

Sezione III: Procedure per la diagnostica

11. Test dinamici

11.a. Ritmo nictemerale cortisolo

Scopo e meccanismo d'azione	<p>Il cortisolo è secreto secondo un ritmo circadiano, caratterizzato da livelli elevati al mattino, che scendono nelle ore successive per raggiungere il nadir nella tarda serata.</p> <p>Il ritmo circadiano è assai appiattito nella sindrome di Cushing (<i>cfr cap 4</i>); pertanto la maggior differenza tra i livelli di cortisolo osservati nei pazienti e nei controlli si ha proprio nelle ore serali, e non al mattino quando è possibile un'ampia sovrapposizione. La valutazione del ritmo circadiano è possibile mediante l'effettuazione di prelievo ematico oppure raccolta di saliva.</p>
Indicazioni	Diagnosi d'ipercortisolismo
Controindicazioni	Nessuna
Precauzioni	Nessuna
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	<p>Nell'età avanzata aumento dei livelli serali del cortisolo.</p> <p>Il trattamento estrogenico e la gravidanza, aumentando la CBG, aumentano i valori di cortisolemia (<i>cfr cap 2a</i>).</p> <p>Stress acuti possono incrementare i livelli di cortisolemia.</p> <p><i>Routine</i> di vita insolite (ad es., lavoratori notturni) influenzano il ritmo circadiano del cortisolo.</p> <p>Il fumo altera la secrezione di cortisolo nella saliva, che non è invece influenzato dagli estrogeni, poiché il cortisolo salivare riflette la quota libera dell'ormone.</p>
Condizioni preliminari	<p>Per il prelievo ematico notturno (determinazione del cortisolo serico notturno), il paziente dovrebbe essere ospedalizzato da alcuni giorni, per evitare un incremento spurio per lo stress dovuto all'ospedalizzazione. Il paziente dovrebbe essere stato incannulato per facilitare il prelievo.</p> <p>La raccolta della saliva (determinazione del cortisolo salivare notturno) è effettuata dallo stesso paziente a domicilio. Il paziente non deve aver consumato cibi, fumato o essersi lavato i denti nelle ore precedenti.</p>
Esecuzione	<p>Effettuare il prelievo tra le ore 23.00 e 24.00, cercando di arrecare il minimo disturbo al paziente.</p> <p>Effettuare la raccolta di saliva tra le ore 23.00 e 24.00.</p>
Scheda infermieristica	<i>Cfr cap 16k</i>
Possibili effetti collaterali	Nessuno
Interpretazione	<p>Per il cortisolo serico notturno, la maggior parte degli autori considera un <i>cut-off</i> > 7-8 µg/dL, quando il prelievo venga effettuato in condizioni usuali di degenza ospedaliera.</p> <p>I limiti di normalità per il cortisolo salivare notturno sono estremamente dipendenti dalla metodica impiegata e vanno pertanto stabiliti in ogni centro.</p>

Attendibilità e ripetibilità dei risultati	<p>Il cortisolo serico notturno è attendibile e ripetibile ma è gravato da alti costi, poiché richiede l'ospedalizzazione. Viene solitamente impiegato come test di secondo livello nella diagnosi d'ipercortisolismo.</p> <p>Il cortisolo salivare notturno è abbastanza attendibile, anche se vi possono essere dei problemi con i sistemi per la raccolta della saliva, e facilmente ripetibile. Proprio questa caratteristica lo rende particolarmente adatto allo <i>screening</i> d'ipercortisolismo.</p>
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<p>Il cortisolo serico notturno è un test affidabile, ma che presenta l'importante limite di richiedere l'ospedalizzazione del paziente.</p> <p>I rapporti costo-beneficio e costo-efficacia sono particolarmente favorevoli per il cortisolo salivare notturno, che si sta sempre più affermando come test di <i>screening</i> dell'ipercortisolismo.</p>

11.b. Inibizione con Desametasone

Test con desametasone (DMX) a bassa dose (1 mg) overnight (test di Nugent)

Scopo e meccanismo d'azione	Test di screening di ipercortisolismo. Nei soggetti normali DMX determina la riduzione della cortisolemia, mediante la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofiso-surrene. DMX non ha <i>cross</i> -reazione nei dosaggi del cortisolo plasmatico e urinario.
Indicazioni	Test di screening di ipercortisolismo (<i>cfr cap 4</i>)
Controindicazioni	Nessuna
Precauzioni	Nessuna
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Il trattamento estrogenico e la gravidanza, aumentando la CBG, aumentano i valori di cortisolemia (<i>cfr cap 2a</i>). I valori di <i>cut-off</i> solitamente impiegati non sono utilizzabili.
Procedure abbinabili	Può essere eseguito subito dopo la raccolta delle urine per CLU e nel paziente ospedalizzato DMX può essere somministrato subito dopo il prelievo per cortisolemia h 24.
Esecuzione	Somministrazione fra le ore 23 e 24 di 2 cps da 0.5 mg di DMX.
Possibili effetti collaterali	Nessuno
Scheda infermieristica	<i>Cfr cap 16 f</i>
Parametri da monitorare durante il test	Nessuno
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna
Valutazione dei risultati	<i>Cut-off</i> (valore al di sotto del quale si sopprime la cortisolemia nel soggetto normale): variabile fra 1.8 e 5 µg/dL. La scelta del <i>cut-off</i> influenza il risultato. <i>Cut-off</i> più elevato (5 µg/dL): alta specificità del test (i falsi positivi sono pochi, cioè il paziente che non mostra soppressione del cortisolo ha elevata probabilità di avere la malattia), ma bassa sensibilità (i falsi positivi sono tanti, cioè un congruo numero di pazienti con la malattia si sopprime sotto quel <i>cut-off</i>). Al contrario, <i>cut-off</i> ridotto (per esempio 1.8 µg/dL): aumenta la sensibilità (fino al 100%) (con diminuzione dei falsi negativi, cioè di coloro che si sopprimono sotto quel valore avendo la malattia), ma si riduce la specificità (fino al 41%) (con aumento dei falsi positivi, cioè i normali che non si sopprimono). Siccome il valore principale di questo test è di essere il primo screening per l'ipercortisolismo, l'adozione del <i>cut-off</i> più basso (1.8 µg/dL) è un prezzo accettabile da pagare per l'alta sensibilità, anche se ciò aumenta la frequenza dei falsi positivi.

Interpretazione	La positività di questo test (mancata soppressione) rafforza il sospetto clinico di ipercortisolismo e richiede l'esecuzione di altri test diagnostici.
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	L'assorbimento del farmaco può essere variabile. Falsi positivi del test (mancata soppressione): <ul style="list-style-type: none"> • durante trattamento con fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina (per aumento della <i>clearance</i> del farmaco, che determina diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di DMX); • durante trattamento estrogenico orale (e non transdermico) nel 50% dei casi (per aumento di CBG) • casi di pseudo-Cushing. I farmaci implicati andrebbero sospesi per almeno 6 settimane. Al contrario, la <i>clearance</i> del farmaco è ridotta dall'insufficienza epatica o renale. Comunque, il metabolismo del farmaco può mostrare una grande variabilità individuale anche in assenza di farmaci.
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	È un test di semplice esecuzione, poco costoso, che può essere eseguito ambulatorialmente.

Test con desametasone (DMX) a bassa dose (test di Liddle, 2 mg x 2 giorni)

Scopo e meccanismo d'azione	Test confermativo di ipercortisolismo (<i>cf</i> cap 4). La somministrazione di DMX determina la riduzione della cortisolemia nei soggetti normali, mediante la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofiso-surrenalico. DMX non ha <i>cross</i> -reazione nei dosaggi del cortisolo plasmatico e urinario.
Indicazioni	Test di secondo livello nello screening di ipercortisolismo.
Controindicazioni	Nessuna
Precauzioni	Controllo della glicemia nel paziente diabetico
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Il trattamento estrogenico e la gravidanza, aumentando la CBG, aumentano i valori di cortisolemia. I valori di <i>cut-off</i> solitamente impiegati non sono utilizzabili.
Procedure abbinabili	Test con CRH (<i>cf</i> cap 11c) a seguire (test desametasone-CRH)
Esecuzione	Somministrazione di 1 cp di DMX da 0.5 mg ogni 6 ore per 48 ore. Procedura classica: primo giorno: ore 6, 12, 18, 24; secondo giorno: ore 6, 12, 18, 24; terzo giorno: prelievo ore 6. Procedura alternativa (utilizzata per test CRH-desametasone): primo giorno: ore 12, 18, 24; secondo giorno: ore 6, 12, 18, 24; terzo giorno: ore 6. Prelievo: ore 8.
Scheda infermieristica	<i>Cf</i> cap 16f
Possibili effetti collaterali	Raro incremento della glicemia

<p>Valutazione dei risultati</p>	<p>La scelta del <i>cut-off</i> influenza il risultato. <i>Cut-off</i> più elevato (5 µg/dL): alta specificità del test (i falsi positivi sono pochi, cioè il paziente che non mostra soppressione del cortisolo ha elevata probabilità di avere la malattia), ma bassa sensibilità (i falsi positivi sono tanti, cioè un congruo numero di pazienti con la malattia si sopprime sotto quel <i>cut-off</i>). Al contrario, <i>cut-off</i> ridotto (1,8 µg/dL): aumenta la sensibilità (con diminuzione dei falsi negativi, cioè di coloro che si sopprimono sotto quel valore avendo la malattia), ma si riduce la specificità (con aumento dei falsi positivi, cioè i normali che non si sopprimono).</p>
<p>Interpretazione</p>	<p>Test positivo (mancata soppressione): diagnostico di ipercortisolismo quando utilizzato come test di conferma in seguito alla positività di altri test di <i>screening</i>. Alcuni autori lo utilizzano come test di <i>screening</i> al posto del test di Nugent perché lo considerano più affidabile (è però di difficile effettuazione nel paziente ambulatoriale). <i>Cut-off</i>: cortisolemia > 1.8 µg/dL identifica correttamente il 98% dei pazienti ipercortisolemici. Aumento della sensibilità analizzando i livelli di cortisolemia dopo somministrazione di CRH alla fine del test (test CRH-desametasone).</p>
<p>Attendibilità e ripetibilità dei risultati</p>	<p>L'assorbimento del farmaco può essere variabile. Falsi positivi del test (mancata soppressione):</p> <ul style="list-style-type: none"> • durante trattamento con fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina (per aumento della <i>clearance</i> del farmaco che determina diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di DMX); • durante trattamento estrogenico orale (e non transdermico) nel 50% dei casi (per aumento di CBG); • casi di pseudo-Cushing. <p>I farmaci implicati andrebbero sospesi per almeno 6 settimane. Al contrario, la <i>clearance</i> del farmaco è ridotta dall'insufficienza epatica o renale. Comunque, il metabolismo del farmaco può mostrare una grande variabilità individuale anche in assenza di farmaci.</p>
<p>Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia</p>	<p>È un test poco costoso, che può essere eseguito ambulatorialmente. Ha maggiore specificità rispetto al test di Nugent, ma è più indaginoso.</p>

11.c. Test con corticotropin-releasing hormone (CRH)

Scopo e meccanismo d'azione	Diagnosi differenziale tra le forme di ipercortisolismo ACTH-dipendente (cfr cap 4). Il test si basa sulla maggiore presenza di recettori per il CRH sulle cellule ipofisarie ACTH-secernenti rispetto a quelle tumorali neuroendocrine ectopiche ACTH-secernenti e prevede una risposta maggiore nei pazienti con adenoma ipofisario.
Indicazioni	Diagnosi differenziale tra malattia di Cushing (adenoma ipofisario ACTH-secernente) e forme ectopiche (ipercortisolismo da secrezione ectopica di ACTH). Conferma della condizione di ACTH-dipendenza quando i livelli di ACTH basali non permettono una chiara differenziazione tra varianti ACTH-dipendenti e ACTH-indipendenti di ipercortisolismo.
Controindicazioni	Nessuna
Precauzioni	Nessuna
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Il test può essere eseguito in qualsiasi momento della giornata
Procedure abbinabili	Può essere usato in combinazione con desametasone o desmopressina
Esecuzione	Dopo due prelievi basali, ad intervalli di 15 minuti, iniezione endovenosa di CRH ovino (o umano) seguita da prelievi ogni 15 minuti fino a 60', quindi ogni 30 minuti fino a 120' (vedi sotto).
Scheda infermieristica	Cfr cap 16e
Possibili effetti collaterali	Flush transitorio al volto. Non richiede l'interruzione dell'esame.
Valutazione dei risultati	Valutazione qualitativa (aumento percentuale) e non quantitativa (valori assoluti). Risposta normale: • Cortisolo (cfr cap 2a): aumento del 20-600% rispetto al basale; • ACTH (cfr cap 2b): aumento del 35-900% rispetto al basale. L'aumento di cortisolo e di ACTH dipende dal tipo di CRH impiegato (ovino o umano). Il CRH ovino possiede durata d'azione più prolungata ed è stimolo più potente.
Interpretazione	Picco di ACTH > 20 pg/mL conferma l'ACTH-dipendenza
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Ampia variabilità della risposta tra i diversi soggetti e nello stesso soggetto.

**Giudizio complessivo
costo-beneficio e
costo-efficacia**

Il test non distingue il soggetto normale dal paziente con ipercortisolismo.
È molto efficace per risolvere il quesito diagnostico della dipendenza o meno dall'ACTH.

Mancanza di utilità per la diagnosi di remissione di malattia.

Il test è molto costoso per l'elevato costo del farmaco ed il numero dei dosaggi.

Il CRH ovino, più efficace, non è approvato per uso clinico.

11.d. ACTH test

A dose classica (250 µg)

Scopo e meccanismo d'azione	<p>Valutazione della risposta e della riserva secretoria surrenalica. L'ACTH stimola il corticosurrene a secernere cortisolo ed i metaboliti intermedi della biosintesi steroidogenica. Dosi farmacologiche di ACTH possono svelare una ridotta riserva funzionale o la presenza di blocchi nelle vie di sintesi steroidee con incremento degli steroidi a monte della tappa enzimatica coinvolta.</p>
Indicazioni	<p>Diagnosi di iposurrenalismo primitivo (<i>cf. cap 3</i>) in presenza di valutazioni basali nei limiti della norma, ma in un contesto clinico ad alta probabilità di malattia. Diagnosi di iposurrenalismo primitivo in fase subclinica di malattia (forma autoimmune, stadio 2). Valutazione della risposta del 17OHP e di altri steroidi precursori per confermare la presenza di un difetto enzimatico (<i>cf. cap 9</i>) qualora i livelli basali non siano diagnostici.</p>
Controindicazioni	Nessuna.
Precauzioni	Nessuna.
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Il test può essere eseguito in qualunque momento della giornata.
Condizioni preliminari	<p>Iposurrenalismo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) In fase clinica di malattia, il test con la dose classica non è indicato se le valutazioni basali risultano patologiche; necessario per la conferma diagnostica in presenza di valutazioni basali nei limiti di norma in pazienti ad alto rischio. 2) In fase subclinica di malattia alcuni Autori hanno consigliato l'impiego di dosi più basse, tra cui 1 µg, per aumentare la sensibilità diagnostica in pazienti con una funzione basale ancora nei limiti di norma, ma con una ridotta capacità secretoria massimale. <p>Sindromi adreno-genitali: è indicato il test con la dose classica quando i dosaggi basali non risultano diagnostici (spesso nelle forme parziali).</p>
Esecuzione	Dopo il prelievo basale, iniezione in bolo ev della soluzione contenente ACTH, seguita da prelievi a 30 e 60 minuti (<i>vedi sotto</i>)
Scheda infermieristica	<i>Cfr. cap 16a</i>
Possibili effetti collaterali	Molto raramente reazioni allergiche

Manovre da eseguire dopo la fine del test	<p>Nel paziente in fase clinica iniziare la terapia steroidea alla fine del test in attesa del risultato.</p> <p>Nel paziente in fase subclinica, i risultati del test vanno sempre interpretati insieme al contesto clinico, alle valutazioni basali (biochimiche, ormonali ed auto-anticorpali), e la terapia steroidea va iniziata dopo aver visionato il risultato del test. In caso di risposte al test “border-line” in pazienti a basso rischio è consigliabile un <i>follow-up</i> periodico (clinico e biochimico), prima di iniziare la terapia steroidea, o una copertura steroidea solo in caso di stress.</p>
Valutazione dei risultati	<p>Nel soggetto normale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cortisolo: picco > 500-600 nmol/L (18-22 µg/dL) • 17OHPG: picco 100-200 ng/dL <p>Iposurrenalismo (<i>cf</i> cap 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ valori basali di cortisolemia ore 8 < 3 µg/dL e valori di ACTH > 100 pg/mL (e/o valori di PRA > 3.0 ng/dL/h e valori di aldosterone < 5 ng/dL) sono indicativi di iposurrenalismo e non richiedono l'esecuzione del test; ☞ valori basali di cortisolemia compresi tra 3 e 19 µg/dL in pazienti ad alto rischio (positività di anticorpi anti-21-idrossilasi, contesto clinico) non consentono di escludere una condizione di ipocortisolismo primitivo e costituiscono l'indicazione all'esecuzione del test. <p>Picco di cortisolemia inferiore ai valori minimi va ritenuto indicativo di iposurrenalismo (completo o parziale) e trova indicazione al trattamento sostitutivo steroideo anche in relazione al contesto clinico (presenza di altri deficit ipofisari, quadro clinico).</p> <p>Un picco di cortisolo < 500-600 nmol/L (18-22 µg/dL) va ritenuto indicativo di iposurrenalismo primitivo soltanto nell'ambito di un adeguato contesto clinico.</p> <p>È stato suggerito l'impiego di <i>cut-off</i> di picco di cortisolo più bassi (< 415 nmol/L, 15 µg/dL) per aumentare la sensibilità del test.</p>
Interpretazione	<p>Iposurrenalismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cortisolo: picco < 500-600 nmol/L (18-22 µg/dL) <p>Sindromi adrenogenitali da difetto parziale di 21-idrossilasi e di 11-idrossilasi (<i>cf</i> cap 9):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 17OHP > 1000-1500 ng/dL
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	<p>Nel paziente in fase clinica, attendibilità e ripetibilità del test sono buone, ma <u>non superiori</u> alle valutazioni basali.</p> <p>Nel paziente in fase subclinica, attendibilità e ripetibilità del test alla dose classica sono differenti a seconda dei vari Autori; alcuni Autori considerano che il test a bassa dose (<i>cf</i> oltre) abbia migliore attendibilità.</p>
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<p>È un test semplice, privo di controindicazioni, dotato di buona sensibilità e specificità se viene impiegato il <i>cut-off</i> di cortisolo più basso; la bassa dose pare possedere, secondo alcuni Autori, una migliore sensibilità diagnostica rispetto alla dose classica nel diagnosticare pazienti in fase subclinica di malattia.</p>

A bassa dose (1 µg)

Indicazioni, controindicazioni, <i>cut-off</i> e interpretazioni sono le stesse che per il test a dose classica, ma alcuni Autori ritengono che abbia una maggiore sensibilità nella diagnosi di iposurrenalismo nei pazienti con forme “mild” o in fase subclinica	
Scheda infermieristica	<i>Cf</i> cap 16a

Bibliografia

- Arvat E, Di Vito L, Lanfranco F, et al. Stimulatory effect of adrenocorticotropin on cortisol, aldosterone, and dehydroepiandrosterone secretion in normal humans: dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 3141-6.
- Dorin RI, Qualis CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003, 139: 194-204.
- Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79: 923-31.
- Laureti S, Arvat E, Candeloro P, et al. Low dose (1 µg) ACTH test in the evaluation of adrenal dysfunction in pre-clinical Addison's disease. *Clin Endocrinol* 2000, 53: 107-15.
- Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. *Eur J Endocrinol* 1996, 135: 27-33.

11.e. Rapporto Renina/Aldosterone (ARR)

<p>Scopo e meccanismo d'azione</p>	<p>La valutazione dell'ARR si basa sull'aspetto fisiopatologico peculiare dell'iperaldosteronismo primario (<i>cf</i> cap 5), caratterizzato dall'ipersecrezione autonoma di aldosterone con conseguente soppressione cronica della renina e dell'attività reninica (PRA). Tale assetto biumorale viene particolarmente evidenziato dalla contemporanea determinazione dei due ormoni e dal calcolo del loro rapporto. Il razionale del test è quello di amplificare il comportamento divergente dei due ormoni: nei pazienti con iperaldosteronismo primitivo l'aldosterone plasmatico (il numeratore del rapporto) è aumentato e questo, attraverso un <i>feed-back</i> negativo, sopprime la produzione di renina (il denominatore del rapporto). La valutazione dei singoli parametri può in effetti risultare inadeguata, in quanto la renina/PRA (<i>cf</i> cap 2c) può essere soppressa in varie altre condizioni ipertensive, così come possono essere invece variabili i livelli di aldosterone (<i>cf</i> cap 2d): per esempio, nell'ipertensione nefrovascolare (<i>cf</i> cap 6.1) sia PRA che aldosterone sono elevati, mentre sono entrambi ridotti nelle ipertensioni da eccesso di mineralcorticoidi diversi dall'aldosterone (<i>cf</i> cap 6.2) o in corso di assunzione di sostanze ad azione simil-mineralcorticoidi. Inoltre, l'ARR permette di evidenziare modeste elevazioni dell'aldosterone, ancora nei limiti di norma ma inappropriatamente elevate per i ridotti livelli di renina.</p>
<p>Indicazioni</p>	<p><i>Screening</i> dell'iperaldosteronismo primitivo. Consigliabile nei pazienti affetti da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipertensione ed ipopotassiemia (non solo spontanea ma anche provocata da diuretici) • ipertensione di grado II-III • ipertensione resistente • ipertensione ed incidentaloma surrenalico • ipertensione insorta in età giovanile <p>e con anamnesi familiare di ipertensione insorta in età giovanile e/o di eventi cerebrovascolari in età < 50 anni. L'ipopotassiemia non è una condizione necessaria per effettuare lo screening.</p>
<p>Controindicazioni</p>	<p>Nessuna</p>
<p>Precauzioni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gli anti-aldosteronici sono gli unici farmaci che devono essere assolutamente sospesi (per almeno 4-6 settimane) perché determinano falsi negativi. • Consigliabile anche sospendere diuretici e β-bloccanti (falsi positivi). • Se necessario mantenere una terapia antiipertensiva, utilizzare α-bloccanti periferici o calcio-antagonisti (preferibile il verapamil a lento rilascio). • In caso di impossibilità ad interrompere un trattamento antiipertensivo, i risultati dell'ARR possono essere interpretati conoscendo gli effetti delle diverse classi di farmaci: per esempio, il riscontro di una PRA soppressa con ARR elevato in corso di terapia con ACE-inibitori rende ancor più verosimile l'esistenza di un iperaldosteronismo. • Correggere preventivamente eventuale ipopotassiemia
<p>Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.</p>	<p>Le popolazioni afro-americane hanno ridotti livelli di PRA e aldosterone, perciò dovrebbero essere utilizzati <i>cut-off</i> specifici</p>

Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paziente a dieta normosodica 2. Digiuno notturno 3. Prelievo la mattina in ortostatismo, sebbene non vi sia accordo completo sulla postura e sulla durata dell'ortostatismo.
Scheda infermieristica	<i>Cfr cap 16j</i>
Possibili effetti collaterali	No
Valutazione dei risultati	L'iperaldosteronismo primitivo è confermato dal riscontro di PRA < 1 ng/mL/h in concomitanza con valori di aldosterone francamente elevati (> 15 ng/dL) o nell'ambito alto dell'intervallo di normalità. Non esiste unanimità circa il <i>cut-off</i> di ARR, in quanto l'adozione di diversi livelli di <i>cut-off</i> può modificare sensibilità e specificità del test di <i>screening</i> .
Interpretazione	In generale, misurando l'aldosterone in ng/dL e la PRA in ng/mL/h, i valori di <i>cut-off</i> che meglio coniugano sensibilità e specificità si situano tra 30 e 40. Con <i>cut-off</i> pari a 40 la sensibilità ed il valore predittivo negativo sono superiori al 90%, la specificità è di circa l'85% ed il valore predittivo positivo dell'80%.
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Poiché l'ARR ha una grande variabilità, sia per problemi analitici che pre-analitici, è consigliabile ripetere il dosaggio almeno due volte. <i>Non vi sono al momento studi sufficienti a definire un cut-off dell'ARR utilizzando la misura diretta della renina attiva invece della PRA, data soprattutto la maggior ampiezza dell'intervallo di normalità della renina attiva. Non è quindi consigliato l'impiego di tale parametro, anche se indicazioni di massima si possono ottenere considerando che sembra esistere una buona correlazione tra valori di renina attiva e di PRA (1 ng/mL/h di PRA corrisponde a 8.4 mU/L di renina attiva). In ogni caso, laddove non sia disponibile il dosaggio della PRA ma solo quello diretto della renina attiva, nell'evenienza di riscontro di valori di renina attiva vicini ai limiti inferiori di norma a due successive determinazioni ed in concomitanza con concentrazioni di aldosterone > 15 ng/dl, sembra ragionevole sospettare l'esistenza di iperaldosteronismo primitivo.</i>
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	È un test dotato di elevati rapporti costo-beneficio e costo-efficacia, e rappresenta l'indagine di <i>screening</i> più affidabile.

Bibliografia

- Giacchetti G, Mulatero P, Mantero F, Veglio F, Boscaro M, Fallo F. Primary aldosteronism, a major form of low renin hypertension: from screening to diagnosis. *Trends Endocrinol Metab* 2008, 19: 104-8.
- Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screenig and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 2006, 24: 737-45.
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol* 2007, 66: 607-18.

11.f. Test con carico orale di Sodio

Scopo e meccanismo d'azione	L'espansione del volume circolante indotta dal supplemento protratto di sodio con la dieta riduce l'attività dello stimolo del sistema renina-angiotensina sulla sintesi e secrezione di aldosterone, con riduzione dei livelli circolanti e dell'escrezione urinaria dell'ormone. Una mancata inibizione dell'aldosteronuria è indicativa di un'ipersecrezione primaria di aldosterone.
Indicazioni	Conferma della diagnosi di iperaldosteronismo primario (<i>cf</i> cap 5). Si effettua nei pazienti con esami di primo livello suggestivi di iperaldosteronismo primario (rapporto Aldosterone (ng/dL)/Attività Reninica Plasmatica (ng/mL/h) > 30-50).
Controindicazioni	Ipertensione maligna; scompenso cardiaco; insufficienza renale (creatininemia > 1.5 mg/dL o creatinina <i>clearance</i> < 30 mL/min).
Precauzioni	È opportuno che i valori pressori durante il test non siano superiori a 160/100 mmHg.
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Non di rilievo
Condizioni preliminari	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospensione dei farmaci interferenti sulla secrezione di aldosterone (diuretici, β-bloccanti, ACE-inibitori, sartani, antagonisti recettoriali dell'aldosterone) (<i>cf</i> cap 2d); 2. correzione dell'eventuale ipopotassiemia; 3. compenso pressorio (usando α-bloccanti e calcio-antagonisti).
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Supplementare la dieta del paziente con 300 mmol/die di sodio (circa 6 g di cloruro di sodio tre volte al giorno) 2. Nel terzo giorno di supplementazione sodica raccogliere le urine per 24 ore per il dosaggio dell'aldosteronuria e della sodiuria.
Scheda infermieristica	<i>Cf</i> cap 16c
Possibili effetti collaterali	Ipotassiemia: è consigliabile monitorare i livelli di potassio ematico
Interpretazione	Un valore di aldosteronuria in terza giornata del test > 10-15 μ g/24h (in presenza di una sodiuria di almeno 200 mmol/24h) è indicativo di iperaldosteronismo primario.
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Pochi dati in letteratura circa la sensibilità e specificità del test al carico orale di sodio, che si ritengono comunque simili a quelli del test al carico salino endovenoso (<i>cf</i> cap 11g).
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	È considerato un buon test di conferma nella diagnosi biochimica di iperaldosteronismo primario; si ritiene tuttavia che il dosaggio dell'aldosterone urinario impiegato in questo test sia meno attendibile di quello dell'aldosterone plasmatico impiegato in altri test diagnostici. Il dosaggio dell'aldosterone urinario è tecnicamente difficile e non alla portata di tutti i laboratori.

Bibliografia

Kaplan NM. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. J Hypertens 2006, 24: 1899-900.

Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. Crit Rev Clin Lab Sci 2007, 44: 1-85.

11.g. Test con infusione salina

Scopo e meccanismo d'azione	La rapida espansione del volume circolante riduce l'attività dello stimolo del sistema renina-angiotensina sulla sintesi e secrezione di aldosterone, che rapidamente riduce i suoi livelli circolanti. Una mancata riduzione dell'aldosteronemia è indicativa di ipersecrezione primaria di aldosterone.
Indicazioni	Conferma della diagnosi di iperaldosteronismo primario (<i>cf. cap 5</i>). Si effettua nei pazienti con esami di primo livello suggestivi di iperaldosteronismo primario (rapporto Aldosterone (ng/dL)/Attività Reninica Plasmatica (ng/mL/h) > 30-50).
Controindicazioni	Iperensione maligna; scompenso cardiaco; insufficienza renale (creatininemia > 1.5 mg/dL o creatinina clearance < 30 mL/min).
Precauzioni	È opportuno che i valori pressori durante il test non siano superiori a 160/100 mmHg.
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Non di rilievo
Condizioni preliminari	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospensione dei farmaci interferenti sulla secrezione di aldosterone (diuretici, β-bloccanti, ACE-inibitori, sartani, antagonisti recettoriali dell'aldosterone) (<i>cf. cap 2d</i>); 2. correzione dell'eventuale ipopotassiemia; 3. compenso pressorio (usando α-bloccanti e calcio-antagonisti); 4. apporto sodico dietetico libero.
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infondere 2 litri di soluzione salina isotonica (0.9%) in 4 ore (velocità di infusione: 500 mL/h); 2. al termine dell'infusione, effettuare un prelievo per il dosaggio dell'aldosteronemia.
Scheda infermieristica	<i>Cfr cap 16h</i>
Possibili effetti collaterali	Non di rilievo
Interpretazione	Un valore di aldosteronemia al termine del test > 5-10 ng/dL è indicativo di iperaldosteronismo primario.
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Sensibilità e specificità di circa il 75%. L'accuratezza diagnostica è maggiore nel riconoscere l'adenoma. Vi sono dati contrastanti circa l'effetto della variazione individuale nell'apporto salino sui risultati del test.
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	È considerato il test di conferma dotato del miglior rapporto costo-efficacia nella diagnosi biochimica di iperaldosteronismo primario. Comunque, l'accuratezza diagnostica è solo moderata, anche utilizzando i <i>cut-off</i> ottimali in centri di ricerca, per la sovrapposizione dei risultati tra pazienti che hanno o meno la malattia. Il test è più efficace nell'escludere, piuttosto che confermare, l'iperaldosteronismo.

Bibliografia

Kaplan NM. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2006, 24: 1899-900.

Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007, 44: 1-85.

Rossi GP, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens* 2007, 25: 1433-42.

11.h. Test con captopril

<p>Scopo e meccanismo d'azione</p>	<p>Il captopril inibisce l'azione dell'ACE e quindi la conversione enzimatica di angiotensina I in angiotensina II.</p> <p>Se somministrato a pazienti con normale sistema renina-angiotensina, il captopril determina una riduzione della produzione di angiotensina II e di aldosterone ed un incremento del rilascio di renina (per il venir meno del <i>feed-back</i> negativo).</p> <p>È stato suggerito che il captopril abbia un effetto minimo o nullo sulla secrezione di aldosterone e/o di renina nei pazienti con produzione autonoma di aldosterone e possa, quindi, essere utilizzato per differenziare l'iperaldosteronismo primitivo dall'ipertensione essenziale.</p>
<p>Indicazioni</p>	<p>Pazienti affetti da ipertensione ed ipopotassiemia, previa esclusione di iperaldoosteronismo secondario (ipertensione nefrovascolare, <i>cf</i> cap 6) e di ipopotassiemia indotta da altre cause.</p>
<p>Controindicazioni</p>	<p>Ipersensibilità al farmaco, gravidanza, ipotensione, disidratazione, stenosi bilaterale dell'arteria renale.</p>
<p>Precauzioni</p>	<p>Anziani, pazienti con modesto aumento dei valori pressori (eventualmente utilizzare 25 mg anziché 50)</p>
<p>Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.</p>	<p>Le popolazioni afro-americane hanno ridotti livelli di PRA e aldosterone, perciò dovrebbero essere utilizzati <i>cut-off</i> specifici</p>
<p>Condizioni preliminari</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sospensione da almeno 4-6 settimane dei diuretici o antagonisti del recettore per i mineralocorticoidi. • Riduzione progressiva di β-bloccanti, ACE-inibitori o sartani, e clonidina, fino alla sospensione alcune settimane prima del test. • Possono essere mantenuti α-bloccanti (doxazosina) e/o calcio-antagonisti (verapamil in formulazione a lenta cessione), al fine di controllare le ipertensioni severe, ma non vengono somministrati la mattina dell'esecuzione del test. • Il regime dietetico prevede un apporto di sodio di 120-130 mmol/die e 70-80 mmol/die di potassio.
<p>Esecuzione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Un primo campione ematico viene prelevato alle ore 08.00 per la determinazione di PRA, aldosterone, potassiemia. 2. Immediatamente dopo vengono somministrati 50 mg di captopril. 3. Un secondo prelievo per il dosaggio di tali analiti viene eseguito dopo 2 ore dalla somministrazione del farmaco. Viene quindi calcolato l'ARR pre e post captopril. 4. La pressione arteriosa viene rilevata prima della somministrazione ed ai tempi + 60' e + 120'.
<p>Scheda infermieristica</p>	<p><i>Cfr cap 16b</i></p>
<p>Possibili effetti collaterali</p>	<p>Ipotensione</p>

Interpretazione	<p>Un valore di ARR (<i>cf</i> cap 11e) ≤ 30 è stato proposto quale <i>cut-off</i> per la diagnosi di iperaldosteronismo primitivo.</p> <p>Un <i>cut-off</i> di aldosteronemia post-captopril di 14-16 ng/dL avrebbe la migliore accuratezza diagnostica nell'identificare l'iperaldosteronismo, e in particolare l'adenoma. Quando utilizzato come test di conferma, la sua efficacia diagnostica è paragonabile rispetto al test con infusione salina (<i>cf</i> cap 11g), sebbene quest'ultimo appaia leggermente superiore in alcuni studi.</p>
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	<p>Vi sono dati contrastanti circa l'effetto sul risultato del test della variazione individuale nell'apporto salino, come accade in pazienti in cui tale apporto non sia opportunamente standardizzato.</p>
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<p>Il test presenta vantaggi in termini di costi e tempi, in quanto un test positivo non richiede ulteriori test di conferma (come il carico salino).</p> <p>Il test è ben tollerato ed applicabile in situazioni che controindicano l'esecuzione del carico salino (come l'ipertensione severa o l'insufficienza cardiaca).</p> <p>Il <i>cut-off</i> ottimale è ancora oggetto di discussione e vi è maggiore esperienza con l'infusione salina (<i>cf</i> cap 11g); pertanto quest'ultimo viene solitamente preferito come test di conferma al captopril, che viene raccomandato solo in pazienti nei quali il carico salino o la somministrazione di fludrocortisone (<i>cf</i> cap 11i) siano controindicati.</p> <p>Comunque, l'accuratezza diagnostica è solo moderata, anche utilizzando i <i>cut-off</i> ottimali in centri di ricerca, per la sovrapposizione dei risultati tra pazienti che hanno o meno la malattia.</p> <p>Il test è più efficace nell'escludere, piuttosto che confermare, l'iperaldosteronismo.</p>

Bibliografia

- Giacchetti G, Mulatero P, Mantero F, Veglio F, Boscaro M, Fallo F. Primary aldosteronism, a major form of low renin hypertension: from screening to diagnosis. *Trends Endocrinol Metab* 2008, 19: 104-8.
- Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 2006, 24: 737-45.
- Agharazii Douville P, Grose JH, Lebel M. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 2001, 37: 1440-3.
- Rossi GP, et al. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2007, 50: 424-31.

11.i. Test con fludrocortisone

Scopo e meccanismo d'azione	La somministrazione di un mineralcorticoide esogeno (fludrocortisone) inibisce l'attività di stimolo del sistema renina-angiotensina endogeno sulla sintesi e secrezione di aldosterone, con una riduzione dei livelli circolanti dell'ormone. Una mancata inibizione dell'aldosteronemia è indicativa di un'ipersecrezione primaria di aldosterone.
Indicazioni	Conferma della diagnosi di iperaldosteronismo primario (<i>cf cap 5</i>). Si effettua nei pazienti con esami di primo livello suggestivi di iperaldosteronismo primario (rapporto Aldosterone (ng/dL)/Attività Reninica Plasmatica (ng/mL/h) > 30-50).
Controindicazioni	Iperensione maligna; scompenso cardiaco; ipopotassiemia; insufficienza renale (creatininemia > 1.5 mg/dL o creatinina <i>clearance</i> < 30 mL/min).
Precauzioni	Durante tutto il test è necessario un monitoraggio stretto della pressione e della potassiemia. È opportuna una supplementazione preventiva di potassio per os.
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Non di rilievo.
Condizioni preliminari	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospensione dei farmaci interferenti sulla secrezione di aldosterone (diuretici, β-bloccanti, ACE-inibitori, sartani, antagonisti recettoriali dell'aldosterone) (<i>cf cap 2d</i>); 2. correzione dell'eventuale ipopotassiemia; 3. compenso pressorio (usando α-bloccanti e calcio-antagonisti).
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Somministrare 0.1 mg di fludrocortisone acetato ogni 6 ore per 3-4 giorni. 2. Supplementare la dieta del paziente con 30 mmol/8h di sodio (circa 600 mg di cloruro di sodio tre volte al giorno) e con potassio secondo necessità. 3. Effettuare un prelievo per il dosaggio dell'aldosteronemia e dell'attività reninica plasmatica 2 ore dopo l'ultima somministrazione di fludrocortisone.
Scheda infermieristica	<i>Cfr cap 16g</i>
Possibili effetti collaterali	Ipototassiemia, rialzo dei valori pressori.
Interpretazione	Un valore di aldosteronemia al termine del test > 5-6 ng/dL è indicativo di iperaldosteronismo primario se, al termine del test, la PRA risulta < 1 ng/mL/h, i livelli di cortisolo alle h 10.00 sono minori di quelli registrati alle h 08.00 e il potassio è nei limiti.
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	È storicamente considerato il <i>gold standard</i> tra i test di conferma nella diagnosi di iperaldosteronismo primario, sebbene sia stato estensivamente impiegato in pochi centri e non esistano dati affidabili sulla sua predittività.
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	Il test presenta costi elevati, in quanto richiede l'ospedalizzazione per il rischio di grave ipopotassiemia e importante rialzo dei valori pressori. Per tale motivo e per la mancanza di una chiara superiorità in termini di potere diagnostico, tale test è stato sostituito nella maggior parte dei Centri dal test con infusione salina (<i>cf cap 11g</i>).

Bibliografia

Kaplan NM. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2006, 24: 1899-900.

Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007, 44: 1-85.

11.j. Test dell'ortostatismo

Scopo e meccanismo d'azione	Si basa sulla diversa sensibilità dell'aldosterone all'angiotensina II tra i pazienti con adenoma aldosterone-secrente (APA, che sono relativamente indifferenti) e quelli con iperaldosteronismo bilaterale idiopatico (IHA, che mantengono una certa sensibilità e rispondono quindi con un certo incremento dell'aldosterone alle variazioni dei livelli di angiotensina II che si ottengono con il passaggio dal clino all'ortostatismo). Purtroppo, almeno un terzo degli APA è responsivo all'angiotensina II e, pertanto, si comporta in modo indistinguibile dall'IHA.
Indicazioni	Diagnosi differenziale tra APA e IHA.
Controindicazioni	No.
Precauzioni	No.
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	No.
Condizioni preliminari	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere prima per almeno 4-6 settimane anti-aldosteronici, diuretici e β-bloccanti, per almeno 1-2 settimane ACE-inibitori e sartani. Se necessario mantenere una terapia antiipertensiva, utilizzare α-bloccanti periferici o calcio-antagonisti (preferibile il verapamil a lento rilascio).
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> Dopo una notte di riposo, alle ore 07.00, al paziente in clinostatismo viene inserito un catetere venoso; alle ore 08.00 viene prelevato un primo campione di sangue per la determinazione di aldosterone, PRA, cortisolemia e potassiemia. Un secondo campione, per la determinazione degli stessi parametri, viene prelevato alle ore 12.00, dopo che il paziente è rimasto in posizione eretta per 2-4 ore.
Scheda infermieristica	<i>Cfr cap 16i</i>
Possibili effetti collaterali	No
Interpretazione	In condizioni normali ed in pazienti con ipertensione essenziale i livelli di aldosterone aumentano di 2-4 volte con l'ortostatismo. I pazienti affetti da IHA presentano generalmente un incremento dell'aldosterone di almeno il 30-50% rispetto al valore basale; nei pazienti con un APA si assiste all'assenza del fisiologico incremento dell'aldosterone in risposta all'ortostatismo, o addirittura ad una sua riduzione.
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Il test è valido solo se la normale riduzione diurna dei livelli di ACTH viene confermata da un decremento dei livelli di cortisolo tra le ore 08.00 e le ore 12.00. Il test viene considerato non valido se si osserva un incremento sia di aldosterone che di cortisolo durante le 4 ore.

**Giudizio complessivo
costo-beneficio e
costo-efficacia**

Il test è oggi scarsamente applicato, sia per il notevole affinamento delle tecniche di *imaging* rispetto agli anni '70/80 quando il test era stato messo a punto, sia per la sua scarsa accuratezza diagnostica, sia, infine, per il fatto che il *gold standard* per la diagnosi differenziale tra APA e IHA è il cateterismo venoso surrenalico (*cfr cap 16*).

Bibliografia

- Giacchetti G, Mulatero P, Mantero F, Veglio F, Boscaro M, Fallo F. Primary aldosteronism, a major form of low renin hypertension: from screening to diagnosis. *Trends Endocrinol Metab* 2008, 19: 104-8.
- Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 2006, 24: 737-45.
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol* 2007, 66: 607-18.

11.k. Prelievo selettivo dalle vene surrenaliche

Scopo e meccanismo d'azione	Evidenziare la presenza di un adenoma aldosterone-secernente non evidenziato dalle tecniche di <i>imaging</i> . Confermare l'ipersecrezione di aldosterone da parte di una massa surrenalica eventualmente individuata dagli accertamenti di <i>imaging</i> surrenalico.
Indicazioni	Diagnosi differenziali dei sottotipi di iperaldosteronismo primario (<i>cf</i> cap 5). Si effettua nei pazienti in cui gli esami biochimici di primo livello e di conferma sono diagnostici di iperaldosteronismo primario, ma il reperto della TC dei surreni è negativo o dubbio o suggestivo di lesione bilaterale.
Controindicazioni	Allergia al mezzo di contrasto iodato.
Precauzioni	Nessuna.
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Non di rilievo.
Condizioni preliminari	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospensione dei farmaci interferenti la secrezione di aldosterone (diuretici, β-bloccanti, ACE-inibitori, sartani, antagonisti recettoriali dell'aldosterone) (<i>cf</i> cap 2d); 2. correzione dell'eventuale ipopotassiemia; 3. compenso pressorio (usando α-bloccanti e calcio-antagonisti).
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Individuare con metodica flebografica le vene surrenaliche di entrambi i lati mediante cateterismo venoso attraverso la vena femorale; 2. effettuare prelievi venosi per il dosaggio della cortisolemia e dell'aldosteronemia in tali sedi e contemporaneamente nella vena cava inferiore (per il dosaggio dei livelli periferici). <p>È opportuno effettuare prelievi multipli in diversi rami venosi supposti drenare sangue refluo dal surrene, in quanto la variabilità anatomica e la difficoltà tecnica di incannulamento delle vene surrenaliche è alta, soprattutto a destra ove tali vene sono immissarie dirette della vena cava inferiore.</p> <p>Alcuni autori ritengono che la somministrazione di un bolo ev di un farmaco ACTH-agonista (Synacthen), in grado di stimolare la secrezione corticosurrenalica, possa migliorare la capacità discriminatoria dell'esame (aumentando i livelli di cortisolemia).</p>
Scheda infermieristica	<i>Cf</i> cap 16l
Possibili effetti collaterali	Reazione allergica al mezzo di contrasto iodato; perforazione di tronco venoso; spandimento emorragico surrenalico; incremento dei livelli di creatininemia, embolia colessterinica.

Interpretazione	<p>Condizione preliminare determinante per considerare il test idoneo (indicativa di un adeguato incannulamento dei vasi surrenalici) è il riscontro di un rapporto tra il valore di cortisolemia nelle vene surrenaliche e quello periferico (nella vena cava inferiore) di almeno 2-5 volte.</p> <p>In un test idoneo, il rapporto aldosterone/cortisolo di una vena surrenalica (o di un lato) > 2-5 volte rispetto al prelievo controlaterale indica una lateralizzazione patologica dell'ipersecrezione di aldosterone ed è indicativo della presenza da quel lato di un adenoma surrenalico aldosterone-secrente. Alcuni autori richiedono anche la contemporanea soppressione controlaterale della secrezione di aldosterone (rapporto aldosterone/cortisolo controlaterale < periferico).</p>
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	<p>La sensibilità diagnostica è intorno all'80% con una specificità del 100%.</p>
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<p>È un test costoso (necessita il regime ospedaliero di <i>Day Hospital</i>) e non privo di inconvenienti e rischi per il paziente. È inoltre necessario disporre di personale tecnico esperto, per evitare un'alta frequenza di inidoneità del test. È critica la manualità degli angiologi, dalla quale dipende la percentuale di successo di cateterizzazione della vena surrenalica destra. Viene quindi ritenuto indispensabile soltanto quando, in presenza di un'alta probabilità di adenoma aldosterone-secrente, gli accertamenti di <i>imaging</i> non dimostrano una lesione monolaterale, in particolare nei pazienti oltre i 40 anni.</p> <p>Altri esperti giudicano sempre necessaria l'esecuzione del test, in quanto sensibilità e specificità della TC sono considerate non > 55% nella diagnosi di adenoma surrenalico aldosterone-secrente.</p>

Bibliografia

Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004, 136: 1227-35.

11.I. Test con clonidina

Scopo e meccanismo d'azione	Diagnosi differenziale tra feocromocitoma (cfr cap 7) e ipersecrezione di catecolamine secondaria a stati fisio-patologici con iperattività del sistema simpatoadrenergico (cfr cap 2e). La clonidina è in grado di inibire il rilascio di catecolamine mediato dall'attività del sistema simpatico, ma non è efficace in caso di feocromocitoma.
Indicazioni	Valori di noradrenalina aumentati, ma non diagnostici per feocromocitoma
Controindicazioni	Grave insufficienza coronarica o recente IMA, grave bradicardia da malattia del nodo del seno o blocco AV di 2° o 3° grado
Precauzioni	Non eseguire se presenti ipotensione o bradicardia
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	La dose <i>standard</i> di 300 µg è adeguata per il paziente di 60-80 Kg; per peso inferiore o superiore va adeguata per kg di peso corporeo
Condizioni preliminari	Verificare l'esclusione di farmaci interferenti (cfr cap 2e). Eseguire al mattino, paziente a digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile, a riposo da 20 minuti prima del prelievo basale.
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prelievo basale per catecolamine e/o metanefrine plasmatiche 2. Somministrazione Clonidina per os (generalmente 1 cp 300 µg) 3. Manualità come per tutti gli altri test 4. Prelievo per catecolamine e/o metanefrine dopo 3 ore
Scheda infermieristica	Cfr cap 16d
Possibili effetti collaterali	Sonnolenza, ipotensione, bradicardia
Interpretazione	<p>Nel soggetto normale:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ↓ Norepinefrina/Normetanefrina entro i limiti di normalità 2) ↓ Norepinefrina > 50% rispetto al valore basale ↓ Normetanefrina > 40% rispetto al valore basale <p>Non usare Adrenalina per valutare la risposta (↓ molto variabile)</p> <p>Nel paziente con feocromocitoma:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Norepinefrina resta elevata (> 500 pg/mL o > 3 nmol/L) 2) ↓ Norepinefrina < del 50% rispetto al valore basale ↓ Normetanefrina < del 40% rispetto al valore basale <p>Meglio utilizzare entrambi i criteri di risposta</p>
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	<p>Valore predittivo negativo di un test con risposta normale: 75%</p> <p>Valore predittivo positivo di un test patologico: 97%</p> <p>Sensibilità e specificità aumentano (rispettivamente 96% e 98%) se si utilizzano norepinefrina + normetanefrina.</p>

**Giudizio complessivo
costo-beneficio e
costo-efficacia**

Non indicato per aumenti delle catecolamine > 4-5 volte il limite superiore di riferimento e nei rari casi di produzione isolata di epinefrina.

Test non accurato nei pazienti con valori normali o solo lievemente aumentati di catecolamine (possibilità di falsi negativi). I falsi negativi si riducono con il dosaggio di normetanefrina (in questi casi, infatti, la Norepinefrina può essere ridotta dalla clonidina, mentre molto raramente si riduce la Normetanefrina). Il dosaggio delle metanefrine plasmatiche al momento non è alla portata di tutti i laboratori.

12. Altre procedure diagnostiche

12.a. Biopsia surrenalica

Scopo e meccanismo d'azione	Prelievo di campione per esame citologico di una massa surrenalica riscontrata tramite esami strumentali (TAC o RMN).
Indicazioni	Diagnosi differenziale tra massa surrenalica benigna e maligna (metastasi di neoplasia maligna extra-surrenalica).
Controindicazioni	Sospetto feocromocitoma (rischio di crisi ipertensiva); terapie con antiaggreganti piastrinici; terapia con anticoagulanti orali.
Precauzioni	Gli antiaggreganti vanno sospesi 7 giorni prima; gli anticoagulanti vanno sostituiti con eparina a basso peso molecolare sottocute.
Condizioni preliminari	Presenza di radiologo esperto e sala TAC.
Esecuzione	Sotto guida TAC si inserisce un ago sottile per prelievo del campione.
Scheda infermieristica	<i>Cfr cap 16m</i>
Possibili effetti collaterali	Sanguinamento interno e/o ematomi in sede di inserzione dell'ago o nella cavità addominale. Pneumotorace. Infezioni.
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	A causa della difficoltà a prelevare materiale adeguato e della bassa accuratezza diagnostica l'esame viene utilizzato solo in pazienti con massa surrenalica di sospetta natura secondaria (metastasi di neoplasia extra-surrenalica).

