

Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2008/2009

Iperaldosteronismi
Feocromocitoma
Incidentaloma surrenalico
Prof. Enzo Bonora

30 Aprile 2009

Ipermineralcorticismi Primitivi

Con aldosterone aumentato

Adenoma aldosterone-secernente (raro carcinoma)

Adenoma aldosterone-secernente angiotensina-sensibile

} 65%

Iperplasia glomerulosa

- iperaldosteronismo idiopatico o iperplasia bilaterale (30%)
- iperplasia primaria (rara)
- iperaldosteronismo glucocorticoide-sopprimibile (1-3%)

Con aldosterone ridotto

Deficit enzimatici

- 11 β idrossilasi
- 17 α idrossilasi
- 11 β idrossi-steroido-deidrogenasi (congenito o acquisito)

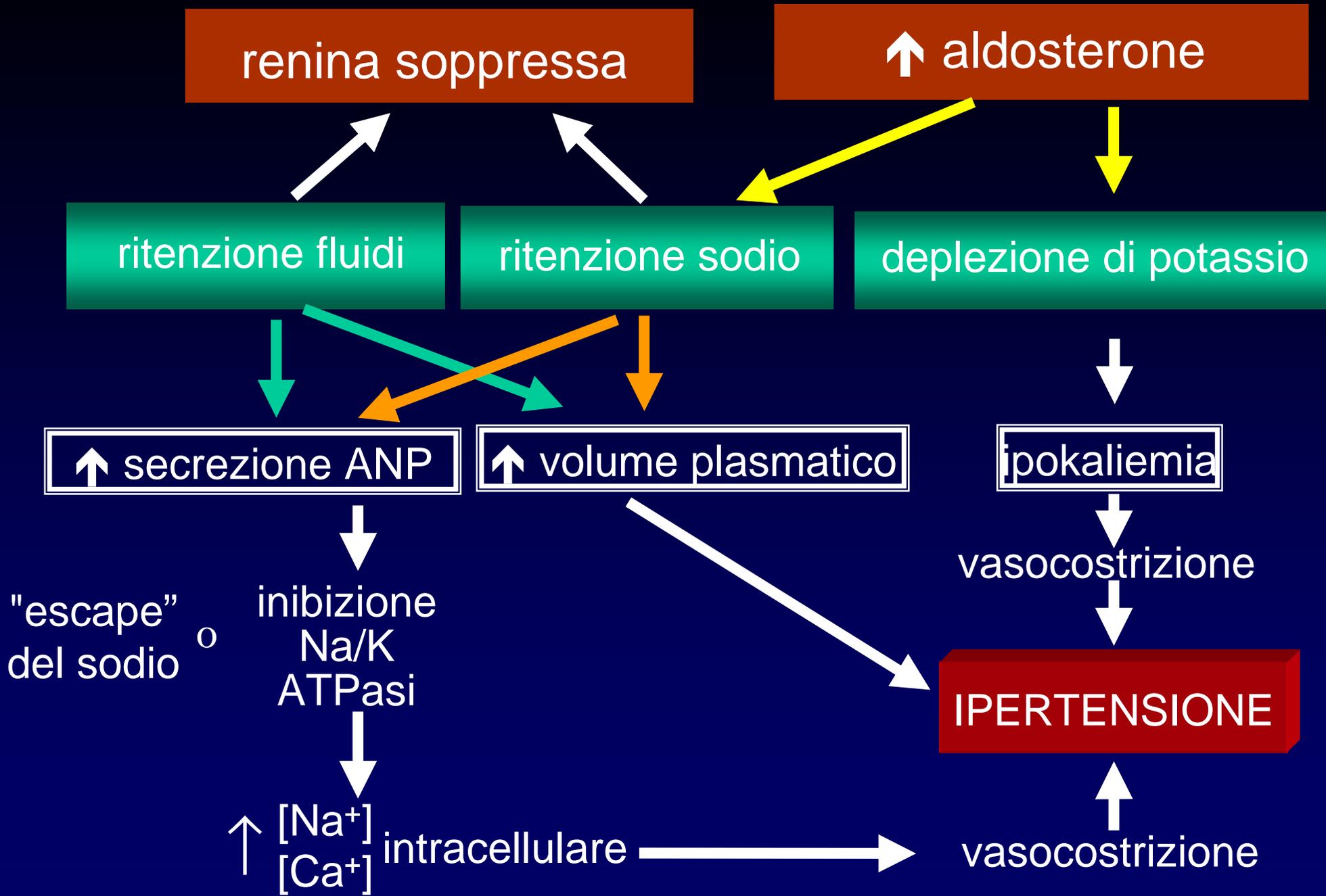
Resistenza al cortisolo

Iperattività primaria Na/K ATPasi (sindrome di Liddle)

Iperaldosteronismo Primario

Epidemiologia

- 1-2 % di tutte le forme di ipertensione
- Maschi ~ femmine
- Incidenza massima 3^a - 5^a decade d'età



Iperaldosteronismo Primario

Clinica

- Ipertensione arteriosa
- Possibile ipotensione ortostatica
- Cefalea
- Astenia, adinamia
- Crampi muscolari
- Parestesie
- Poliuria, nicturia
- Non edemi (“sodium escape”)

- Spesso lievi o assenti complicanze d'organo

- Ipokaliemia
- Alcalosi metabolica

- Possibile ridotta tolleranza ai carboidrati

Iperaldosteronismo Primario

Diagnosi Differenziale

	Adenoma*	Iperplasia°	Iperaldosteronismo glucocorticoido-sopprimibile	Ipertensione essenziale a bassa renina
Aldosterone	↑↑	↑	↑	N (diuretici ↑)
Renina	↓↓	↓	↓	↓
Sodiemia	N/↑	N	N	N
Potassiemia	↓	↓	↓	N (diuretici ↓)
Ematocrito	↓	N/↓	N	N
VARIAZIONI ALDOSTERONE DOPO:				
ortostatismo	=/↓	↑	↓	↑
carico salino	=	=	=	↓
desametazone	=	=	↓	=

* e iperplasia primaria (rara); ° e adenoma angioten sina-sensibile (raro)

Posture study

08.00h



**Overnight or supine for
at least 30min**

Plasma renin activity
Plasma aldosterone concentration
Cortisol, 18-hydroxycorticosterone
Urea and electrolytes
Blood pressure x3

12.00h



Ambulant >60min

Plasma renin activity
Plasma aldosterone concentration
Cortisol, 18-hydroxycorticosterone

Diagnosi biochimica iperaldosteronismi

Test di screening: Rapporto aldosterone/renina
aldosterone (ng/dl)/attività reninica (ng/ml/min)

positivo se >40

aldosterone (pmol/l)/renina (mU/l)

positivo se >70

Test di conferma: infusione salina e.v. (2 l in 2 h)

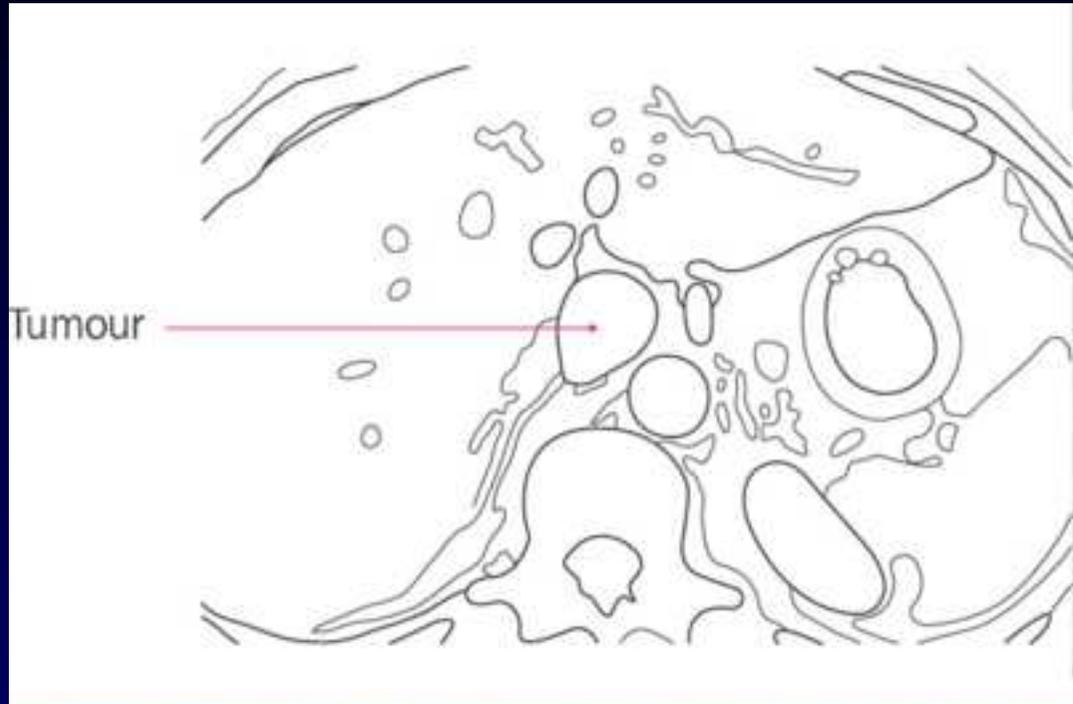
positivo se aldosterone >7.5 ng/dl

Imaging negli iperaldosteronismi

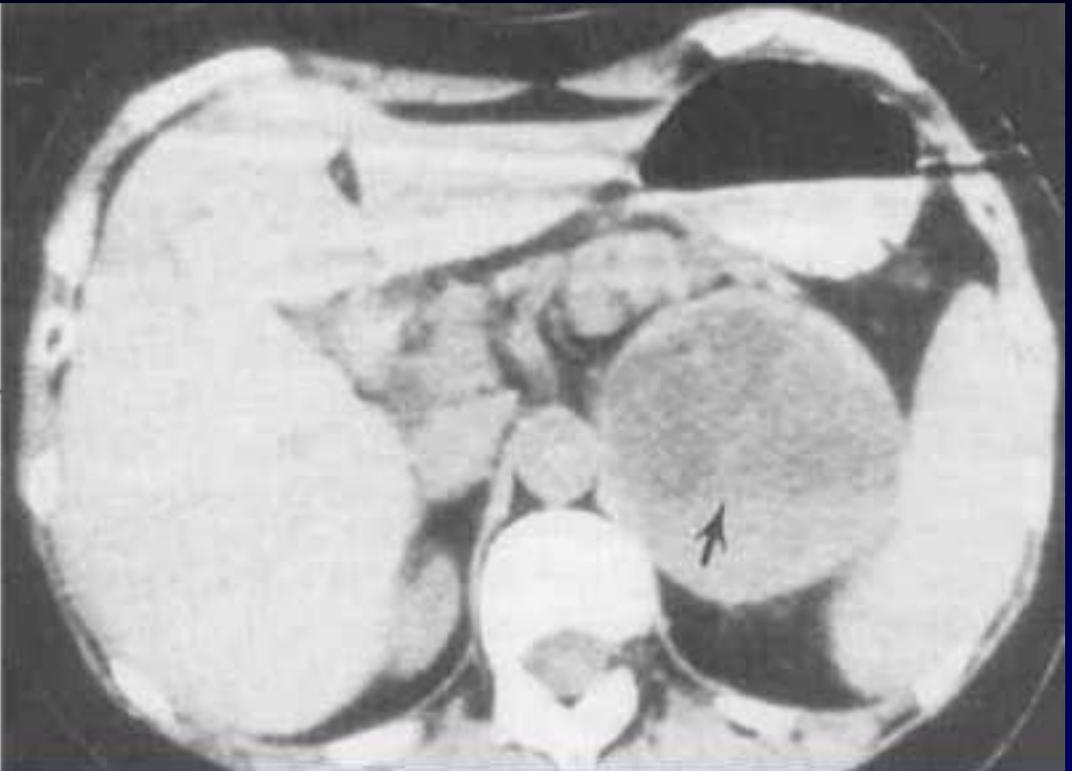
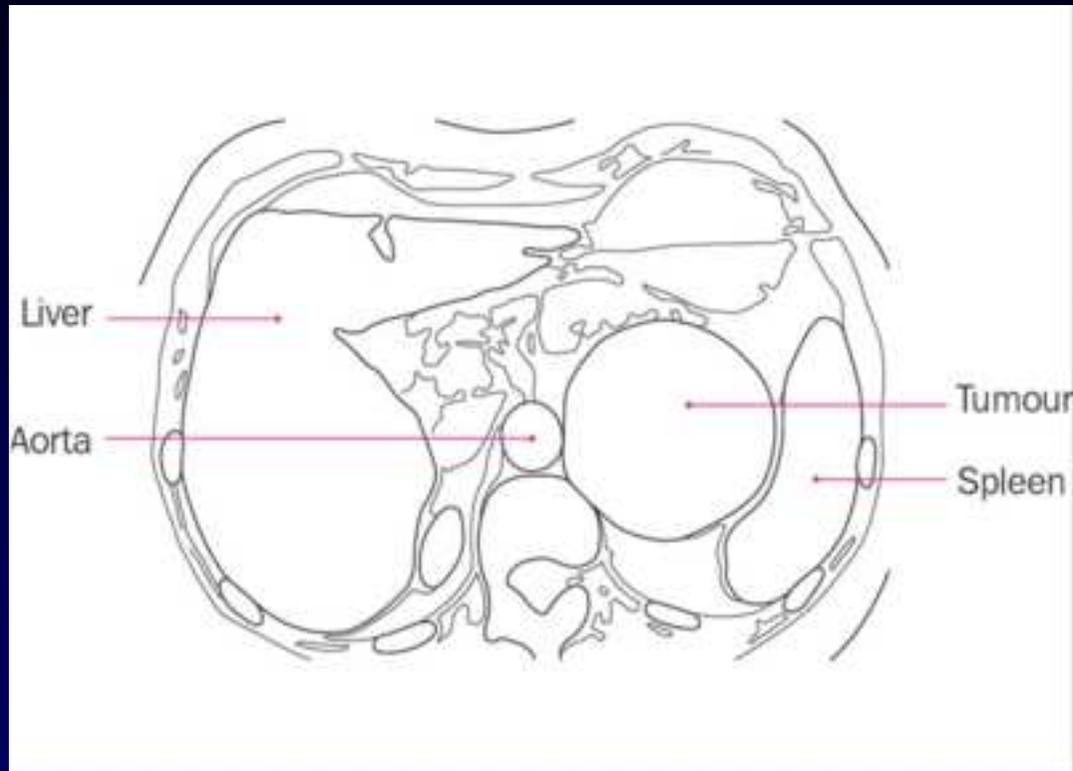
Ecografia

TAC strato sottile

RMN



**Comprehensive Clinical Endocrinology 3e: edited by Besser & Thorner
Elsevier Science Ltd**



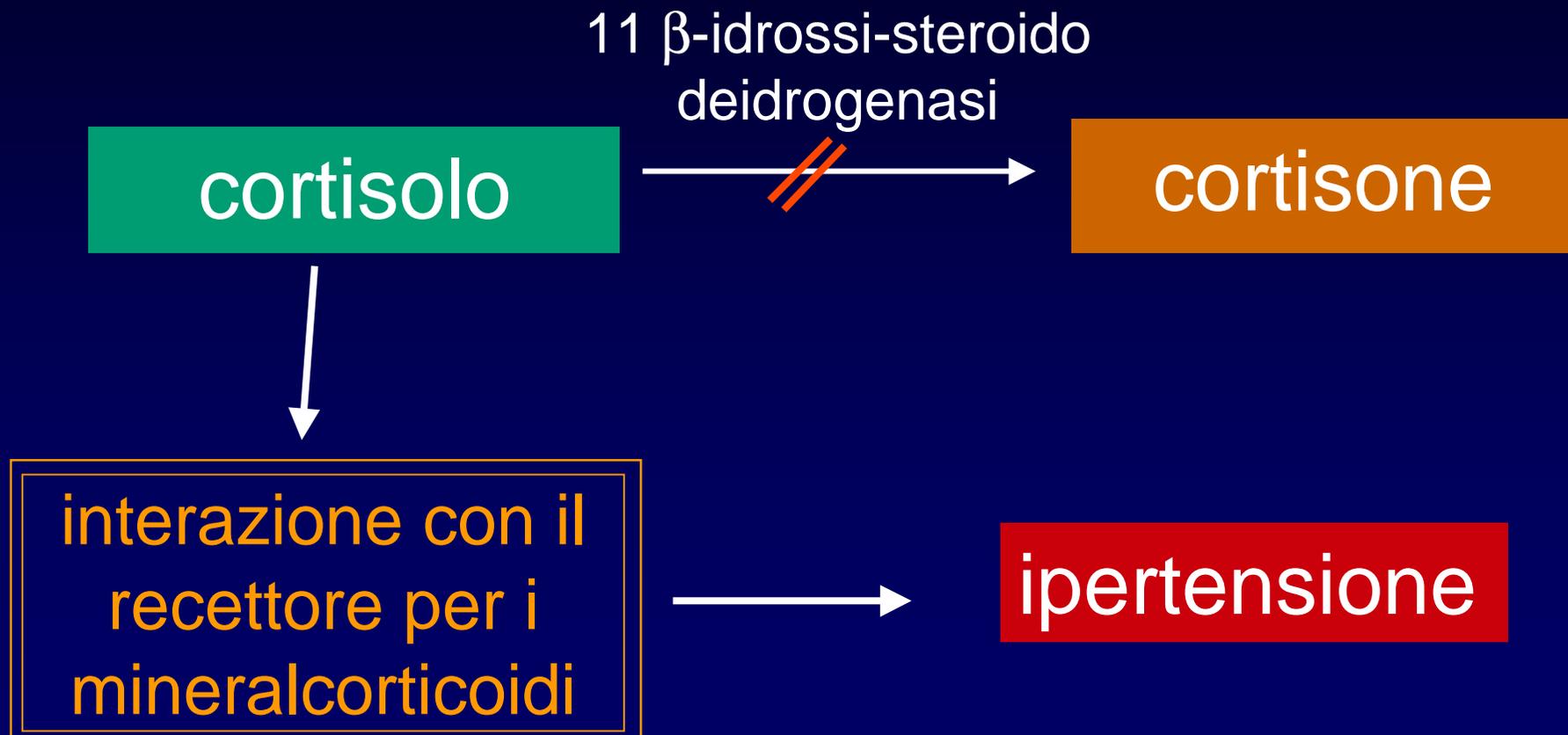
**Comprehensive Clinical Endocrinology 3e: edited by Besser & Thorner
Elsevier Science Ltd**

Localizzazione se imaging negativo

Cateterismo selettivo
delle vene surrenaliche

Sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi

Cellula tubulare renale



Iperaldosteronismo glucocorticoide-sopprimibile

Duplicazione chimerica del gene 11 β -idrossilasi e aldosterone-sintasi

Espressione ectopica di aldosterone-sintasi nella fascicolata del surrene che è controllata da ACTH e non da AgII

Aumentata sintesi di aldosterone ma soppressione con desametasone

Iperaldosteronismi Secondari

Con ipertensione

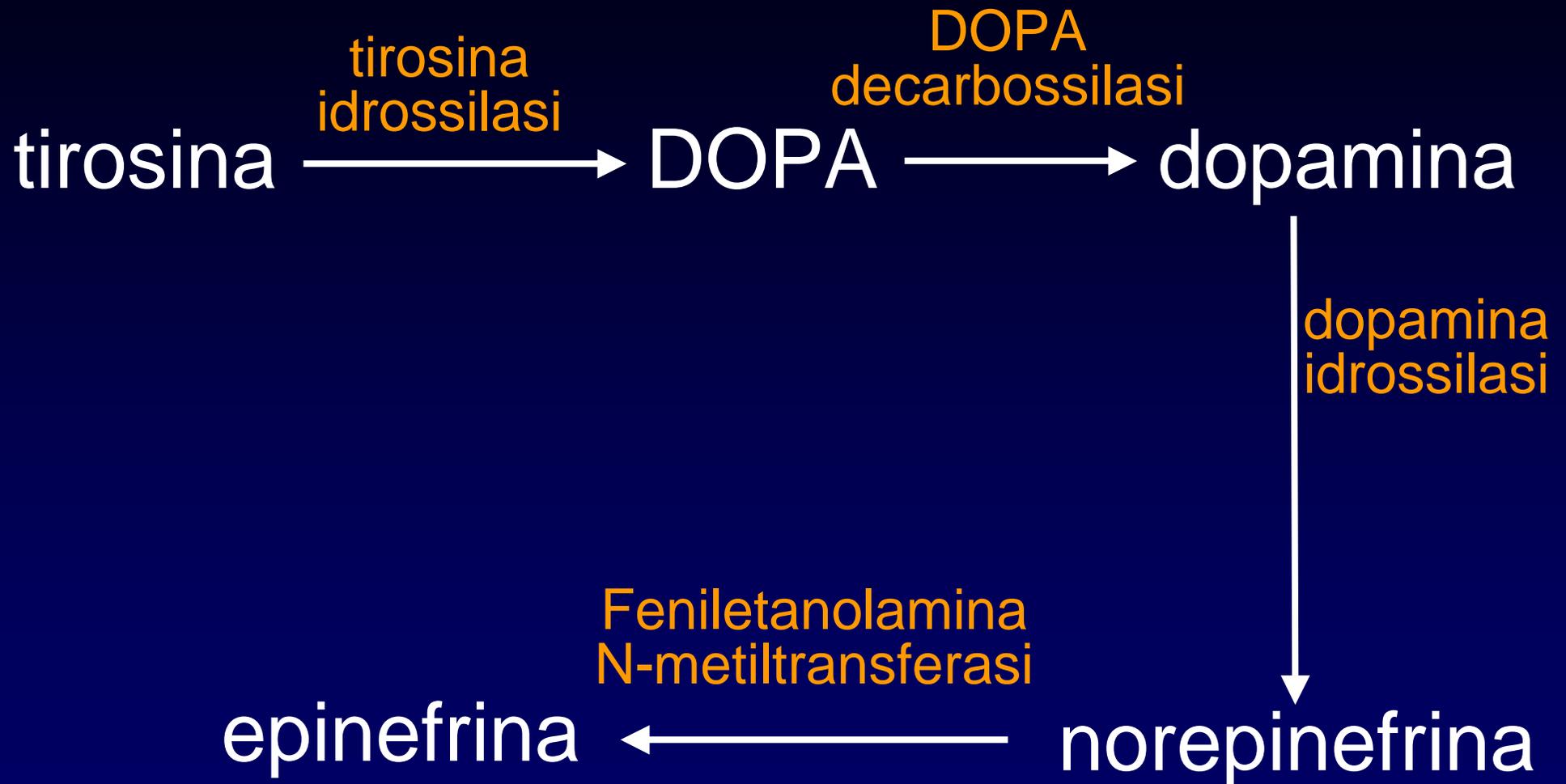
- reninoma
- ipertensione nefro-vascolare
- terapia estrogenica (\uparrow angiotensinogeno)

Senza ipertensione

- sindromi edemigene (cirrosi, s.nefrosica)
- sindromi con perdita di sali
- terapia diuretica o lassativa

Feocromocitoma

Biosintesi delle catecolamine



Principali effetti delle catecolamine

organo/tessuto	recettore	effetto
cuore	β_1	\uparrow contrattilità \uparrow frequenza cardiaca
vasi	α β_2	vasocostrizione vasodilatazione
fegato	α, β	glicogenolisi
tessuto adiposo	β	lipolisi
cute	α	sudorazione
bronchioli	β_2	dilatazione

Feocromocitoma

Tumore delle cellule cromaffini
secernente adrenalina e/o
noradrenalina (talora dopamina)

Feocromocitoma

Epidemiologia

- 0.1-0.5% di tutte le forme ipertensive
- Incidenza 0.8 per 100.000 per anno
- 4% degli incidentalomi surrenalici
- 50% non riconosciuti (diagnosi autoptica)

Feocromocitoma

- neoplasie benigne 90-95%
- neoplasie maligne 5-10%
(metastasi ossee, fegato, polmone)

- midollari 90%
 - singoli 80%
 - bilaterali 10%
- extramidollari 10%
(gangli → paragangliomi)

- forme familiari ~10%
(spesso inserite in MEN-2)

Multiple Endocrine Neoplasia – tipo 1

Adenoma paratiroidi (95%)

Gastrinoma (40%)

Insulinoma (10%)

Tumore endocrino pancreatico non funzionante (20%)

Altri tumori endocrini pancreatici funzionanti (<10%)

Carcinoide non funzionante (15%)

Prolattinoma (25%)

Altri adenomi ipofisari non funzionanti o funzionanti (20%)

Adenomi o carcinomi surrenalici della corticale (30%)

Angiofibroma (85%), collagenoma (70%), lipoma (30%)

Multiple Endocrine Neoplasia – tipo 2

MEN 2-A

Carcinoma midollare della tiroide (100%)

Feocromocitoma (50%)

Neoplasia paratiroidea (10-35%)

MEN 2-B

Carcinoma midollare della tiroide (100%)

Feocromocitoma (50%)

No malattia delle paratiroidi

Habitus marfanoide (>95%)

Ganglioneuromi intestinali e neurinomi mucosi (>98%)

Feocromocitoma extra-surrenalico (Paragangliomi)

Addome (ganglio celiaco o mesenterico superiore e inferiore)

Torace (gangli simpatici)

Collo (gangli o rami del IX° e X° nervo cranico)

Pelvi (vescica)

Feocromocitoma

Produzione eccessiva di:

- NE >E (maggioranza casi)
- E>NE (più rari)
- solo NE (quelli extrasurrenali)
- solo E (rari, diagnosi difficile perché catecolamine urinarie e loro metaboliti sono normali)
- in prevalenza DA (maligni)

Feocromocitoma e ipertensione

Tipica è la labilità della PA

- normotesi con crisi ipertensive
- ipertesi con crisi di ipertensione severa
- ipertesi stabili con oscillazioni PA
- non ipertesi (10%) con oscillazioni PA

Il 50% dei casi ha crisi parossistiche (non necessariamente con ipertensione)

Feocromocitoma

Triade clinica

Palpitazioni

Sudorazioni

Cefalea ad insorgenza brusca

Feocromocitoma

Clinica

Sintomatologia parossistica

- ipertensione
- cefalea
- sudorazione, pallore
- cardiopalmo, dispnea
- ansia, nervosismo
- tremori, astenia
- nausea, vomito
- dolore addominale o torace
- disturbi visivi, parestesie
- vampate di calore
- fenomeno di Raynaud

Sintomatologia persistente

- ipertensione
(con ipotensione ortostatica)
- ipersudorazione
- estremità fredde
- calo ponderale
- stipsi

Feocromocitoma

Crisi scatenate da:

- stress (raramente)
- manovre semeiologiche
- attività fisica
- operazioni chirurgiche
- indagini strumentali
- farmaci

Feocromocitoma

Diagnosi

Registrazione continua della pressione arteriosa

Dosaggi catecolamine e metaboliti

Dosaggio altri marcatori biumorali (cromogranina-A)

Test provocativo o adrenolitico

Imaging per la localizzazione

Feocromocitoma

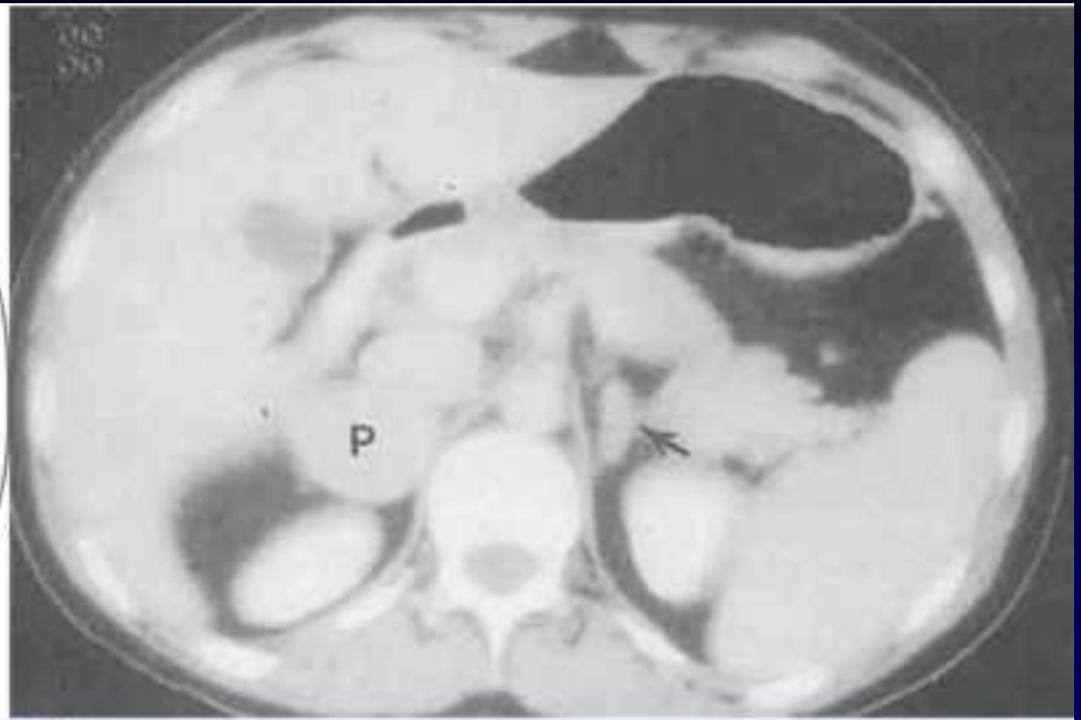
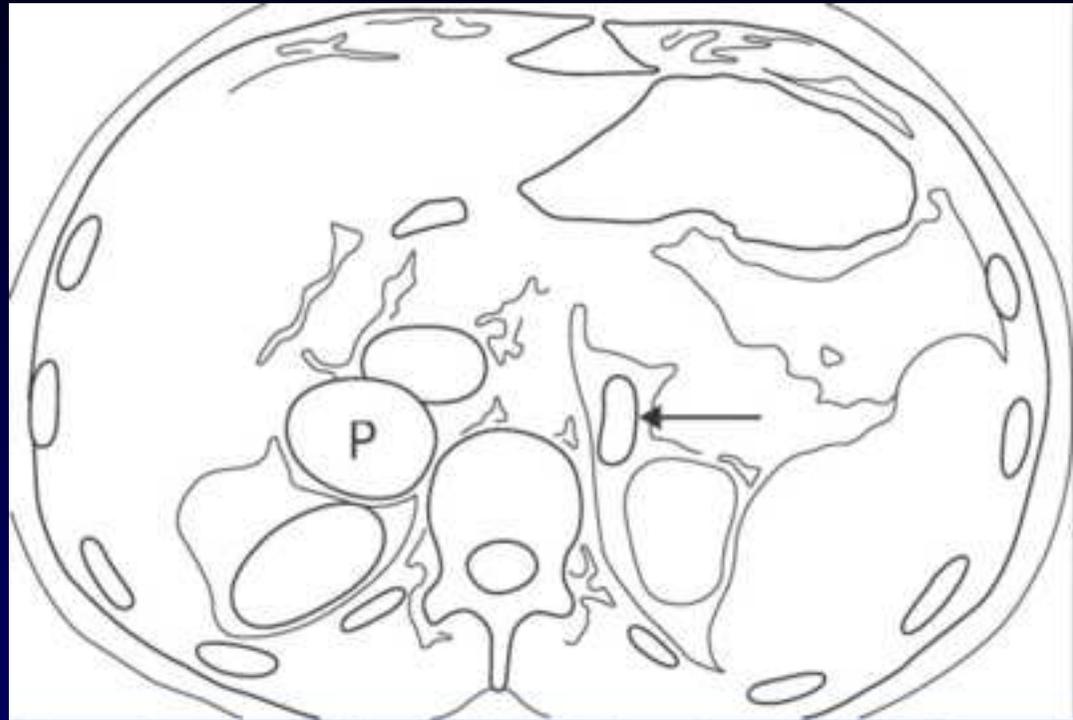
Dosaggio catecolamine

- catecolamine urinarie (24 h; periodo dopo crisi)
- metaboliti catecolamine nelle urine 24 h
(metanefrina, normetanefrina, acido vanilmandelico, acido omovanillico)
- catecolamine plasmatiche (base; soppressione da clonidina)
- test adrenolitico (fentolamina e.v. e valutazione PA)
- test provocativo (glucagone e.v. e valutazione PA)

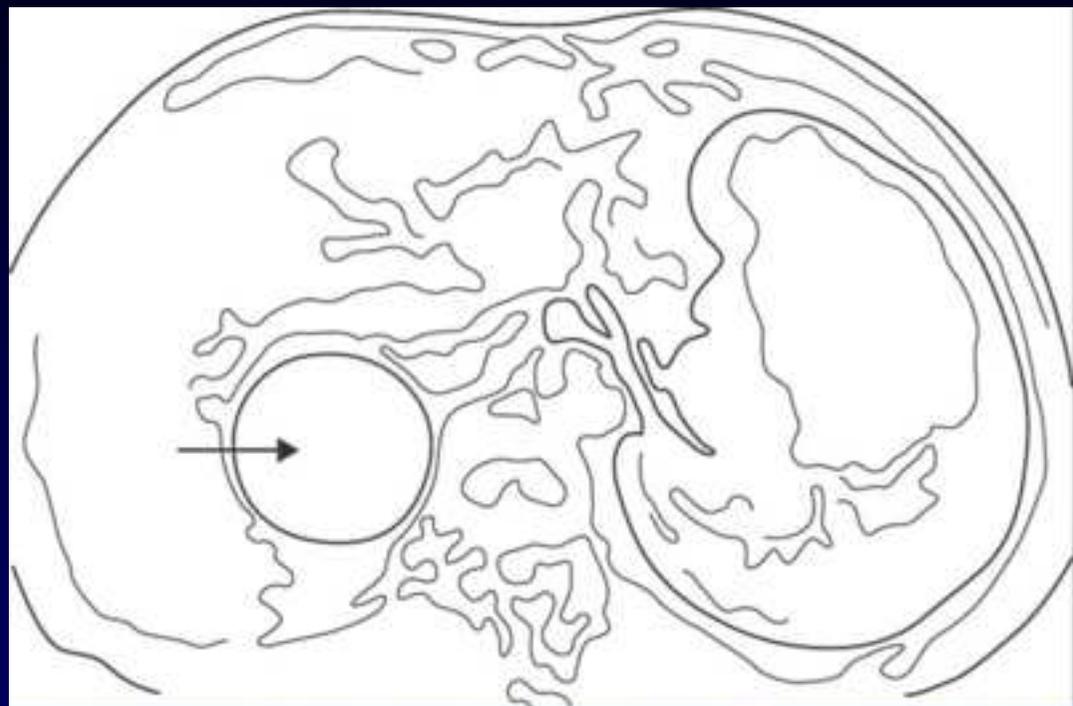
Feocromocitoma

Localizzazione

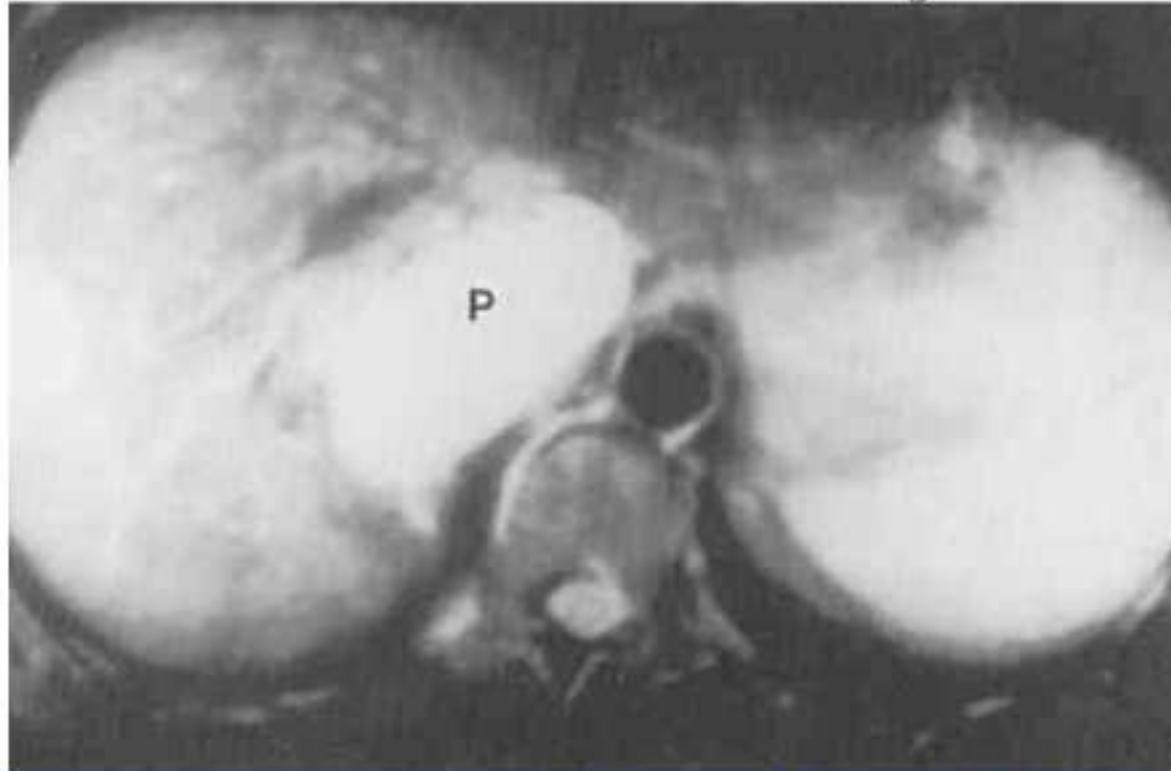
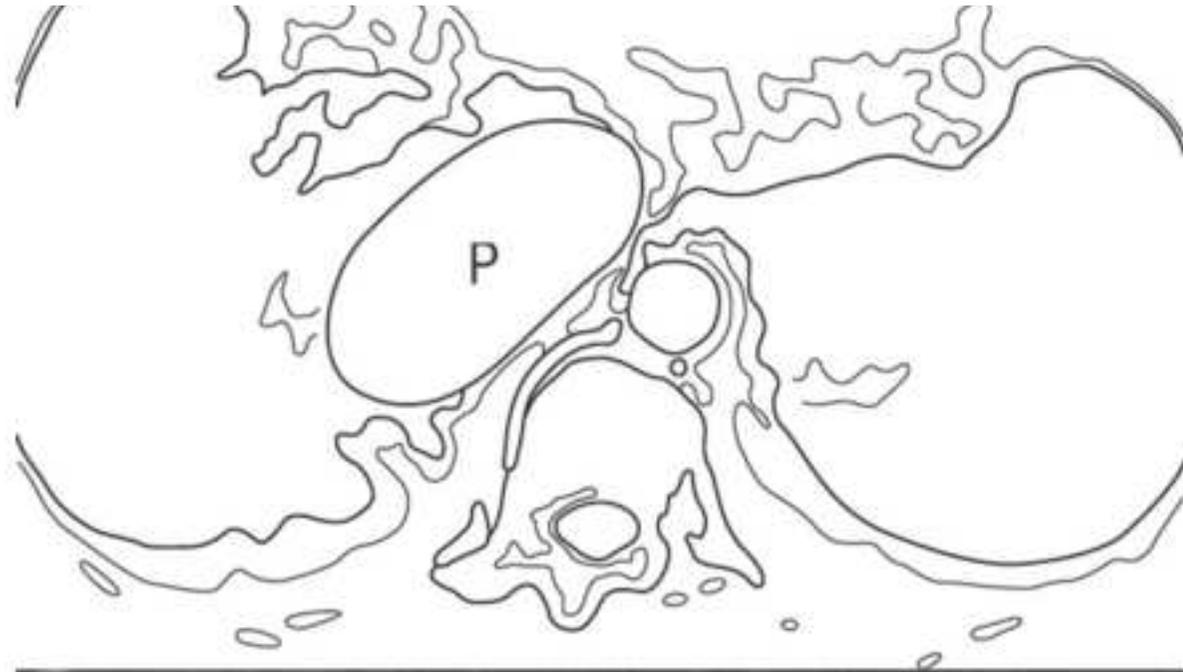
- Ecografia
- TAC
- RMN
- Scintigrafia con MIBG (meta-iodo-benzil-guanidina)
- Arteriografia selettiva
- Cateterismo selettivo vene surrenaliche

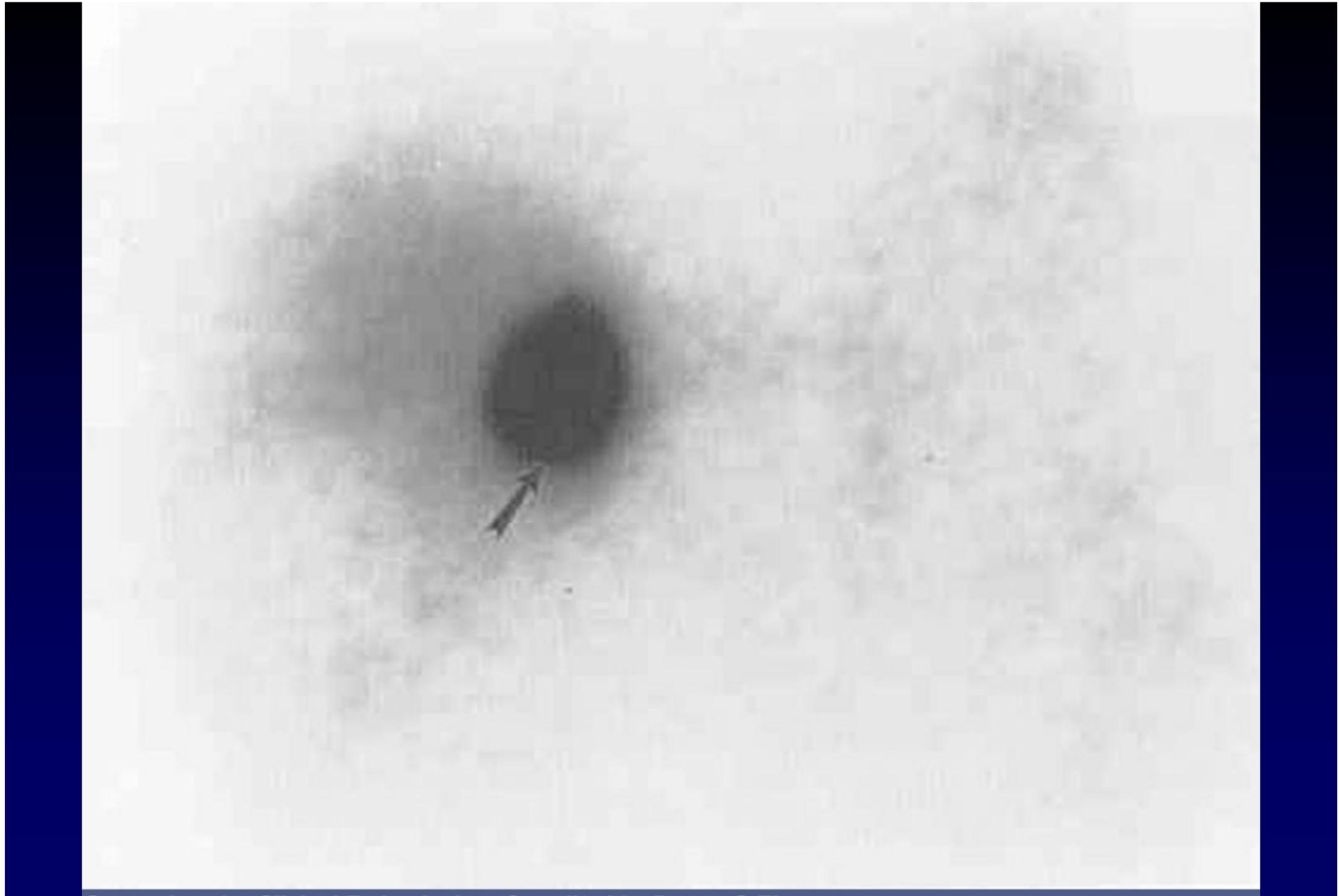


**Comprehensive Clinical Endocrinology 3e: edited by Besser & Thorner
Elsevier Science Ltd**



**Comprehensive Clinical Endocrinology 3e: edited by Besser & Thorner
Elsevier Science Ltd**





Feocromocitoma

Pazienti in cui deve essere ricercato

- soggetti con anamnesi familiare di MEN-2 o iper-PTH
- giovani ipertesi
- ipertesi con:
 - sintomi parossistici
 - ipotensione ortostatica
 - iperglicemia
- soggetti con instabilità dei valori pressori
- soggetti con shock o crisi ipertensive durante:
 - anestesia
 - interventi chirurgici
 - parto
 - terapia antiipertensiva
- soggetti con masse surrenaliche

Diagnosi differenziale

Attacco panico

Ipoglicemia

Emicrania

Emorragia subaracnoidea

Pre-eclampsia

Vasculite cerebrale

Astinenza alcool

Brusca sospensione clonidina

Farmaci e droghe (amfetamine, efedrina, cocaina,
LSD)

Carcinoide, mastocitosi (ipotensione!)

Feocromocitoma

- 95% sopravvivenza a 5 anni nei non maligni
- 75% risoluzione ipertensione con intervento
- 10% recidiva dopo intervento
- 2% mortalità intraoperatoria

Feocromocitoma

Cause di morte

- infarto miocardico
- emorragia cerebrale
- aritmie
- shock
- insufficienza renale
- aneurisma dissecante dell'aorta

Altri tumori di origine simpatica o dalla midollare surrenalica

- neuroblastomi
 - ganglioneuroblastomi
 - ganglioneuromi
- } maligni

Incidentaloma

Massa (surrenalica o di altra ghiandola endocrina) riscontrata casualmente utilizzando tecniche di imaging

PRINCIPALI QUESITI POSTI DA UN INCIDENTALOMA SURRENALICO

- E' una lesione benigna o maligna ?
- E' funzionante o non funzionante?
- Deve essere asportato?
- Che follow-up richiede?
- Qual'è la strategia diagnostica con il migliore rapporto costo/benefici ?

CAUSE DI MASSA SURRENALICA

- Adenoma (funzionante o non funzionante)
- Carcinoma (funzionante o non funzionante)
- Feocromocitoma
- Mielolipoma
- Cisti
- Metastasi di altro tumore
- Processo infiammatorio (TBC, etc.)
- Iperplasia da deficit enzimatico

INCIDENTALOMA SURRENALICO

MOTIVAZIONI PIU' COMUNI ALLA BASE DELLE INDAGINI DI IMAGING ADDOMINALE

Dolore addominale	6-60%
Stadiazione neoplasie	0-31%
Traumi	0-24%
Valutazioni urologiche	3-20%
Sepsi	0-15%
Valutazioni vascolari	0-15%

Cook, 1997

INCIDENTALOMA SURRENALICO

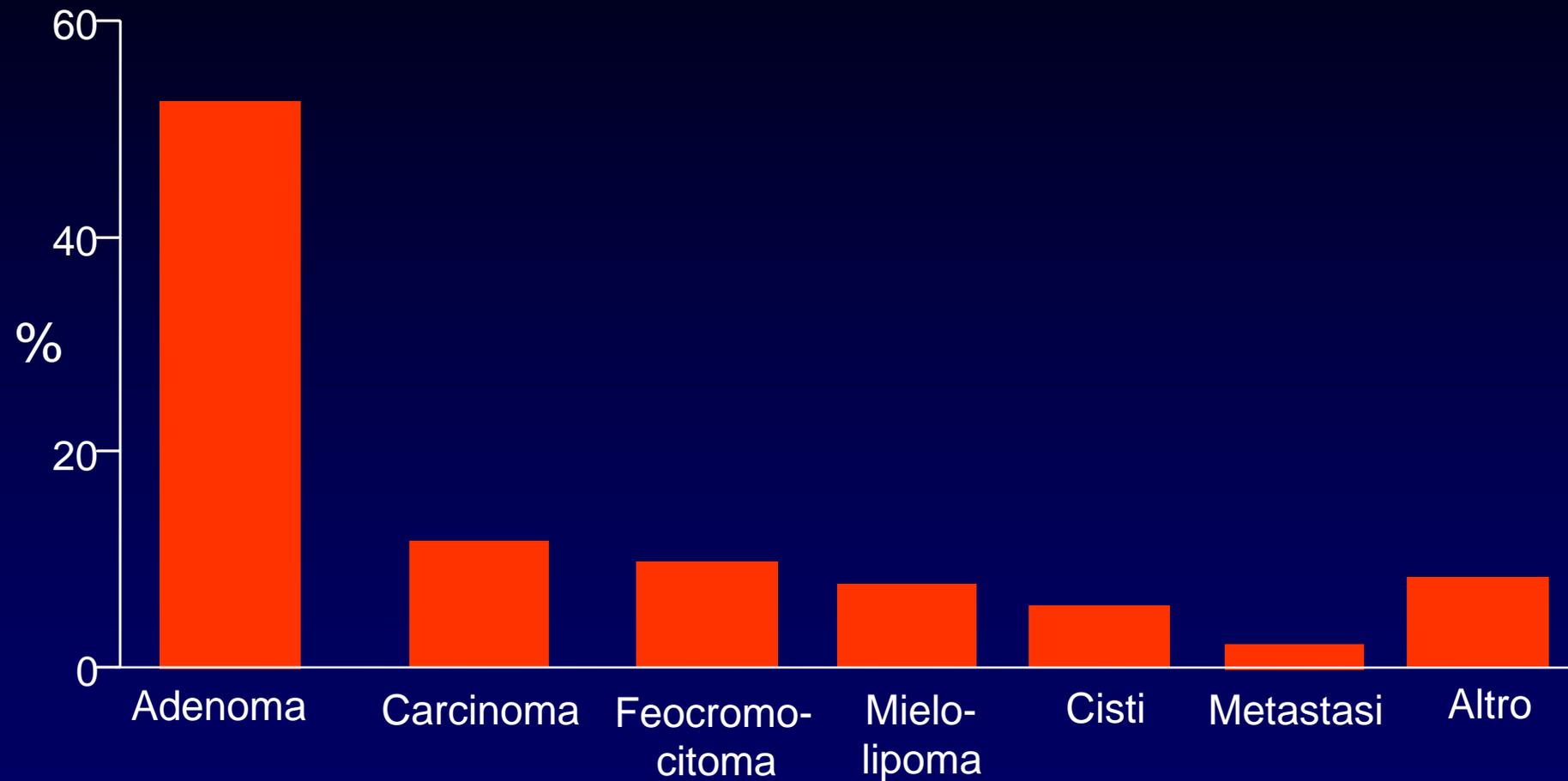
MOTIVAZIONI PIU' COMUNI ALLA BASE DELLE INDAGINI DI IMAGING ADDOMINALE

Gruppo di studio SIE (n=887)

Check-up	37 %
Dolore addominale aspecifico	29 %
Follow-up post-chirurgico	9 %
Colica renale	6 %
Patologie addominali acute/traumi	3 %
Altro	16 %

Angeli et al, 1997

RISCONTRI DIAGNOSTICI IN 316 INCIDENTALOMI SURRENALICI OPERATI (Gruppo di studio SIE)



Angeli et al, 1997

DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA ADENOMI E CARCINOMI SURRENALICI - RISCONTRI TAC

(Gruppo di studio SIE)

	Adenomi (%)	Carcinomi (%)
Densità		
Ipodensi	64	17
Iperdensi	7	3
Disomogenei	29	80
Forma		
Rotondeggiante	58	30
Ovale	35	30
Irregolare	7	40
Margini		
Regolari	90	44
Irregolari	10	56

Angeli et al, 1997

EPIDEMIOLOGIA DEGLI INCIDENTALOMI SURRENALICI (Gruppo di studio SIE - n=887)

Sesso (M/F)	373/514 (42/58%)
Età (anni)	56.1 ± 12.6 (range 15-86)
Dimensioni (cm)	3.6 ± 2.5 (0.5-25)
Bilateralità	10 %
Prevalenza ipertensione	42 %
Prevalenza obesità	28 %
Prevalenza diabete	10 %
Riscontro ecografico	70 %
Riscontro TAC	29 %

Angeli et al, 1997

CAUSE DI MASSE SURRENALICHE BILATERALI

- Eccesso di ACTH
 - sindrome di Cushing ACTH-dipendente
 - deficit 21-idrossilasi
- Feocromocitoma (forme familiari)
- Infezioni (TBC, micosi)
- Neoplasie
 - linfomi
 - metastasi
- Emorragie

INDICATORI DI SOSPETTA MALIGNITA' DI UNA MASSA SURRENALICA

- Dimensioni >6 cm (per le forme primitive)
- Rapida crescita
- Disomogeneità/irregolarità
- Basso contenuto lipidico (TAC, RMN)
- Assente captazione alla scintigrafia

TUMORI METASTATICI DEL SURRENE

- Causa comune di massa surrenalica (anche di piccole dimensioni)
- Origine più frequente: polmone, mammella, intestino, rene