. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-8.
36. Neumann J, Ligtemberg G, Klein IJ, et al. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004; 65: 1568-76.
37. Zuccalà A, Chiarini C, degli Esposti E, Santoro A, Sturani A, Zucchelli P. Plasma noradrenaline and blood pressure in uremia. *J Clin Hypertens* 1985; 2: 161-9.
38. Hoeldtke RD, Israel BC, Cavanaugh ST, Krishna GG. Effect of renal failure on plasma dihydroxyphenylglycol, 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, and vanillylmandelic acid. *Clin Chim Acta* 1989; 184: 195-6.
39. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: Progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int* 1990; 37: 955-64.
40. Tramonti G, Ferdengini M, Annichiarico C, et al.

- Relationship between renal function and blood level of chromogranin A. *Ren Fail* 2001; 23: 449-57.
41. Eisenhofer G, Huysmans F, Pacak K, McClellan MW, Sweep FCG, Lenders JW. Plasma metanephrines in renal failure *Kidney Int* 2005; 67: 668-77.
 42. Lagersted SA, O'Kane DJ, Singh RJ. Measurement of plasma free metanephrine and normetanephrine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Chem* 2004; 50: 603-11.
 43. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J Nucl Med* 1993; 34: 173-9.
 44. Quint LE, Glazer GM, Francis IR, Shapiro B, Chenevert TL. Pheochromocytoma and paraganglioma: comparison of MR imaging with CT and I-131 MIBG scintigraphy. *Radiology* 1987; 165: 89-93.
 45. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 619-24.
 46. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999; 229: 755-66.
 47. Francis IR, Korobkin M. Pheochromocytoma. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 1101-12.
 48. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15: 356-68.
 49. Lam MGEH, Lips CJM, Jager PL, et al. Repeated [131-I] metaiodobenzylguanidine therapy in two patients with malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5888-95.