

IPERTENSIONE ENDOCRINA

Frequenza attuale	%
• Ipertensione essenziale	65–85%
• Ipertensione renoparenchimale	4–5%
• Ipertensione renovascolare	1–2%
• Iperaldosteronismo primitivo	2–10%
• S. di Cushing	0.2%
• Feocromocitoma	0.2%
• Varie	1%

La lezione di oggi tratta l'ipertensione endocrina in particolare l'iperaldosteronismo primario, il feocromocitoma/paraganglioma ed infine gli incidentalomi surrenalici, argomento internistico molto frequente. Dunque è importante saperli riconoscere, valutare e capire quando bisognerà studiare un pz da un punto di vista endocrinologico.

Sono tante le cause endocrine che possono dare **ipertensione secondaria**, quali Cushing, ipertiroidismi, ecc. Ovviamente quando c'è un'ipertensione che ha caratteristiche di secondarietà, non necessariamente endocrine, dobbiamo pensare anche all'**ipertiroidismo**, all'**iper cortisolismo**, all'**iperaldosteronismo** ed ad un **eccesso di catecolamine** (feocromocitomi/paragangliomi).

L'ipertensione endocrina è un'ipertensione la cui eziologia/patogenesi è fondamentalmente esclusivamente sostenuta da una **patologia endocrina**; quindi, se noi diagnostichiamo e trattiamo quella causa, riusciamo a ben controllare l'ipertensione del pz e in alcuni casi a permetterne la guarigione.

La maggioranza delle ipertensioni sono essenziali, ma esiste tutta una serie di ipertensioni secondarie a cui bisogna pensare, fra cui **l'iperaldosteronismo**.

Quali pazienti ipertesi sottoporre a screening?

- **Ipertensione + Ipokaliemia** (spontanea o indotta da basse dosi di diuretico)
- **Ipertensione Grado 3 di Prima Diagnosi** ($>180/110$ mmHg)
- **Ipertensione Resistente** (ipertensione non controllata con 3 farmaci a piena dose)
- **Incidentaloma surrenalico** (solo se ci sono **indicazioni radiologiche**)

➡ Questi criteri identificano i pazienti in cui è necessario escludere un'ipertensione secondaria, in particolare iperaldosteronismo primitivo.

Bisogna pensare ad un'ipertensione secondaria quando vi sono le seguenti caratteristiche:

- **Ipertensione resistente** alla terapia convenzionale costituita dai 3 farmaci in su (beta-bloccanti, ace inibitori, diuretici, sartani, alfa-litici);
- **Ipertensione severa di Grado 3**, quindi pressioni molto alte;
- **Giovane età di esordio**, magari con anche già una **complicanza d'organo** che non dovrebbe ancora esserci, come una cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa, dilatazione dell'aorta ascendente (qualunque evento cardiovascolare);
- *Ipertensione con andamento ricorrente (suggerito dall'aula), la prof spiega che questo potrebbe farci sospettare un feocromocitoma, anche se purtroppo non sempre la clinica è così chiara, perché potrebbero anche esserci ipertensioni stabili o crisi ipotensive;*

In realtà anche l'incidentaloma surrenalico, con determinate caratteristiche morfologiche, richiede uno studio ormonale, fra cui l'esclusione del Cushing, dell'iperaldostenoismo e del feocromocitoma, anche se non c'è ipertensione.

IPERALDOSTERONISMO

Definizione

Sindrome clinica con alterazioni biomorali dovuta a livelli elevati di aldosterone per:

1. Iperproduzione autonoma
(iperaldosteronismo primitivo)
2. Stimolazione da parte del sistema renina-angiotensina
(iperaldosteronismi secondari)
 - Con ipertensione arteriosa
 - Senza ipertensione arteriosa

Esistono vari tipi di **iperaldosteronismo** (condizione di aumento dell'aldosterone):

- **Primitivo**, di pertinenza endocrinologia;
- **Secondario**, *non richiesto per l'esame, in quanto non di pertinenza endocrinologica. Esistono forme con o senza ipertensione arteriosa.*

- **Iperaldosteronismo primitivo:**
la causa di ipersecrezione risiede nel surrene.

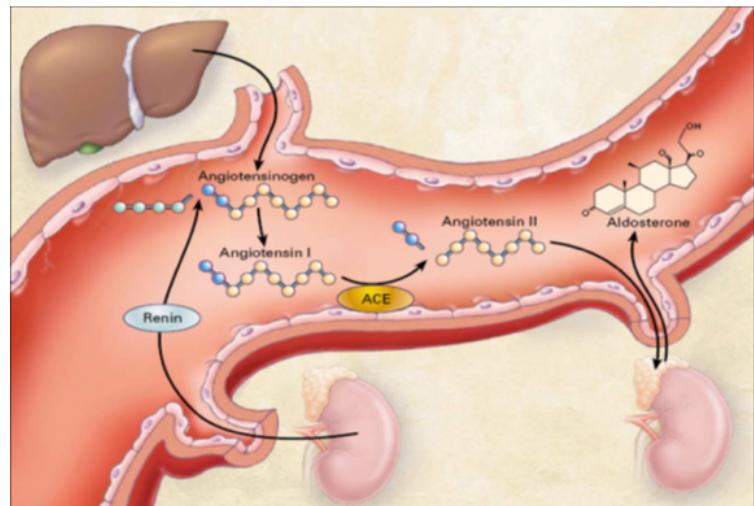
\uparrow Aldo \rightarrow \uparrow Na⁺ \rightarrow \uparrow Vol \rightarrow \downarrow Renina

- **Iperaldosteronismo secondario:**
la causa di ipersecrezione è extrasurrenalica,
in risposta all'attivazione del sistema renina-angiotensina.

\downarrow Vol \rightarrow \uparrow Renina \rightarrow \uparrow Aldo \rightarrow \uparrow Na⁺

Nell'iperaldosteronismo primitivo c'è una secrezione autonoma di varia natura dell'aldosterone per un motivo surrenalico.

L'aldosterone viene primitivamente ipersecreto, questo ha un effetto di **riassorbimento renale di sodio ed escrezione di potassio**;
con l'aumento del sodio c'è un **aumento del volume plasmatico** e di conseguenza c'è una **riduzione della secrezione di renina**.

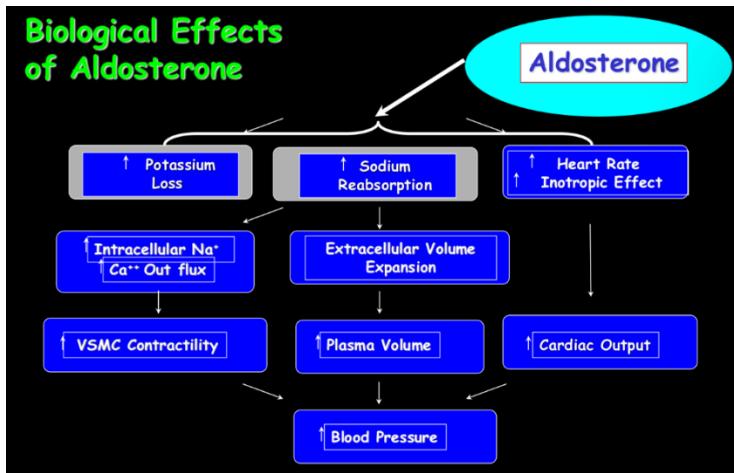


Questa condizione è l'opposto di quello che accade nell'iperaldosteronismo secondario e questo aiuta a fare diagnosi differenziale.

Nell'iperaldosteronismo **primitivo** si trova **aumento dell'aldosterone con riduzione della renina**, mentre nel **secondario** c'è un **aumento dell'aldosterone e aumento della renina**.

Quindi nella diagnosi dell'iperaldosteronismo non va mai dosato solo l'aldosterone, ci serve sempre anche il dosaggio della renina per fare diagnosi differenziale.

In particolare, la differenza fra aldosterone e renina si osserva in **ortostatismo**, dove troviamo le variazioni di concentrazioni ancora più accentuate (aumento maggiore di aldosterone e riduzione maggiore di renina nell'iperaldosteronismo primitivo).



L'esame di primo livello in caso di sospetto di **iperaldosteronismo primitivo** è un **dosaggio ematico contestuale di aldosterone e renina dopo 2h di ortostatismo**, il rapporto (*nds fra aldosterone e renina*) deve essere **>1.2**.

Ripete non va bene dosare singolarmente aldosterone o renina, bisogna dosarli contemporaneamente e fare un rapporto. Riporto la slide sugli effetti dell'aldosterone per completezza

Classificazione delle sindromi da eccesso di mineralcorticoidi -I	
Iperaldosteronismo primitivo:	adenoma monolaterale (Sindrome di Conn) iperplasia bilaterale (micro- o macronodulare) idiopatica iperplasia bilaterale sensibile ai glucocorticoidi iperplasia monolaterale carcinoma
Iperaldosteronismo secondario:	ipertensione nefroscopica ipertensione maligna ipertensione da estrogeni reninoma
Senza ipertensione arteriosa:	scompenso di circolo sindrome nefrosica cirrosi epatica antidiuretico-dispersanti diuretica venata abuso di diuretici o losassivi occlusione tubulare distale (tipo II) Sindrome di Bartter diuretici dell'aniso/iazidici

EZIOLOGIA

Le cause di iperaldosteronismo primitivo sono:

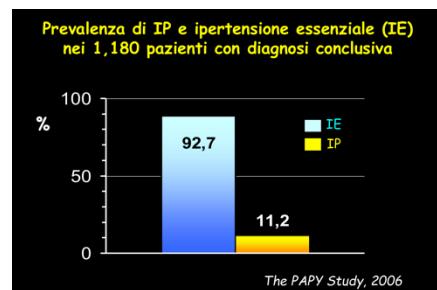
- **Adenoma corticale singolo (monolaterale);**
- **Iperplasia surrenalica**, che può essere:
 - senza noduli visibili (**micronodulare**);
 - Con nodularità visibili all'imaging (**macronodulare**);
- **Iperplasia monolaterale;**
- **Carcinomi** che producono aldosterone/mineralcorticoidi;
- **Forme rarissime di migrazione della zona mineralcorticoide**, che diventa **sensibile all'ACTH**, quindi un iperaldosteronismo che risponde all'ACTH (*materia ultra-specialistica che non chiede all'esame*).

Nell'**iperaldosteronismo** avviene tutto nel **surrene**, a differenza del **feocromocitoma/paraganglioma**, dove lesione che producono le **catecolamine** possono trovarsi anche in **sede extra-surrenalica**.

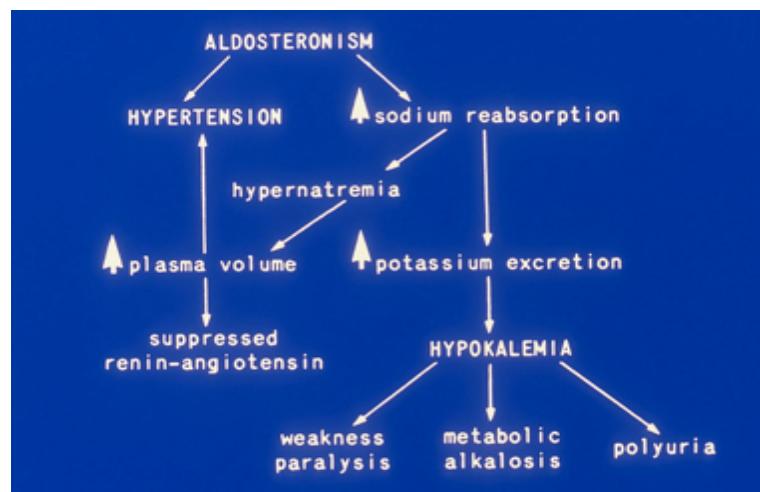
Una cosa che aiuta nell'iperaldosteronismo primario è che si può **vedere radiologicamente**. Prima c'è il sospetto diagnostico con forme di ipertensione arteriosa secondaria, poi si fa un imaging del surrene e si vede la lesione. Si può poi fare un **cateterismo delle vene surrenaliche** nel caso dell'iperplasia bilaterale, per lateralizzare la secrezione, perché la terapia d'elezione in queste forme è chirurgica, qualora ci siano i presupposti. Se ho un surrene bilateralemente ingrandito, senza nodularità particolari, per capire se la secrezione è mono o bilaterale, posso fare il cateterismo delle vene surrenali e dosare l'aldosterone per **capire quale** dei due surreni stia facendo la **secrezione autonoma**.

IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO

È una causa di ipertensione secondaria più frequente di quanto si pensasse. In passato si considerava una patologia rara, perché non erano tracciati molti casi, ma iniziando a studiare bene le popolazioni, si è visto che molte ipertensioni etichettate come essenziali ergo idiopatiche, in particolare l'11% circa, in realtà risultavano essere **ipertensioni secondarie da iperaldosteronismo primario**.



C'è un parametro che ci aiuta nel sospetto diagnostico di ipertensione dovuta ad iperaldosteronismo primario, ovvero l'**ipokaliemia**. I pz ipertesi che presentano ipokaliemia devono essere sempre studiati per escludere una forma di iperaldosteronismo primario.



L'iperaldosteronismo primario non dà molti sintomi specifici, eccetto l'**ipopotassiemia**. Gli altri sintomi sono **aspecifici** e si possono ritrovare in molte altre patologie, considerando anche il fatto che tipicamente i pz ipertesi hanno una certa **età** e varie **comorbidità**.

Quindi a parte i criteri dell'ipertensione e l'ipopotassiemia, gli altri sintomi sono aspecifici e presenti in tutti i pz che presentano un'ipertensione mal controllata.

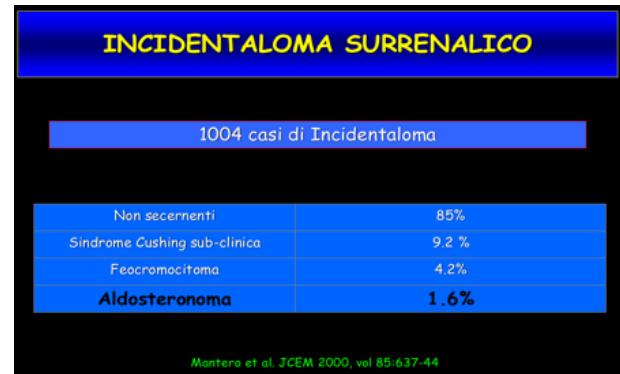
Quali pazienti ipertesi sottoporre a screening?

- Ipertensione + Ipokaliemia (spontanea o indotta da basse dosi di diuretico)
- Ipertensione Grado 3 di Prima Diagnosi ($>180/110$)
- Ipertensione Resistente (ipert con 3 farmaci a piena dose)
- Incidentaloma surrenalico (SOLO se indicazioni radiologiche)

La prof ripete i criteri della slide iniziale sul quando studiare un pz per iperaldosteronismo se iperteso, rimetto la slide che la prof legge

Negli **incidentalomi surrenalici** ci può essere:

- **Iperaldosteronismo primario;**
- **Feocromocitoma;**
- **Cushing;**
- La maggioranza (85%) sono **non secernenti.**



*La prof chiede come mai sia importante ricondurre un'ipertensione all'iperaldosteronismo primitivo e le rispondono dall'aula che l'ipopotassiemia è una condizione molto grave, che mette a rischio la vita del pz, la prof concorda, ma vuole sapere da un punto di vista di problema ipertensivo cardiovascolare e le rispondono che se viene non riconosciuta ed etichettata come ipertensione essenziale e trattata come tale nel lungo termine può dare tutta quella serie di complicanze cardiovascolari fatali. In realtà dice che il **motivo principale** è il trattamento diverso, perché per questo tipo di ipertensione si usano gli **antialdosteronici**, in particolare il **canreonato di potassio, eplerenone e lo spironolattone**, che però ha anche azione anti-androgenica.*

Clinica

Segni/sintomi	%
Ipertensione arteriosa	100
Ridotto rapporto Na/K urinari	100
Ipokaliemia	85
Alcalosi metabolica	85
Proteinuria lieve	85
Astenia	80
Poliuria con nicturia	80
Stiticchezza	50
Cefalea	50
Disturbi visivi	20
Tetania latente	20
Parestesie alle estremità	20
Dolori o crampi muscolari	20
Paralisi transitorie	<10
Disturbi psichici	<10

TERAPIA

La diagnosi in caso di iperaldosteronismo primario porta alla terapia d'elezione, che è quella **chirurgica di rimozione della lesione surrenalica**, come ad esempio nell'adenoma surrenalico che secerne mineralcorticoidi, in particolare aldosterone.

Esistono però pz che per vari motivi non possono operarsi ed esistono forme di iperplasia bilaterale, dove entrambi i surreni secernono ed anche in questo caso la terapia chirurgica è inattuabile, perché si curerebbe l'iperaldosteronismo, ma si causerebbe l'insufficienza surrenalica. In questi casi si usano gli **antimineralcorticoidi**, quali **canreonato di potassio**, che hanno un'ottima risposta in questi pz in quanto sono la terapia d'elezione (*nds specifica per la problematica del pz: in questo caso l'ipersecrezione di aldosterone, mentre le terapie generiche per l'ipertensione essenziale sarebbero volte a ridurre il volume circolante o vasodilatate per ridurre la pressione arteriosa*).

DIAGNOSI

Se c'è un sospetto di ipertensione secondaria da iperaldosteronismo primitivo, l'attività mineralcorticoide si studia come esame di primo livello/test di screening **dosando l'aldosterone e la renina dopo 2h di ortostatismo**, che include anche la posizione seduta a busto eretto. In questa maniera si vede maggiormente la differenza fra i livelli aumentati di aldosterone e i livelli ridotti di renina e il cut-off usato per confermare il sospetto diagnostico è **>1,2**.

SOSPETTO DIAGNOSTICO - Screening
TEST POSITIVO
ARR = aldosterone pl./PRA maggiore 1.2
Posizione preferibile del paziente: ortostatica
STOP diuretici, ACE inibitori, Antialdosteronici, sartanici, betablock

Il secondo test, per avere la conferma della diagnosi può essere:

- **Test al carico salino** (pericoloso per il pz);
- **Test al captopril** (più sicuro per il pz).

Prima di eseguire il test di screening primario, ovvero il dosaggio dell'aldosterone e renina in ortostatismo, devo ricordarmi di **cambiare i farmaci antipertensivi** per non ottenere risultati alterati da questi.

Se un pz arriva con un'ipertensione, probabilmente sarà già in terapia antipertensiva e quasi tutti i farmaci interferiscono con i risultati del test.

Alcuni agiscono sul sistema **renina angiotensina aldosterone**, quindi determinano dei **falsi negativi** (**antialdosteronici, diuretici, ace-inibitori, sartani**), mentre i **beta bloccanti** possono dare dei **falsi positivi** (*nds riducono la secrezione di renina*).

Gli unici farmaci che posso dare al pz, perché non interferiscono col test e devono essere dati al pz per le **tre settimane precedenti al test** sono i **calcioantagonisti, alfa bloccanti, vasodilatatori**.

Teoricamente ciò è semplicissimo, ma se arriva un pz che magari ha già avuto eventi cardiovascolari, che ha un'ipertensione severa, che riesce a controllare solo dopo l'aggiunta degli antialdosteronici, non è così semplice fare **3 settimane di washout** esponendolo ad un rischio di crisi ipertensive.

Rapporto aldosterone /PRA Possibili interferenze	
Dieta	
- Iposodica	<i>probabili falsi negativi</i>
- eccesso di sale	<i>possibili falsi positivi</i>
Farmaci	
- β-bloccanti	<i>possibili falsi positivi</i>
- calcioantagonisti	<i>possibili falsi negativi</i>
- ACE-inibitori	<i>falsi negativi (improbabili)</i>
- sartanici	<i>possibili falsi negativi</i>
- antialdosteronici	<i>probabili falsi negativi</i>
- diuretici	<i>possibili falsi negativi</i>
- α bloccanti	<i>non effetti</i>
- vasodilatatori	<i>non effetti</i>

Nella pratica clinica se arriva un giovane ancora non sottoposto a terapia antipertensiva, del quale sospettiamo che abbia un'iperaldosteronismo primitivo collegato all'ipertensione, magari perché ha ipopotassiemia o un esordio ipertensivo molto severo, è sempre meglio fare uno studio prima di iniziare la terapia antipertensiva, perché dopo le cose si complicano.

La prof ripete che è importante ricordare che gli unici farmaci che non interferiscono col test di dosaggio dell'aldosterone e renina dopo 2h di ortostatismo sono i calcioantagonisti e in particolare gli alfa bloccanti, che sono gli stessi farmaci che non hanno controindicazioni nemmeno nello studio dell'asse catecolaminagico, quindi nello studio del feocromocitoma/paraganglioma.

Quindi lo screening si fa con il dosaggio dell'aldosterone e renina in ortostatismo, mentre la conferma diagnostica richiede dei test di secondo livello fatti dall'endocrinologo.

Ripete: il primo test andrebbe fatto a tutti se c'è il sospetto diagnostico, in caso di rapporto positivo (nds aldosterone/renina >1,2) si invia il pz dall'endocrinologo per fare i test di secondo livello

ITER DIAGNOSTICO - Conferma I

SOPPRIME O NON SOPPRIME: TO BE OR NOT TO BE?

• TEST AL CARICO SALINO

NaCl 0.9% 2 litri in 4 ore e.v.

Aldosterone > 5 ng/dl = IP confermato
inf a 5 = IP escluso

ITER DIAGNOSTICO - Conferma

Test al Captopril (ACE-inibitore): Captopril 25-50mg

Aldosterone > 5 ng/dl alla 2° ora = IP confermato

I test di secondo livello sono due:

- il **test al carico salino**: si somministra un carico salino (*nds 2L di salina*) e dopo 4h il soggetto normale ha una riduzione dell'aldosterone plasmatico, mentre il pz con iperaldosteronismo primario mantiene un aldosterone elevato al di sopra del Cut-off (*nds >5ng/dl*);
 - il **test al Captopril**: si tratta di un **ace-inibitore**. Si somministra il Captopril (*nds 25-50mg*), si dosa l'aldosterone alla seconda ora e si osserva il cut-off (*nds >5ng/dl*)

Questi test vanno fatti in un ambiente protetto, perché possono portare a delle **crisi ipotensive**, quindi è necessario una determinata cautela, mentre il dosaggio di aldosterone/renina tenendo il pz 2h seduto è un esame che si richiede routinariamente nei pz ricoverati, perché non ha particolari controindicazioni.

Il trattamento può diventare complesso in caso si tratti di una **patologia bilaterale e bisecernente**. Se si tratta di una **patologia unilaterale**, che sia un adenoma, un'iperplasia monolaterale, si fa la **surrenectomia**, togliendo chirurgicamente il surrene che ipersecerne aldosterone. Di solito è un intervento in **via laparoscopica**, quindi veloce e con poche complicanze. Se l'iperaldosteronismo è dovuto a **secrezione bilaterale** non si può procedere con surrenectomia bilaterale, ma si fa una terapia medica con **farmaci antialdosteronici**.

Può essere difficile capire se l'aldosterone sia secreto da un solo surrene o entrambi, pertanto è necessario, in generale quando si parla di patologia surrenalica, una **radiologia di altissimo livello**, perché con una TC ad alta risoluzione o risonanzaabbiamo già un'ottima prima valutazione. Il radiologo può dire subito se è un adenoma/iperplasia monolaterale o bilaterale. Quando la diagnosi è di iperplasia bilaterale possiamo o non fare nulla o se ci sono indicazioni chirurgiche, come nel caso di un pz particolarmente giovane o di una non responsività alla terapia antialdosteronica, fare il **cateterismo delle vene surrenali**.



Il **cateterismo delle vene surrenali** consiste in una procedura radiologica nel quale il radiologo interventista, coadiuvato dall'endocrinologo, incanala la vena cava inferiore per raggiungere le vene surrenali, che vengono poi incanulate e si fa un prelievo ematico.

Per capire se siamo nella vena surrenale si valuta il cortisolo, attraverso il **gradiente di concentrazione** fra la **vena surrenale** e la **vena cava**:

CATETERISMO VENOSO SURRENALICO	
CRITERI DI SUCCESSO DELL'INCANNULAZIONE	
<i>Cortisolo V. Surrenalica/Cortisolo V. Cava</i>	>2
Blumenfeld JD Ann Int Med, 1994	
CRITERI DI LATERALIZZAZIONE	
<i>Aldo/Cortisolo V. Surrenalica</i>	>5
<i>Aldo/Cortisolo V. Surr. controlaterale</i>	
Young JF Jr , 1994	

se il **rapporto** è **>2**, siamo nel surrene e siamo sicuri si tratti veramente della **vena surrenale**.

Faccio poi una misurazione dell'aldosterone e del cortisolo delle due vene surrenali e faccio il **rapporto fra questi due indicatori**: se risulta **>5**, dà indicazione della **lateralizzazione dell'iperescrezione**.

Si opera quindi un pz, nei casi bilaterali dubbi, solo dopo indicazione chiara di lateralizzazione post-cateterizzazione, mentre se non ho dati chiari non posso operare il pz.

FEOCROMOCITOMA / PARAGANGLIOMA

È importante sapere che queste due patologie condividono la stessa eziopatogenesi, ma la differenza sta nel fatto che il **feocromocitoma** è una **lesione surrenalica secerente catecolamine**, ma le stesse **catecolamine** possono essere **secrete anche da formazioni dei gangli in altre zone**.

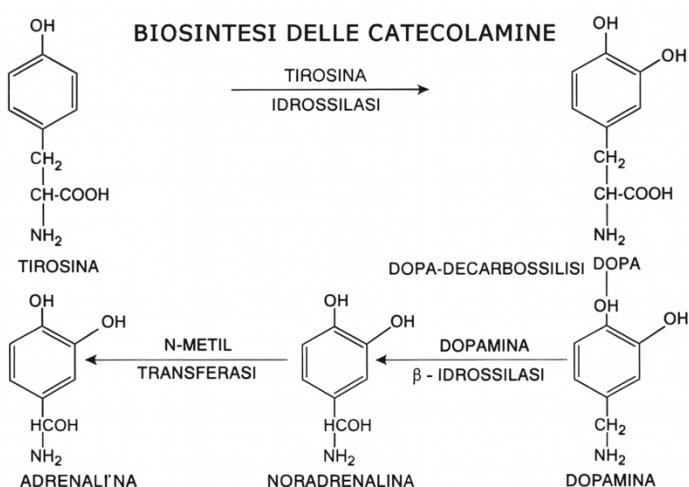
I gangli che più frequentemente possono secerne catecolamine e quindi dare una sintomatologia analoga a quella del feocromocitoma sono quelli di:

- **Addome**
- **Torace**
- **Zona peri prostatica/peri vescicale**

Raramente quelli della **zona testa-collo** secermono catecolamine (*un tempo si diceva che fossero assolutamente non secerenti*).

Non sempre la secrezione di queste catecolamine si riflette nella sintomatologia tipica adrenergica che si ha in caso di feocromocitoma/paraganglioma, compresa l'**ipertensione con picchi** accompagnati da **sintomatologia adrenergica** quale: **flashing, sudorazione, agitazione, cefalea**.

La prof anticipa che dopo tratterà un caso di un feocromocitoma con clinica silente.



Questa slide mostra la via di sintesi delle catecolamine: le catecolamine attive sono **l'adrenalina, la noradrenalina e la dopamina**.

Vedremo che per studiare questo sistema non si dosano le catecolamine, ma i cataboliti, in particolare le **metanefrine** e le **normetanefrine** sia **plasmatiche** che **urinarie**, perché sono più stabili, hanno un'emivita più lunga ed hanno un'attendibilità diagnostica più elevata.

FEOCROMOCITOMA

- 90% localizzazione surrenalica
- 10% localizzazione extrasurrenalica (paragangliomi)
- 90% forme benigne
- 10% forme maligne

Il **feocromocitoma** è la lesione secernente catecolamine a **localizzazione surrenalica** e rappresenta la maggioranza dei casi, ma esistono anche tutta una serie di **localizzazioni extra surrenaliche (paragangliomi)**.

Fortunatamente la stragrande maggioranza (*nds 90%*) dei feocromocitomi/paragangliomi sono benigni, ma ne esistono anche di maligni. I feocromocitomi generalmente sono monolaterali, ma esistono anche quelli bilaterali.

Di solito le forme **maligne e bilaterali** si vedono soprattutto nelle **sindromi genetiche** quali:

FEOCROMOCITOMA

FORME FAMILIARI

MEN 2A, 2B

(mutaz. protooncogene Ret)

M. Von Hippel Lindau

(mutaz. gene oncosoppressore VHL)

M. Von Recklinghausen

(mutaz. gene NF 1)

Paragangliomi collo/testa

(mutaz. geni subunità B, D o C della succinato deidrogenasi ubiquinone mitocondriale)

- MEN 2A/B;
- Sindrome di Von Hippel Lindau;
- Malattia di Von Recklinghausen.

C'è tutta una serie di malattie geneticamente determinate dove è più facile, ma comunque raro, avere feocromocitoma maligno e bilaterale.

CLINICA

IPERTENSIONE (sintomo più frequente): stabile, oscillante o tipicamente in forma parossistica (crisi ipertensiva). Non infrequente anche il riscontro di ipotensione ortostatica

Durante le **crisi** possono associarsi altre manifestazioni:

PALPITAZIONI, CEFALEA, SUDORAZIONE, nausea, diarrea/costipazione, dispnea, spossatezza, febbre, vertigini, tremori, dolore addominale, dolore toracico, ansia

Segni metabolici (in caso di ipersecrezione di A): IGT, DM

ASINTOMATICO

N.B. Le complicanze ipertensive (cardiache, cerebrali e renali) costituiscono la causa più frequente di **morte**

L'**ipertensione** è il sintomo più frequente e può a volte anche essere assente. Il pz può avere manifestazioni adrenergiche, senza avere ipertensione, perché potrebbe trattarsi di un'ipertensione lieve o che si manifesta come un'alterazione del normale bioritmo della pressione arteriosa. Fisiologicamente la notte si verifica il **dipping notturno**, ovvero una diminuzione della pressione arteriosa (*nde che serve a ridurre lo stress sull'apparato cardiocircolatorio*) e alcune forme di feocromocitoma e in generale di ipertensione secondaria si manifestano come un'assenza del dipping notturno, ovvero il pz rimane con **pressione costante sia di giorno che di notte** che non scende.

L'ipertensione del feocromocitoma può presentarsi tipicamente come **crisi ipertensiva**, tuttavia anche se è assente quest'ultima, il feocromocitoma può essere associato a varie forme di **ipertensione secondaria**. In alcuni casi il pz può avere una **lieve ipertensione** e una più importante **ipotensione ortostatica**, quindi ci possono essere o meno una o più manifestazioni adrenergiche.

In caso di ipersecrezione prevalente di adrenalina, si possono avere alterazioni metaboliche, quali ridotta **tolleranza glucidica e diabete**; questo è un parametro aggiuntivo che può servire per orientarsi.

Possono essere **asintomatici** e quindi arrivare al clinico come un classico **incidentaloma surrenalico**.

Feocromocitoma: una diagnosi difficile

Una alta percentuale di feocromocitomi (30–50%) non viene diagnosticata correttamente in vita

Un alto numero di feocromocitomi costituisce reperto autoptico inaspettato

Se c'è l'incidentaloma surrenalico, con determinate caratteristiche radiologiche, anche se non c'è l'ipertensione, va comunque studiato per la secrezione adrenergica, ipotizzando che possa trattarsi di un feocromocitoma.

Il feocromocitoma se non diagnosticato, rimosso o trattato coi farmaci appropriati (*anche se la terapia d'elezione è quella chirurgica*) porta a **morte**. La maggior parte dei riscontri di feocromocitomi/paragangliomi secernenti sono **autoptici** per morti legate ad **eventi cardiovascolari**.

SOSPETTO CLINICO → CONFERMA BIOCHIMICA:

Plasma

- catecolamine (*utili durante crisi ipertensiva*)
- metanefrina/normetanefrina (*derivano dall'azione delle COMT (Catecol-O-metiltransferasi) sulle CA; rappresentano i markers più sensibili*)

Urine

- catecolamine
- metanefrina/normetanefrina (*markers molto sensibili*)
- **VMA** (*deriva dall'azione delle MAO e poi delle COMT sulle CA; non molto sensibile, i valori possono essere normali in tumori di piccole dimensioni*)

COME SI STUDIA LA SECREZIONE CATECOLAMINERGICA

La secrezione catecolaminergica si studia col dosaggio dei cataboliti: **metanefrina** e **normetanefrina plasmatici o urinari**, meglio entrambi per un'indagine più completa.

Oggi la metanefrina e normetanefrina plasmatica si dosano con la **spettrometria di massa** accoppiata a **cromatografia liquida**, metodica estremamente sensibile e specifica, mentre a livello urinario si dosano nelle **urine delle 24h**, che vanno **acidificate** per **stabilizzare** ulteriormente **i due cataboliti**. Dunque il pz via via che raccoglie le urine, aggiunge l'acido per stabilizzare metanefrina e normetanefrina.

La metanefrina e le normetanefrine plasmatiche e urinarie hanno rispetto a tutte le altre metodiche **maggior sensibilità e specificità**; pertanto, sono **l'esame di elezione**

Quali accortezze bisogna avere prima del dosaggio?

Bisogna far evitare al paziente nei 7 giorni precedenti, o meglio ancora nei 10 giorni precedenti al dosaggio, gli **alimenti che scatenano il sistema adrenergico** elencati nell'immagine.

Questi alimenti sono da ricordare in quanto se decidiamo di studiare un paziente per questo sistema e non gli facciamo eliminare questi alimenti, i quali sono tra l'altro di uso quotidiano, rischiamo di avere dei **falsi positivi**.

Tra gli alimenti in questione troviamo: **thè, caffè, Coca-Cola, vino e altri alcolici, cacao, cioccolato, banane, vaniglia, noci, nocciola e in generale la frutta secca, succhi di frutta, melanzane, pomodori, avocado, agrumi e prugne**; tutti questi alimenti sono grossi stimolatori dell'attività adrenergica, quindi il paziente deve assolutamente evitarli nei 7/10 giorni precedenti al test.

Oltre a questi alimenti, bisogna evitare l'utilizzo di alcuni **farmaci**, come la **tachipirina**, stimolatore importante dell'attività adrenergica; quindi, in caso di febbre è opportuno utilizzare i FANS.

Altri farmaci da eliminare sono i **beta-bloccanti**, perché sono i più interferenti con il sistema adrenergico; tutti gli altri **ipertensivi** possono **non** essere **sospesi** per il dosaggio delle metanefrine e normetanefrine **PLASMATICHE**, perché queste non ne risentono. Invece, per il dosaggio delle metanefrine e normetanefrine **URINARIE** bisogna sospendere anche gli **ACE-inibitori, i sartani e i diuretici**: è indicato nei 7/10 giorni precedenti al dosaggio **utilizzare alfa-litici e calcio antagonisti**.

PRINCIPALI FATTORI INTERFERENTI CON IL DOSAGGIO METANEFRINE PLASMATICHE/URINARIE

ALIMENTI, BEVANDE E FARMACI DA EVITARE NEI 10 gg PRECEDENTI:

- **THE, CAFFÈ, COCA-COLA, VINO E ALCOLICI**
- **CACAO E CIOCCOLATO, BANANE, VANIGLIA, NOCI/NOCCIOLE E FRUTTA SECCA, SUCCHI FRUTTA, MELANZANE, POMODORI, AVOCADO, AGRUMI, PRUGNE**
- **TACHIPIRINA, BETA-BLOCCANTI**

DUEO LOCALIZATION

Office on the web Frame

CT scanning

MRI scanning

I-131-MIBG (Metaiodobenzilguanidina) scintigraphy

PET scan con 6-[¹⁸F]-fluorodopa

Venous sampling

Si aprono diversi scenari: nel caso di **pz con almeno un valore tra metanefrine e normetanefrine aumentato**, faccio l'**imaging**.

Il primo imaging da fare è uno studio surrenalico con **TC o RMN**, perché la maggior parte delle lesioni secernenti catecolammine sono i feocromocitomi.

Se quest'immagine risulta **negativa** bisogna proseguire con **l'imaging sistematico**: il più utilizzato oggi è la **PET con la fluorodopa** come tracciante, che viene captato selettivamente dalle lesioni secernenti catecolammime. Questa PET si utilizza anche nei pazienti con un forte sospetto di ipersecrezione catecolaminergica ove non sia possibile sospendere farmaci come i beta-bloccanti o altri antipertensivi (*tenendo a mente che si tratta di un tracciante estremamente costoso che viene ordinato ad hoc per il paziente, fatta la richiesta e nel giro di qualche settimana viene fatta la PET*).

La PET ha **un'altissima attendibilità diagnostica** che però non trova indicazione come prima linea, perché in caso di **laboratorio positivo e imaging surrenalica positiva**, non c'è bisogno di fare la PET con fluorodopa; invece, la PET risulta **necessaria** nel caso di **sospetto paraganglioma extrasurrenalico** dopo un'**immagine surrenalica negativa** oppure nei **pazienti che non sono studiabili per la secrezione catecolaminergica**, perché assumono **farmaci non suspendibili**.

Tra i possibili esami diagnostici di imaging esiste anche **la scintigrafia con MIBG**, la quale attualmente, almeno al Sant'Orsola, è stata superata dalla PET, che è estremamente **più sensibile e specifica**.

DIAGNOSI DI LOCALIZZAZIONE DEL FEOCROMOCITOMA CON TECNICHE DI IMAGING

Office on the web Frame

Nei pazienti con test biochimici positivi per feocromocitoma è necessario procedere alla localizzazione del tumore prima della chirurgia

La TC ha una sensibilità tra il 93 ed il 100 % nell'individuare un feocromocitoma surrenalico; la sensibilità decresce al 90 % per il feocromocitoma extrasurrenalico

La RMN ha sensibilità uguale alla TAC nell'individuare un feocromocitoma surrenalico. È lievemente superiore nel diagnosticare l'extrasurrenalico

Sia TC che RMN hanno una limitata specificità

La scintigrafia con Metaiodobenzilguanidina (**MIBG**) è più specifica (98 - 100 %) e particolarmente utile nel diagnosticare i tumori extrasurrenalici e le metastasi; è meno sensibile risultando falsamente negativa nel 10% circa dei casi

La PETcon 6-[¹⁸F]-fluorodopa è più sensibile della scintigrafia con **MIBG**.

TERAPIA MEDICA

(*preparazione alla chirurgia*):

La preparazione medica all'intervento chirurgico è molto importante allo scopo di evitare:

- crisi ipertensive prima della rimozione del tumore
- crisi ipotensive dopo legatura dei vasi del feo (*legate alla riduzione del volume circolante e alla down regulation recettoriale*)

Farmaci utilizzati:

- **α -bloccanti** (*preferibilmente al selettivi, dato il minor rischio di comparsa di tachicardia*); in presenza di tachicardia si può eventualmente associare un **β -bloccante**. Lo scopo è raggiungere uno stato di normotensione nelle 24 ore.

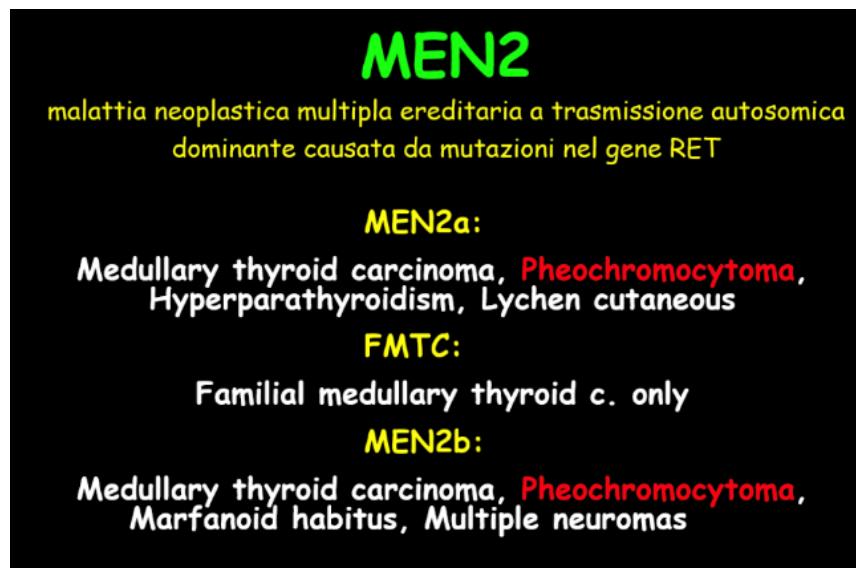
N.B. “MAI” somministrare un **β -bloccante** prima che il paziente sia stato adeguatamente **α -bloccato** per il rischio di gravi crisi ipertensive (*infatti un blocco dei beta-vasodilatanti, non controbilanciato dal blocco degli alfa-vasocostrittori può aggravare la crisi ipertensiva*)

TERAPIA

Il feocromocitoma/paraganglioma va **trattato chirurgicamente**; i farmaci indicati per il controllo della crisi ipertensiva nel paziente in attesa dell'intervento chirurgico e/o anche in preparazione all'intervento chirurgico sono gli **alfa-bloccanti**, preferibilmente **alfa-1-selettivi**, seguiti eventualmente dall'**associazione con beta-bloccanti**.

Non dobbiamo **mai trattare un paziente con un feocromocitoma con il solo beta-bloccante** perché rischiamo di scatenare la **crisi ipertensiva**: bisogna somministrare prima l'alfa-bloccante e in un secondo momento il beta-bloccante (*questa è una cosa che gli anestesisti conoscono molto bene*).

Feocromocitomi nel contesto delle forme geneticamente determinate



- Nella **MEN 2A** il feocromocitoma si associa al **carcinoma midollare della tiroide** e all'**iperparatiroidismo**;
- Nella **MEN 2B** il feocromocitoma si associa al **carcinoma midollare**, ai **neurinomi cutanei e mucosi** e ad un **habitus marfanoide**, tipico di questi pazienti.

Poi abbiamo la **Von Hippel Lindau**, malattia autosomica **dominante**, che si caratterizza per una serie di neoplasie multiple legate **alla mutazione del gene VHL** (“*ci sono varie tipologie, ma voi non dovete saperle*”).

Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1)

sindrome neoplastica multipla ereditaria a trasmissione autosomica dominante causata da mutazioni nel gene NF1, predisponente a:

- pigmentazione cutanea
- noduli di Lisch nell'iride
- tumori del sistema nervoso periferico
- neurofibromi cutanei
- feocromocitoma

incidenza: 1:3.000

feocromocitoma in NF1:

prevalenza tra 0,1 e 5,6%
raramente multifocale e/o bilaterale



Nella **neurofibromatosi di tipo I**, il feocromocitoma si associa

ad **alterazioni tipiche dell'iride**,

a **lesioni cutanee**, come le macchie color caffelatte, le quali sono spesso la prima manifestazione della patologia in età pediatrica

e ai **neurofibromi**, lesioni cutanee a volte presenti anche a livello della mucosa orale.

Il feocromocitoma è la neoplasia a maggior tasso di ereditarietà

- più del 30 % ereditario
- più di 10 geni coinvolti
- più meccanismi, ma in connessione tra loro

i predittori di ereditarietà sono:

- la presenza di una sindrome
- età di comparsa
- bilateralità/molteplicità
- malignità

Quindi è importante quando si riscontra il feocromocitoma fare lo **screening genetico** per queste patologie per fare **l'analisi dei familiari**, per valutare la presenza di **altre neoplasie** o di altre lesioni e perché sappiamo che in queste forme è più facile avere una **bilateralità o malignità della lesione**.

Nelle forme geneticamente determinate **l'esordio della malattia è più veloce e l'evoluzione della malattia è di solito più severa**.

INCIDENTALOMI SURRENALICI

Definizione: masse surrenali clinicamente silenti (il che non vuol dire non secernenti, ma che il paziente non è arrivato ad eseguire un'immagine radiologica per il sospetto di una lesione surrenale), di **dimensioni uguali o superiori ad 1 cm riscontrate incidentalmente durante esami radiologici eseguiti per motivi non correlati alla patologia surrenalica**. Capita spesso che il paziente faccia una TC, una RMN, un'ECO-addome e che l'operatore che svolge l'esame descriva la presenza di una lesione surrenale.

- La scoperta inattesa di una massa surrenale complica la gestione di una eventuale malattia di base
- Crea ansia nei pazienti e nei medici
 - Necessità di un approccio pluri-specialistico

È logico che dinanzi ad una lesione surrenale la domanda da porsi è innanzitutto **di che tipo di lesione si tratta** (corticale o non corticale, neoplasie solide, metastasi), **se la lesione è secernente e, se secernente, cosa secerne**.

Spesso la lesione risulta problematica, perché il paziente può essersi sottoposto a un esame radiologico prima di un intervento chirurgico e, una volta scoperta la lesione, il chirurgo dovrà discutere con l'anestesista circa la possibilità di operare il paziente nonostante la lesione surrenalica; infatti la paura maggiore è che si tratti di un **feocromocitoma** e che l'anestesia scateni

una crisi ipertensiva. Per questa ragione una delle prime domande da porsi è se la lesione sia secernente e che cosa secerne.

Cosa dobbiamo sapere di quella massa?

- Maligna o benigna?
- Secernente o silente?

Al primo posto in tutta la scala di valutazione c'è il **radiologo**: partendo da **una TC senza MDC**, la prima cosa da verificare è la **densità della lesione**, che viene valutata con le **unità Hounsfield**; le unità Hounsfield di una lesione surrenalica < **10** sono indicative di una **lesione adenomatosa**, il che non vuol dire che non sia secernente, ma ci orienta verso una **lesione benigna**.

Quando le unità Hounsfield > **10**, ci troviamo davanti ad una **lesione cancerogena** (carcinoma surrenalico) o una **metastasi**; invece, tra le lesioni benigne è possibile che si tratti di un **feocromocitoma**.

Se si riscontra una **densità superiore alle 10 unità Hounsfield**, bisogna richiedere un **esame di imaging di secondo livello**, ovvero una **TC con MDC** dove si valuta il **wash-out del mezzo di contrasto**.

Le **lesioni benigne** hanno un **wash-out rapido**, eliminano oltre il 50% del mezzo di contrasto in 10 minuti, al contrario delle altre lesioni.

Una lesione **entro i 3 cm**, che abbia una **densità a vuoto sotto le 10 unità** di Hounsfield e che abbia un **wash-out rapido**, ci orienta verso una **lesione benigna**: abbiamo più fattori che ci portano verso l'idea della benignità.

Di seguito, invece, sono elencate tutte le condizioni che portano verso la **malignità/ non benignità: dimensioni aumentate, i margini della lesione, il wash-out più tardivo...**

Tutto ciò riassume il perché del **ruolo fondamentale del radiologo nell'inquadramento dell'incidentaloma...** “*e noi medici dobbiamo pretenderlo... se arriva un paziente con incidentaloma surrenalico dobbiamo pretendere, se il radiologo non l'ha ancora fatta, la descrizione dell'incidentaloma; dobbiamo pretendere, se è stata fatta una TC senza MDC, che sia descritta la densità in unità Hounsfield e, se invece è stato usato il MDC, bisogna pretendere che sia descritta la rapidità di wash-out del MDC, oltre alla caratterizzazione dimensionale e ai margini della lesione, che ci permettono di orientarci verso un adenoma, non adeonoma, carcinoma, feocromocitoma o lesione metastatica*”.

Alla base di tutto è necessario un **radiologo, non necessariamente bravo**, ma che **DESCRIVA la lesione** e, se la lesione non è stata descritta, gli verrà chiesto di rileggere l'immagine e di descriverla così come specificato nelle linee guida.

La descrizione è indispensabile per comprendere se si tratti di un adenoma, un carcinoma, una lesione metastatica, una lesione secernente o meno: è indispensabile per **decidere cosa fare**.

Le lesioni **omogenee**, a densità basale, con unità Hounsfield **uguali a 10** sono tipiche dell'**adenoma**; le linee guida in questo tipo di lesione indicano:

- 1) lo studio per la **secrezione dei glucocorticoidi SEMPRE** e in tutti i pazienti tramite **il test al desametasone 1mg**, per escluderne la secrezione;
- 2) solo se c'è **ipertensione arteriosa e/o l'ipopotassemia**, procedere con **il test aldosterone-renina in ortostatismo**.

Le linee guida non richiedono altro.

Si è obbligati ad escludere il feocromocitoma, quindi a **studiare le metanefrine in tutte le altre condizioni**: quando la densità non rientra nei valori tipici di un adenoma (per esempio: unità Hounsfield = 20).

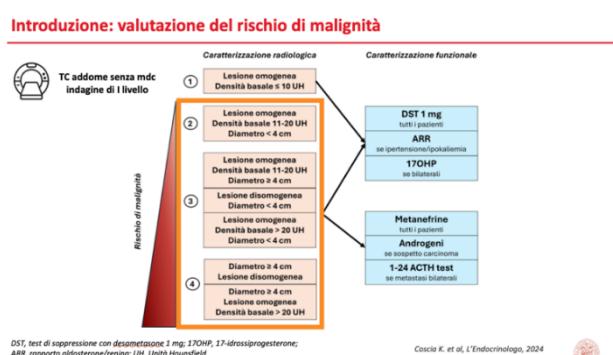
In tutte queste altre condizioni:

- 1) si parte con il **test al desametasone**;
- 2) se c'è **ipertensione o ipokaliemia**, bisogna eseguire il **test aldosterone-renina in ortostatismo**;
- 3) bisogna sempre studiare le **metanefrine**;
- 4) se c'è un **sospetto di carcinoma** bisogna **studiare anche gli androgeni**, per valutare se c'è un'ipersecrezione ormonale androgenica.

QUALI SONO I PARAMETRI CHE FANNO AUMENTARE IL SOSPETTO DI MALIGNITÀ?

- **densità elevata**;
- **lesioni di dimensioni superiori ai 4 cm**;
- **disomogeneità strutturali**.

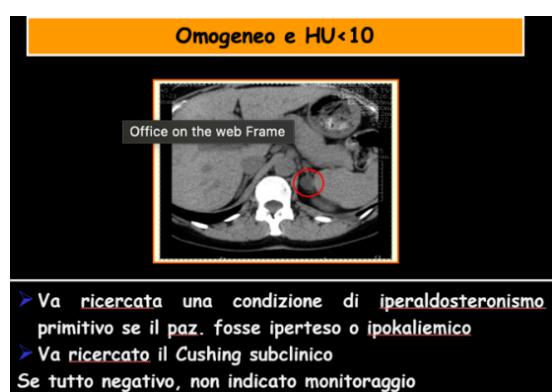
“Questo è stato scritto recentemente in una rivista dal nostro gruppo. La tabella non è da sapere a memoria per l'esame, ma è utile da tenere sottomano se frequenteremo il reparto oppure se ci troveremo davanti ad una lesione surrenale incidentale per capire cosa, quando e come studiare.”



Anche per quanto riguarda il monitoraggio radiologico successivo le linee guida parlano chiaro:

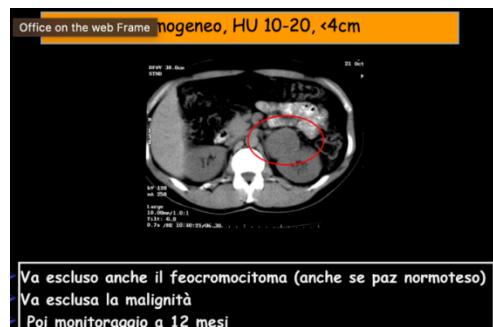
- Nel caso di una **lesione adenomatosa non secernente**, dopo aver fatto lo studio del cortisolo con il test al desametasone e dopo aver escluso l'iperaldosteronismo in caso di ipertensione e/o ipokaliemia, **non è necessario procedere con imaging di II livello** (per esempio se il paziente si è già sottoposto a TC senza MDC, non è necessario richiedere la TC con MDC), ma **teoricamente non è necessario neanche il monitoraggio**, quindi il controllo radiologico nel tempo;
- Nel caso di lesioni che hanno **unità Hounsfield più alte**, ma una **dimensione inferiore a 4 cm**, sono **omogenee e non secernenti** si procede con **imaging di II livello (una TC con MDC)** per studiare il wash-out; se **il wash-out non è preoccupante**, si fa il monitoraggio a **12 mesi** e se è **stabile non viene più controllato**.

Questo ci permette di capire che sugli incidentalomi ci sono delle linee guida ben chiare, ma al primo punto c'è sempre la radiologia; QUINDI, se il radiologo non ha caratterizzato l'immagine, siamo tenuti a richiederla. È assolutamente controindicato fare altri test senza aver prima caratterizzato l'immagine.



Lesione incidentale surrenalica sinistra omogenea e di densità compatibile con un adenoma (unità Hounsfield < 10)

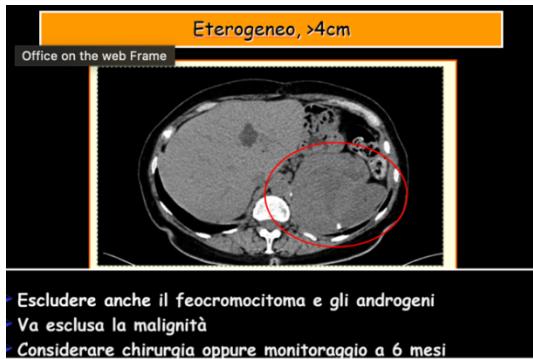
Solo in caso di ipertensione e/o ipokaliemia è necessario eseguire il test aldosterone - renina in ortostatismo, ma bisogna escludere il Cushing con il test al desametasone 1mg (con i cut off che abbiamo visto parlando di ipercortisolismo). Se **tutto è negativo, non c'è indicazione neppure a fare un monitoraggio evolutivo**.



Lesione più grande della precedente, ma inferiore ai 4 cm, omogenea, ben delimitabile, di densità compatibile con il cosiddetto adenoma atipico.

Non ha una densità elevata compatibile con un carcinoma, ma neanche con un adenoma tipico con unità di Housfield <10.

Anche in questo caso bisogna escludere il Cushing con il test al desametasone, in caso di ipertensione e/o ipokaliemia bisogna eseguire il test aldosterone-renina. C'è indicazione **SEMPRE ad escludere il feocromocitoma** anche se il paziente è **normoteso**. Quindi nel caso del feocromocitoma, l'ipertensione, per i motivi che abbiamo visto prima, non è un criterio clinico da tenere in considerazione per studiare le metanefrine.



Questa lesione richiede un **esame di II livello** che solitamente è una **TC con MDC** per valutare il **wash-out**; se il wash-out a **10-15 minuti** non è rapido, si procede con una **PET con FDG** per escludere la malignità. Infine, è indicato un **controllo evolutivo a 12 mesi** per verificare che la lesione sia stabile.

Formazione molto grande con margini estremamente disomogenei e di dimensione superiore ai 4 cm.

Per le dimensioni e la disomogeneità dei margini questa lesione trova indicazione allo studio del Cushing con il **test al desametasone**, allo **studio del feocromocitoma** e, ovviamente essendo una lesione grande e disomogenea, allo **studio degli androgeni**, per valutare se c'è un'ipersecrezione ormonale androgenica da sospetto carcinoma (a volte anche gli adenomi atipici possono secernere androgeni). Si prosegue con **imaging di II livello: TC con MDC** ed eventualmente la **PET**.

Le lesioni di dimensioni **superiori ai 4 cm** vengono valutate **chirurgicamente per la rimozione**, anche se non sono secernenti. Se il chirurgo non dà indicazione alla rimozione, si procede con il monitoraggio ravvicinato nei mesi.

CLASSICO CASO DI PAZIENTE CON INCIDENTALOMA SURRENALICO

- 73 anni;

- candidato a **ernioplastica inguinale**: nell'imaging di valutazione viene rilevato un **incidentaloma surrenalico**;

-**ipertensione arteriosa sistematica** diagnosticata a 50 anni in terapia con sartanico ed amlodipina;

-**prostatectomia radicale** per carcinoma prostatico nel 2014;

-**gozzo multinodulare**;

-**diverticolosi del sigma**.

Tra i controlli per la patologia prostatica **nell'ultima TC** di monitoraggio, eseguita anche in vista dell'intervento chirurgico, si trova un **incidentaloma surrenalico destro, 3 cm, 40 unità Hounsfield, wash-out del MDC intermedio/abbastanza rallentato ed iperplasia surrenalica sinistra**. Lesione già presente nel 2014, al 2024 è aumentata passando da 18 mm di diametro massimo a 30 mm.

Clinicamente **non mostra segni di ipercortisolismo**, ma sappiamo che in questi casi la clinica non ci dà indicazioni sugli accertamenti da fare; **non ha un buon controllo pressorio**, in particolare ha una **tendenza all'ipotensione la sera e scarso controllo diurno**.

Cosa faresti a questo paziente?

Tenendo in considerazione:

-*dimensioni aumentate*

-*unità hounsfield non compatibile con un adenoma*

Seguendo le indicazioni **svolgiamo tutti i test**.

I risultati sono **tutti negativi tranne per un test** ripetuto due volte con preparazione adeguata (eliminazione di tutti gli alimenti e farmaci che possano interferire): **normetanefrina lievemente al di sopra del limite superiore**. In questo caso non viene indagata la secrezione di aldosterone-renina, perché non è fondamentale ai fini dell'intervento chirurgico (non comporterebbe modifiche nella preparazione del paziente), ma sarà fatto successivamente.

Si deve capire piuttosto se si tratta di un **carcinoma** con importante secrezione di **glucocorticoidi** o un **feocromocitoma**.

Prima si esegue una **PET con FDG** che **non mostra nulla**: l'FDG avrebbe evidenziato una lesione oncologica.

La lesione invece capta, anche se poco, la **fluorodopa**, marcatore per le **lesioni sercerneti catecolammime**.

Il sospetto di feocromocitoma c'è, anche se molto blando, data la scarsa captazione.

CONCLUSIONE: facciamo operare il paziente **contestualmente di ernioplastica e surrennectomia destra laparoscopica per sospetto feocromocitoma**. Il paziente viene adeguatamente preparato all'intervento con una copertura di **alfa-litici e beta-bloccanti**. L'istologico non ha confermato il sospetto di feocromocitoma, ma si trattava di un **adenoma cortico surrenalico**.

Nella pratica clinica non si poteva fare altrimenti: il paziente aveva dei **criteri biologici, le metanefrine a secrezione lievemente aumentata** e una **PET con fluorodopa lievemente positiva**, quindi, si è deciso di operarlo, perché la lesione sarebbe potuta essere un feocromocitoma.

CASO CLINICO

- donna, 58 anni;
- incidentaloma surrenalico atipico con caratteristiche diverse da un adenoma non secernente;**
- menopausa precoce**, terapia estroprogestinica sostitutiva sospesa per formazioni cistiche mammarie;
- infermiera;**
- ipertensione arteriosa nota** dall'età menopausale in terapia con sartanici;
- gozzo;**
- sindrome metabolica** con obesità e dislipidemia;
- nel 2022 **bruschi rialzi pressori di breve durata con rapida normalizzazione**. Alla valutazione cardiologica -> no anomalie cardiologiche ed elettrocardiografiche;
- crisi ipertensive con tremori agli arti inferiori e secchezza delle fauci;**
- nell'agosto 2023 **severa cefalea** in concomitanza dei **picchi ipertensivi**, dunque si procede con imaging surrenalico: **surrene sinistro con formazione di 15 mm, margini netti, non compatibile con adenoma tipico + lesione surrenalica destra di 6 mm compatibile con adenoma tipico.**

La paziente svolge tutti i test, che non mostrano nulla: **rapporto aldosterone -renina negativo, test del cortisolo salivare (invece del test al desametasone) adeguatamente ridotto, metanefrine urinarie normali.**

La paziente ha la classica **ipertensione da potenziale feocromocitoma** con valori generalmente buoni e picchi parossistici con le varie manifestazioni.

Si decide di rivalutarla: **studio degli androgeni, test al desametasone e, nuovamente, cortisolo salivare notturno: risultano negativi.**

Continua il **monitoraggio delle metanefrine, ancora normali.**

Ricontrolliamo la lesione sulla TC: lesione **piccola, unità Hounsfield molto alte, wash-out del 30%**; si tratta di una **lesione cosiddetta atipica.**

Si procede con una **PET con FDG** e si nota una **captazione a livello della lesione.**

Nelle 24 ore valori pressori normali, soffre di crisi ipertensive con sintomatologia adrenergica.

-metanefrine urinarie e plasmatiche ripetutamente negative, non fatte però durante la crisi;

-sintomatologia sospetta per feocromocitoma;

-radiologia che esclude l'adenoma tipico;

Si esegue una PET **con fluorodopa** che mostra **un'intensa captazione surrenalica** a livello del surrene, con le **caratteristiche radiologiche non di un adenoma**.

Per questo **la paziente viene sottoposta a surrenecotomia sinistra** e dopo l'esame istologico la paziente è effettivamente risultata **affetta da feocromocitoma**.

Perché questo caso?

Perché **se il sospetto clinico è importante, anche con le metanefrine negative, BISOGNA ricorrere alla PET con fluorodopa**, dato che alcuni feocromocitomi possono non secernere costantemente ma solo in alcuni momenti.

IMAGING SUGGESTIVO + CLINICA SUGGESTIVA (anche con **metanefrine negative**) → PET **con fluorodopa; se positiva, intervento chirurgico**.

Nel feocromocitoma, molto temuto soprattutto in un paziente iperteso oppure in un incidentaloma, **non ci dobbiamo fermare davanti alle metanefrine negative**; se abbiamo un forte sospetto clinico, dobbiamo continuare con le immagini, soprattutto se abbiamo la radiologia che sostiene il nostro sospetto ed esclude che si tratti di un adenoma tipico.

Trattare il feocromocitoma vuol dire **salvare la vita di questi pazienti!!**