

## Il ruolo dell'iperplasia midollare surrenalica nella sindrome ipertensiva da catecolamine

R. SCORZA - P. MINGAZZINI - F. FIORI - S. TOSINI

### The role of adrenal medullary hyperplasia in the etiology of hypertension by catecholamines

*Neural crest tumors such as intra and extra adrenal pheochromocytomas are commonly regarded as the etiology of arterial hypertension caused by catecholamines. On the basis of a personal observation and according to data reported by literature, Authors support the possibility of adrenal medullary hyperplasia (A.M.H.) in the pathogenesis of such hypertensive state. Pathological aspects of A.M.H. as well as diagnostic methods are reported.*

Di fronte ad un quadro clinico di iperaldosteronismo si pone il problema della diagnosi etiologica tra una condizione di iperplasia corticosurrenale e l'adenoma del corticosurrene.

Non altrettanto avviene per la sindrome da iperincrizione catecolaminica, nella quale l'etiologia è comunemente ricondotta al feocromocitoma, sia intra od extra-surrenalico. Non viene cioè in genere ammessa la possibilità che un elevato livello di catecolamine possa essere secondario ad uno stato di iperplasia della midollare surrenalica (I.M.S.).

Alla base di ciò sta forse l'affermazione che i neuroni non possano aumentare di numero (iperplasia) e pertanto così anche le cellule neurosecretorie della medulla surrenale, che non sarebbero altro che unità neuroniche

postgangliari specializzate (da Harrison, Surgery, 1979). Stanno tuttavia crescendo negli ultimi anni le osservazioni di sindromi ipertensive da catecolamine in cui si è ottenuta la guarigione clinica attraverso l'asportazione chirurgica di una ghiandola surrenale ipertrofica che ha rivelato all'esame anatomico-patologico unicamente una iperplasia della porzione midollare<sup>6 10</sup>.

Esistono le premesse sperimentali di tale entità patologica: infatti è stata prodotta in ratti un'iperplasia della midollare surrenale (I.M.S.) mediante la somministrazione di varie sostanze quali tiouracile, ormone pituitario della crescita, nicotina ed estrogeni<sup>5 8 11</sup>.

Le caratteristiche della I.M.S. sono state definite abbastanza omogeneamente nei casi riportati.

Normalmente la midollare rappresenta all'incirca il 10% di tutta la ghiandola surrenale ed il rapporto medio misurabile in sezione tra corticale e midollare è di 10 ad 1<sup>12</sup>. Nell'iperplasia vi è aumento del numero di cellule, che presentano pleiomorfismo sia a carico dei nuclei che del citoplasma ed attività mitotica. E' stata anche riferita la presenza di numerosi granuli ialini PAS-positivi intracitoplasmatici e di numerose cellule a citoplasma granuloso od estesamente vacuolato a conferma dell'attività incretorica<sup>1 2 4 10 12 14 16</sup>.

Il rapporto corticomidollare risulterebbe dunque significativamente ridotto nella IMS.

Istituto di Patologia Chirurgica II, dell'Università di Milano.



La domanda che conseguentemente si pone è se sia possibile per la midollare del surrene, come per altre ghiandole endocrine, il passaggio dal tessuto normale all'iperplasia diffusa o multinodulare, al feocromocitoma unico od a noduli multipli di feocromocitoma intrasurrenalico<sup>1</sup>. Diversi Autori hanno risposto affermativamente a tale domanda<sup>3 14</sup> anche in base all'osservazione di IMS in caso di sindrome di Sipple (MEN type II) ove tipicamente si associano il carcinoma midollare della tiroide, iperplasia delle paratiroidi e feocromocitoma. Tale patogenesi spiegherebbe inoltre le pur rare forme di feocromocitoma multiplo intrasurrenalico, delle quali abbiamo due osservazioni nella casistica del nostro Istituto<sup>9</sup>.

Il fatto che una I.M.S. possa essere alla base di un'ipertensione da catecolamine è sicuramente provato dalla guarigione clinica dopo asportazione chirurgica del surrene con midollare iperplastica<sup>6 10</sup>, ad analoghe conclusioni conduce la nostra osservazione di ricomparsa della patologia ipertensiva, con aumento dell'escrezione di acido vanilmandelico in un paziente sottoposto a surrenalectomia parziale per adenoma corticale, in cui lo esame microscopico aveva evidenziato consistente iperplasia della midollare<sup>17</sup>.

Vi sarebbe dunque l'indicazione chirurgica per l'I.M.S. come per il feocromocitoma: nel primo caso però mentre la diagnosi di malattia è del tutto analoga al feocromocitoma, la localizzazione è assai più ardua data la mancanza di modificazioni macroscopiche della ghiandola surrenale. L'esame angiografico può risultare del tutto negativo e di difficile visualizzazione la seppur descritta dilatazione venosa<sup>10</sup>.

La tomografia assiale computerizzata può altresì dimostrare anche modesti aumenti del volume ghiandolare.

Il cateterismo venoso selettivo è in grado di fornire diagnosi di lato evidenziando ipercrezione catecolaminica nel sangue refluo da un surrene.

Riteniamo, in accordo con altri Autori, che la diagnosi di malattia da catecolamine ponga l'indicazione all'intervento anche in assenza di una sicura diagnosi di sede<sup>7 13</sup>. L'esplorazione chirurgica con opportune manovre palpatorie può infatti provocare rialzi pressori rivelando la sede intrasurrenale della iperplasia o neoplasia oppure la sede extrasurrenale di un paraganglioma.

Vanno ovviamente evitate estese dissezioni che potrebbero compromettere il delicato apporto arterioso di una ghiandola surrenale che si dimostri poi normale. Potranno invece essere di aiuto biopsie od agobiopsie con esame estemporaneo su entrambi i surreni<sup>10</sup>.

Riteniamo dunque in conclusione che nello screening diagnostico e nella condotta terapeutica delle sindromi ipertensive da catecolamine vada considerata, accanto alle più note forme di feocromocitoma e paraganglioma, la possibile etiologia da iperplasia della midollare surrenalica.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bialestock D.: *Hyperplasia of the adrenal medulla in hypertension of children*. Arch. Dis. Childh. 36, 465, 1961.
2. Carney J. A., Sizemore G. W., Tye G. M.: *Bilateral adrenal medullary hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type II: the precursor of bilateral pheochromocytoma*. Mayo Clin. Proc. 50, 3, 1975.
3. De Lellis R. A., Wolfe H. J., Gagel R. F.: *Adrenal medullary hyperplasia*. Am. J. Pathol. 83, 177, 1976.
4. Drukker W., Formigne P., Schoot J. B.: *Hyperplasia of the adrenal medulla*. Br. Med. J. 1, 186, 1957.
5. Eranko O.: *Nodular hyperplasia and increase of noradrenaline content in the adrenal medulla of nicotine-treated rats*. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 36, 210, 1955.
6. Greco V., Re M., eD Maio G.: *Considerazioni su di un caso di iperplasia monolaterale della midollare del surrene con ipertensione arteriosa persistente*. Folia Endocr. 19, 2, 220, 1966.
7. Marinaccio et al.: *Il feocromocitoma*. Arch. Soc. Chir. 342, 1975.



8. Marine D., Bommanu E. J.: *Hypertrophy of the adrenal medulla of white rats in chronic thiouracil poisoning*. Am. J. Physiol. 144, 69, 1945.
9. Mingazzini P., Scorza R., Giordanengo F., Bonfante D., Botta G. C.: *I feocromocitomi multipli*. Minerva Chir., 37, 15/16, 1247, 1982.
10. Montalbano F. P., Baronopslay I. D., aBlI H.: *Hyperplasia of the adrenal medulla: a clinical entity*. Jama 182, 264, 1962.
11. Moon H. D., Simpson M. E., Li C. H., Evans H. M.: *Neoplasms in rats treated with pituitary growth hormone*. Adrenal glands. Cancer Res. 10, 364, 1950.
12. Quinan C., Berger A.: *Observations on human adrenals with special reference to the relative weight of the normal medulla*. Ann. Intern. Med. 6, 1180, 1933.
13. Ruberti U., Scorza R.: *L'ipertensione arteriosa - forme di interesse chirurgico*. Piccin Ed., Padova 1978.
14. Sherwin R. P.: *Present status of the pathology of the adrenal gland in hypertension*. Am. J. Surg. 107, 136, 1964.
15. Sotgiu G., Cussini G., Chierici F., Vancini B.: *Senile adrenal hypermedullism*. Panmin. Med. 2, 1, 1960.
16. Visser J. W., Axt R.: *Bilateral adrenal medullary hyperplasia: a clinicopathological entity*. J. Clin. Pathol. 28, 298, 1975.
17. Scorza R., Odero A., Giordanengo F.: *L'iperplasia della midollare surrenalica*. Min. Med. 69, 3785, 1978.