



Data 03/03/2022 Protocollo N° 0099653 Class: G.900.25.1 Fasc. Allegati N° 1 per tot.pag. 30

Oggetto: Trasmissione Decreto n. 28 del 24 febbraio 2022 “Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il paziente con lesione surrenalica”.

Ai Direttori Generali
Aziende Ulss
Azienda Ospedale-Università di Padova
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Istituto Oncologico Veneto IRCCS
Azienda Zero

Ai Presidenti Regionali
AIOP
ARIS

Con riferimento all’oggetto, al fine degli adempimenti di rispettiva competenza, si comunica che con Decreto n. 28 del 24 febbraio 2022 è stato approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per il paziente con lesione surrenalica. Si invitano, pertanto, le SS.LL. a garantire l’applicazione dei relativi contenuti.

Distinti saluti.

Il Direttore
Direzione Programmazione Sanitaria
Dr. Claudio Pilerci
firmato digitalmente

Allegato:
- DDR n. 28 del 24/02/2022

copia cartacea composta di 1 pagina, di documento amministrativo informatico firmato digitalmente da CLAUDIO PILERCI, il cui originale viene conservato nel sistema di gestione informatica dei documenti della Regione del Veneto - art.22.23.23 ter D.Lgs 7/3/2005 n. 82

Area Sanità e Sociale
Direzione Programmazione Sanitaria
San Polo, 2514 – 30125 Venezia
Tel. 041 2791501-1502-3513-3756

PEC area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail programmazione sanitaria@regione.veneto.it



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **028** DEL **24 FEB. 2022**

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il paziente con lesione surrenalica.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento, si approva il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e cura dei pazienti con lesioni surrenaliche, elaborato dalla Rete Endocrinologica Veneta.

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AREA SANITA' E SOCIALE

PREMESSO che il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023, approvato con Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48, in continuità con la precedente programmazione attribuisce un ruolo fondamentale allo sviluppo delle reti cliniche integrate con il territorio, in quanto strumenti atti a garantire parità d'accesso alle migliori cure sanitarie, in grado di fornire una risposta appropriata, personalizzata ed efficace nei luoghi di maggior prossimità del paziente e del contesto familiare;

CONSIDERATO che, tra gli obiettivi del PSSR 2019-2023 vi è il compito di implementare le reti per patologia, in particolare quelle aventi rilievo epidemiologico tra cui la Rete Endocrinologica;

CONSIDERATO, altresì, che tra le patologie più diffuse nel territorio, particolare rilevanza assumono quelle endocrinologiche, in quanto per affrontarne le complessità cliniche, diagnostiche e terapeutiche necessitano di specifiche competenze multidisciplinari, oltre che di un'organizzazione ben definita con specifici livelli di competenze e percorsi assistenziali fruibili in maniera eguale in tutta la Regione del Veneto;

PRESO ATTO che, con Delibera della Giunta Regionale 22 giugno 2016 n. 927 è stata istituita la Rete Endocrinologica Veneta, volta a strutturare percorsi omogenei per specifiche patologie endocrinologiche oltre che indirizzare i pazienti con elevati gradi di complessità ai Centri di eccellenza del territorio regionale, garantendo una migliore fruizione delle competenze specialistiche presenti in Veneto;

POSTO che la DGR n. 927/2016 ha previsto l'istituzione di un Comitato di Coordinamento Regionale, in considerazione della complessità dell'organizzazione territoriale e della necessità di mantenere il miglior stato di efficienza operativa (valutazione dei migliori e più adeguati percorsi diagnostico-terapeutici, risoluzione di criticità operative distrettuali, locali o generali, riconoscimento di esigenze specifiche o particolari);

VISTO il Decreto 28 novembre 2016 n. 129 con cui il Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale, su incarico della Giunta Regionale, ha nominato i componenti del Comitato di Coordinamento ai fini dello svolgimento delle attività assegnate con DGR n. 927/2016;

CONSIDERATO che professionisti della Rete Endocrinologica Veneta hanno elaborato, in collaborazione con la Società Triveneta di Radiologia, con la Società Italiana di Medicina Nucleare, con l'Associazione Medici Endocrinologi e con la Società Italiana di Endocrinologia, il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti con lesione surrenalica, che costituisce l'**Allegato A** parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

VISTO che il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023 richiedeva, ai fini dell'approvazione del PDTA, una relazione sulla sostenibilità economica per l'utilizzo delle risorse e la valutazione della Commissione Regionale per gli Investimenti Tecnologici e in Edilizia (CRITE);

RILEVATO che, con Delibera della Giunta Regionale 29 dicembre 2021 n. 30/DDL è stato approvato il Disegno di Legge Regionale "Adeguamento ordinamentale 2022 in materia di sanità e servizi sociali" al cui art. 10 propone di modificare l'Allegato alla Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48 "Piano Socio-Sanitario Regionale" escludendo dall'iter di approvazione del PDTA, la relazione e la valutazione della CRITE in ragione della natura di tali percorsi;

CONSIDERATO, infatti, che la verifica sulla sostenibilità economica delle risorse impiegate nel percorso viene comunque effettuata con cadenza periodica da parte dell'Azienda Zero, mediante il monitoraggio della spesa e da parte delle competenti strutture regionali mediante l'assegnazione di budget e tetti di spesa;

RITENUTO, quindi, possibile procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti con lesione surrenalica, di cui all'**Allegato A** al presente provvedimento;

RILEVATO che il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in oggetto potrà essere oggetto degli eventuali aggiornamenti che si renderanno opportuni alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento;

DECRETA

1. di considerare le premesse quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti con lesione surrenalica di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;
3. di incaricare l'Azienda Zero al monitoraggio sul rispetto del PDTA di cui al precedente punto, relazionando in merito la Direzione Programmazione Sanitaria;
4. di incaricare la Direzione Programmazione Sanitaria dell'esecuzione del presente atto;
5. di dare atto che il presente decreto non comporta spesa a carico del bilancio;
6. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.



F.to Dr. Luciano Flor



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Allegato A al Decreto n. **0 2 8** del **2 4 FEB. 2022**

pag. 1/27



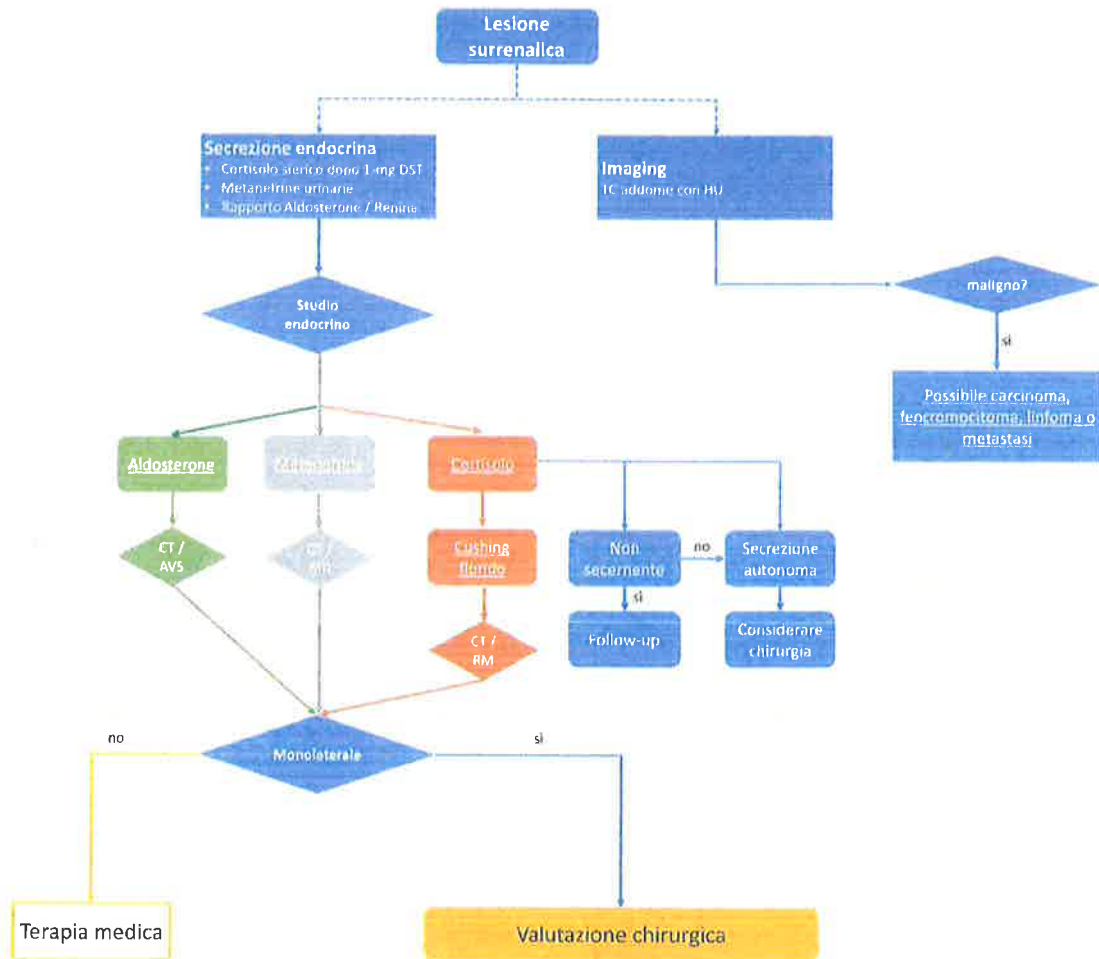
**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)
per il paziente con lesione surrenalica**

**Percorso diagnostico-terapeutico:****Il paziente con lesione surrenalica****Indice**

	<i>pagina</i>
<i>1. Livelli di gestione del paziente con lesione surrenalica e indicazioni di base</i>	<i>3</i>
<i>2. Approccio integrato al paziente con lesione occupante spazio in loggia surrenalica</i>	<i>4</i>
<i>3. Imaging del surrene</i>	<i>5</i>
<i>4. Ipersecrezione di catecolamine: Feocromocitoma-Paraganglioma</i>	<i>7</i>
<i>5. Iperaldosteronismo primario</i>	<i>8</i>
<i>6. Sindrome di Cushing</i>	<i>10</i>
<i>7. Approfondimento genetico</i>	<i>12</i>
<i>8. Carcinoma del surrene</i>	<i>13</i>
<i>9. Imaging nucleare</i>	<i>14</i>
<i>10. Gestione peri-operatoria del paziente candidato alla chirurgia surrenalica</i>	<i>16</i>
<i>11. bibliografia</i>	<i>17</i>
<i>12. Figure</i>	<i>18</i>
<i>13. Tabelle</i>	<i>20</i>



Flow-chart riassuntiva



Legenda:

1-mg DST= test di soppressione con 1 mg di desametasone

TC= tomografia computerizzata

HU= Unità Hounsfield

RM= risonanza magnetica

AVS= cateterismo delle vene surrenaliche



1. Livelli di gestione del paziente con lesione surrenalica e indicazioni di base:

Centro di primo livello: diagnosi e follow-up delle forme di incidentaloma surrenalico non secernente di volume <3 cm e con caratteristiche radiologiche di non sospetto; diagnosi iniziale delle forme secernenti (test I livello)

Centro di secondo livello: diagnosi ormonale di II livello delle forme secernenti cortisolo, aldosterone e catecolamine; follow-up delle forme non secernenti > 3 cm

Centro di terzo livello: diagnosi di II livello, gestione peri-operatoria e follow-up delle forme secernenti cortisolo o catecolamine, cateterismo delle vene surrenaliche in vista di correzione chirurgica dell'iperaldosteronismo primario; in casi selezionati di forme bilaterali macro-/micro-nodulari secernenti cortisolo; indagini genetiche quando indicate; follow-up delle forme non secernenti > 3 cm

Inoltre è indicata la **discussione multidisciplinare** (tra figure professionali dedicate alla patologia surrenalica, quali endocrinologi, radiologi e medici nucleari, endocrino-chirurghi, anatomo-patologi, genetisti, oncologi, laboratoristi, anestesisti, infermieri dedicati e case-manager), durante la quale si presentano dati clinici, biochimici e di imaging radiologico/medico nucleare di persona o tramite sistemi informatizzati di E-Health tra centro Hub e centri Spoke di tutti i casi di patologie incluse nel Registro Italiano delle Malattie Rare e di quello Europeo Orphanet (vedi **Tabella 1**).

È indicato che lo studio radiologico dei surreni si attenga alle indicazioni riportate nel paragrafo Imaging del surrene e che il referto tenga conto di tali indicazioni.

È preferibile che la determinazione del cortisolo libero urinario, salivare (e in casi selezionati di cortisone salivare), della desametazonemia vengano effettuate con metodiche di riferimento (esempio la spettrometria di massa, LC-MS/MS) in laboratori che abbiano calcolato i parametri di normalità e di riferimento per le diverse patologie dell'asse ACTH-cortisolo.



2. Approccio integrato al paziente con lesione occupante spazio in loggia surrenalica

1. Escludere che la lesione surrenalica sia maligna^{1,2}:
 - a. Anamnesi del paziente
 - b. Imaging, preferibilmente Tomografia Computerizzata (TC) o Risonanza Magnetica (RM, se paziente giovane o donna in età fertile)

2. Escludere iper-secrezione ormonale
 - a. Meta- e normeta-nefrine urinarie³
 - b. cortisolo sierico dopo 1 mg di desametazone (1-mg DST) assunto alle ore 23; se il cortisolo alle ore 8:00 della mattina seguente sia >50 nmol/L (preferibilmente con la valutazione combinata di desametazonemia) è indicato procedere con un test di Il livello⁴
 - c. rapporto aldosterone/renina (ARR) in tutti i pazienti ipertesi con le caratteristiche cliniche e secondo le avvertenze riportate di seguito per una corretta modalità di prelievo⁵

3. escludere l'insufficienza surrenalica in casi selezionati, in particolare in caso di lesioni surrenaliche bilaterali, con dosaggio di cortisolo sierico o salivare alle ore 8:00 ed eventuale test al Synachten 250 mcg e.v. con dosaggio 60 min dopo la somministrazione di cortisolo sierico o salivare⁶.



3. *Imaging del surrene*

Il riscontro di una lesione surrenalica (definita massa se ≥ 10 mm) è comune nella pratica clinica, anche in modo incidentale (incidentaloma del surrene), nel corso di uno studio di imaging addominale. La sua prevalenza nella popolazione generale si aggira attorno al 2% negli studi autoptici ed è in stretta relazione con l'età. Infatti, il suo riscontro è raro prima dei 30 anni, arriva al 7% nei soggetti con età >70 anni, con picco di frequenza tra 5^a - 7^a decade di vita.

Il riscontro di massa surrenalica può essere anche secondario all'eccesso ormonale caratterizzato da un evidente quadro clinico.

In ogni paziente con riscontro di massa surrenalica vanno indagate:

- Malignità
- Secrezione ormonale

Le caratteristiche radiologiche alla **TC** sono fondamentali come prima valutazione, e in casi selezionati, anche le informazioni fornite dalla RM sono complementari, per caratterizzare la lesione surrenalica nella maggior parte dei casi.

L'ecografia può incidentalmente identificare masse surrenaliche specie al surrene di destra, per la maggiore esplorabilità di questo lato, ma non possiede l'accuratezza necessaria per una caratterizzazione accurata.

Studio TC dei surreni:

- **Fase basale** (senza mezzo di contrasto, mdc) da eseguire sempre per la determinazione del contenuto di lipidi (il surrene fisiologicamente contiene una notevole quantità di colesterolo). La densità della lesione, espressa in Unità Hounsfield (UH) calcolate nelle immagini, è parametro relativo al contenuto lipidico.
- **Fase contrastografica** con fase arteriosa, venosa (70 sec) e tardiva (15 min). L'impregnazione (wash-in) ed il rilascio (wash-out) del mdc nelle lesioni benigne, caratterizzate da ricca vascolarizzazione, sono in genere molto rapidi. La fase tardiva è indispensabile per il calcolo del wash-out relativo e assoluto dopo 15 min.
- **Calcolo del wash-out assoluto e relativo:**
 - ✓ Wash-out assoluto: $[(HU_{portale}) - (HU_{tardivo})] / [(HU_{portale}) - (HU_{basale})] \times 100$
 - ✓ Wash-out relativo: $[(HU_{portale}) - (HU_{tardivo})] / (HU_{portale}) \times 100$
 - ✓ Note: il feocromocitoma e le metastasi ipervascolarizzate (es. carcinoma renale o epatico) possono mostrare wash-out di tipo benigno ma hanno differente storia clinica. Una lesione surrenalica con una attenuazione arteriosa o venosa >120 HU non deve essere caratterizzata come adenoma, indipendentemente dal wash-out. Anche l'aspetto eterogeneo, con aree di necrosi o emorragia, esclude la diagnosi di adenoma indipendentemente dal wash-out.



La **RM** è metodica altrettanto valida nella caratterizzazione del contenuto adiposo intracitoplasmatico della lesione.

Non utilizzando radiazioni ionizzanti, nel sospetto di adenoma surrenalico incidentalmente riscontrato, la RM è la metodica di imaging da preferire per il suo studio, nei pazienti giovani. In caso di risultato indeterminato alla TC, suggeribile eseguire RM con sequenze per surreni (soppressione del tessuto adiposo tramite la sequenza T1 Gradient Echo con chemical shift IN-OPP, vedi **Figura 1**)⁷.



4. Ipersecrezione di catecolamine: Feocromocitoma-Paraganglioma

Le forme surrenaliche (90% dei casi) sono dette feocromocitomi, mentre quelle extra-surrenaliche, paragangliomi (PGL). Il feocromocitoma nel 90% dei casi è monolaterale, bilaterale nel 10%³. I PGL possono interessare sia i gangli simpatici di torace e addome, con le stesse capacità secretive del feocromocitoma, sia cellule di derivazione dalla cresta neurale migrate a livello dei gangli parasimpatici della testa e del collo, che non hanno tale capacità di sintesi ormonale.

Il feocromocitoma presenta un quadro clinico molto eterogeneo, data la variabilità sia di secrezione da parte del tumore sia di sensibilità dei tessuti periferici all'azione delle catecolamine. I sintomi più frequenti sono palpitazioni, cefalea e ipersudorazione (triade classica, presente solo in 1/3 dei casi), associati ad ansia, pallore, tremori, vertigini e nausea, di durata variabile, spesso confusi per attacchi di panico. A volte la malattia si manifesta con dolore toracico o addominale, mimando un evento ischemico, oppure con iperglicemia, spesso fraintesa per diabete all'esordio. In poco più della metà dei casi si presenta con la classica crisi ipertensiva e nel 20% circa può presentarsi invece con normotensione. Non di rado la diagnosi viene posta in pazienti con incidentaloma del surrene⁸.

La diagnosi si basa sulla misurazione delle metanefrine urinarie frazionate (cataboliti delle catecolamine). Se si sospettano falsi positivi, è opportuno eseguire la raccolta per più giorni, senza farmaci o sostanze interferenti (v. **Tabella 2**), evitando situazioni stressanti (intensa attività fisica, stress) che possano attivare il sistema nervoso simpatico-parasimpatico.

In caso di paziente sintomatico per feocromocitoma, utile ricorrere all'imaging dopo il dosaggio delle metanefrine urinarie (vedi oltre).



5. Iperaldosteronismo primario

L'iperaldosteronismo primario può essere sporadico o raramente familiare; il primo è generalmente causato da un adenoma o da iperplasia unilaterale o bilaterale, il secondo è bilaterale. È presente ipertensione arteriosa moderata-severa, resistente alle terapie convenzionali, ad insorgenza tra 30-50 anni nella forma sporadica (spesso <30 in quella familiare), associata o meno ad ipo-potassiemia spontanea e a sintomi aspecifici quali cefalea, poliuria con nicturia, astenia e crampi muscolari. Si associa a maggior rischio di eventi cardiovascolari (fibrillazione atriale ed infarto miocardico), danno renale, sindrome metabolica rispetto alla ipertensione essenziale.

Diagnosi

Dal momento che l'ipertensione è una condizione molto comune e che l'iperaldosteronismo primario è l'eziologia secondaria endocrina più frequente, è suggeribile il suo screening nelle situazioni elencate in **Tabella 3**. La flow-chart diagnostica, basata su test di I e II livello, è presentata in **Figura 2**.

Il rapporto aldosterone/renina

Il test di screening raccomandato è la valutazione del rapporto aldosterone/renina (aldosterone to renin ratio, ARR). Alcuni farmaci potrebbero modificare i valori di ARR: FANS, steroidi, estrogeni, dopaminergici e antistaminici, SSRI, diuretici e beta-bloccanti, ACE-inibitori, sartani; pertanto andrebbero sospesi almeno 2 settimane prima del prelievo, mentre liquirizia e diuretici anti-aldosteronici andrebbero sospesi per un periodo più lungo (4-6 settimane). Nel paziente iperteso i farmaci anti-ipertensivi che meno interferiscono nel calcolo di ARR, sono i calcio-antagonisti diidropiridinici e la doxazosina.

In **Tabella 4** abbiamo riassunto le principali molecole e condizioni in grado di alterare ARR.

Tuttavia, data la frequente impossibilità pratica di sospendere la terapia anti-ipertensiva o di modificarne la composizione, è possibile interpretare il dato di ARR anche in corso di terapia, purché si tengano presente le interferenze di cui sopra.

Nella **Tabella 5** sono indicati i valori di cut-off di ARR (dal più sensibile al più specifico, in base alle principali unità di misura utilizzate), al di sopra dei quali lo si considera patologico e si prosegue nel processo diagnostico con i test di II livello⁹.

Il prelievo per ARR va fatto il mattino a digiuno, preferibilmente dopo almeno 30-60 minuti di posizione seduta, previa correzione di eventuale ipokaliemia, mantenendo il paziente a dieta normosodica.



I test di conferma per iperaldosteronismo primitivo

I pazienti che risultino positivi al test di screening dovrebbero, secondo le linee guida, essere sottoposti a test di conferma, con l'eccezione di chi abbia un fenotipo florido con valori di aldosterone > 20 ng/dL, ipopotassiemia e ARR positivo.

Il più usato è il **carico salino** (infusione di 2 litri di soluzione NaCl 0.9% in 4 ore), mantenendo il paziente in posizione seduta, con frequente monitoraggio pressorio. L'obiettivo è di dimostrare l'autonomia della secrezione di aldosterone dopo espansione volêmica (cut-off di normalità di aldosterone plasmatico post infusione < 5-7 ng/dL); in alternativa si può eseguire il **test al captopril** (misurazione di aldosterone e renina dopo 50 mg per os di captopril), test valido ma meno standardizzato.

Rimane comunque il problema della caratterizzazione dell'iperaldosteronismo, dato che l'indicazione chirurgica laparoscopica, la più risolutiva, è indicata solo nelle forme sicuramente unilaterali (adenoma o più raramente iperplasia unilaterali). L'imaging tradizionale (TC, RM) può dare risultati ingannevoli e la scintigrafia attende traccianti più specifici e disponibili di quelli attualmente usati. Per la caratterizzazione delle diverse forme di iperaldosteronismo primario si rimanda alla **Figura 2**. Il test conclusivo rimane il **cateterismo delle vene surrenali** (Adrenal Venous Sampling, AVS) che tuttavia è tecnicamente impegnativo. Inoltre non c'è consenso se esso vada eseguito dopo stimolo con ACTH, come pure sui valori di cut-off per confermare la corretta cateterizzazione e la lateralizzazione nella secrezione di aldosterone.

La surrenectomia potrebbe essere indicata senza AVS in pazienti con età <35 anni, ipokalemia spontanea, elevati livelli di aldosterone (con ARR patologico) e lesione surrenalica monolaterale.

Alternativa alla chirurgia è il trattamento medico cronico con antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi, di regola nelle forme bilaterali, ma indicato anche in pazienti con diagnostica incerta o incompleta, o in coloro nei quali l'intervento sia indesiderato o non eseguibile.

La efficacia della terapia medica può essere anche valutata monitorando il valore di renina, che dovrebbe rientrare nei limiti di norma.



6. Sindrome di Cushing

L' ipercorticismo surrenalico ACTH-indipendente è causato da tumori primitivi del corticosurrene, più spesso adenomi (55% dei casi) in età adulta e carcinomi (35%) in età pediatrica. Il rimanente 10% dei casi è attribuibile a forme di iperplasia surrenalica bilaterale, distinte in macro- o micro-nodulari (a seconda che le dimensioni dei nodi siano $>$ o $<$ 1 cm); inoltre si valuta alla istologia la presenza di pigmento (melanina o lipofuscina) e lo stato del tessuto surrenalico circostante i noduli (se iperplastico o atrofico).

Nel caso di iperplasia surrenalica macro-nodulare ACTH-indipendente (bilateral macronodular adrenal hyperplasia, BMAH), la corteccia è sostituita da molteplici noduli anche di ampie dimensioni (3-5 cm), di colorito giallastro; questa condizione può essere dovuta alla presenza di "recettori illeciti" espressi in modo aberrante nel corticosurrene associati a G-proteins (es. recettori per GIP, serotonina, LH, vasopressina). Essi controllano la secrezione di cortisolo dando inizio ad una cascata di segnali intracellulari responsabili di eccessiva proliferazione ed attività cellulare.

Altra forma di ipercorticismo ACTH-indipendente geneticamente determinata è la cosiddetta Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD), che in molti casi si associa al complesso di Carney, sindrome sistemica che comprende anche altri tumori endocrini e mixomi atriali, anomalie della pigmentazione cutanea quali lentiggini e nevi blu, tumori dei nervi periferici. PPNAD si caratterizza per la presenza di surreni di dimensioni normali, con all'esame istologico, numerosi micro-noduli pigmentati e atrofia del surrene non nodulare. Spesso, nei bambini e negli adolescenti con PPNAD, l'ipercorticismo può manifestarsi con andamento periodico o ciclico, determinando un ritardo nella diagnosi¹⁰.

I pazienti con lesione surrenalica secernente cortisolo possono presentare un quadro clinico florido (cortisolo dopo 1 mg DST $>$ 138 nmol/L e gli altri test di primo livello alterati, con un quadro clinico coerente con Sindrome di Cushing, SC) o subclinico (definito come secrezione autonoma di cortisolo, ACS). I pazienti con ACS non presentano segni o sintomi coerenti con CS florido, ma si caratterizzano per una alterazione dei test di primo livello:

- se cortisolo post-1 mg DST $>$ 138 nmol/L
- cortisolo post-1 mg DST tra 50-138 nmol/L e un altro test ormonale alterato (ritmo del cortisolo salivare, o aumento di cortisoloria o soppressione di ACTH ore 8).

Il test con 1-mg DST va interpretato con attenzione in alcune situazioni particolari (v. **Tabella 6**).

Nota Bene: tutte le valutazioni di laboratorio relative all'asse ACTH-cortisolo necessitano della esclusione dell'assunzione di glucocorticoidi esogeni per qualunque via (inalatoria, orale, parenterale, topica, intra-articolare), anche nelle settimane-mesi precedenti l'esame, a seconda dell'emivita del farmaco e della durata della terapia.

**Test di II livello**

Ormonali: Molte forme surrenaliche presentano una secrezione autonoma di cortisolo, che non si caratterizza dal punto di vista clinico nella SC. Dal momento che la mancata soppressione al test 1 mg DST può essere presente nel 30% dei casi di incidentaloma se si considera cut-off 50 nmol/L (o nel 10% dei casi se si considera cut-off 138 nmol/L), bisogna confermare il sospetto di SC con altri test:

- valutazione di ACTH e cortisolo dopo test al CRH e.v. se ACTH al mattino non francamente soppresso (10-20 pg/mL)
- studio del ritmo del cortisolo: cortisolo salivare ore 8:00 e 23:00.

NB: lo studio del ritmo di cortisolo ed ACTH sierici con orario 8:00-16:00 oppure 18:00 è inaccurato ai fini diagnostici e non va richiesto.

- cortisoloria delle 24 ore (possibilmente 2 raccolte data la variabilità di tale parametro, con esclusiva misurazione in LC-MS/MS) tenendo conto del dato della diuresi delle 24 ore, che va sempre indicata, e della funzione renale (che deve essere conservata).



7. Approfondimento genetico

- ARMC-5: forme di ipercorticismo ACTH-indipendente da BMAH
- KDM-1A nelle forme di BMAH GIP-dipendenti
- Carney Complex: forme di ipercorticismo ACTH-indipendente con surreni normali, esito istologico compatibile con iperplasia pigmentata, forme sindromiche o giovane età
- MEN-1: in pazienti con almeno un'altra caratteristica compatibile con MEN-1 (presenza di iperparatiroidismo primario, tumore neuroendocrino o adenoma ipofisario nello stesso soggetto se < 65 anni o in un familiare)
- Genetica di feocromocitoma/paraganglioma in tutti i casi, da eseguire in un centro che permetta lo studio di un pannello completo di geni
- Genetica di iperaldosteronismo familiare: pazienti di giovane età (<30 anni) o con familiarità per iperaldosteronismo primario o per malattia cerebrovascolare prima dei 30 anni



8. Carcinoma del surrene

Il carcinoma del surrene (adrenocortical cancer, ACC) è neoplasia rara (0.05-0.2% tra tutti i carcinomi)ed una incidenza di 2 casi per milione per anno. Si accompagna a SC nel bambino, mentre non sempre presenta una secrezione autonoma di cortisolo nell'adulto. L'età della diagnosi ha andamento bimodale, con picco di incidenza a 5 anni ed uno tra 4^a - 5^a decade. È più frequente in soggetti di sesso femminile e tende ad essere bilaterale nel 10% dei casi.

In caso di segni da ipersecrezione di androgeni (alterazioni del ciclo, irsutismo rapidamente ingravescente) è opportuno considerare una forma maligna di lesione surrenalica.

Sebbene non esistano studi di prevalenza, è noto che l'incidenza di ACC è superiore in pazienti con incidentaloma del surrene, soprattutto nel caso in cui la lesione sia > 4 cm di diametro massimo (oltre questo cut-off si osserva fino al 7% di malignità, arrivando al 25% per lesioni >6 cm di diametro)².



9. Imaging nucleare

Le metodiche utilizzabili nell'approccio al paziente con lesione surrenalica sono

1) **PET/TAC con FDG per diagnosi/esclusione di malignità.**

La PET/TC con FDG è consigliabile:

- a) in presenza di massa surrenalica identificata alla TC in paziente con storia di neoplasia maligna attiva o con forte sospetto di recidiva (privilegiando i casi in cui la massa mostri alla TC caratteristiche sospette come HU >10 o wash-out lento del mdc).
- b) in presenza di massa surrenalica incidentalmente riconosciuta in paziente senza storia di neoplasia maligna e con caratteristiche dubbie alla TC;
- c) in presenza di massa surrenalica che aumenti di dimensioni nel tempo e/o se nel follow-up essa presenti variazione delle caratteristiche che ne faccia sospettare la malignità.

2) **PET/TC con 18F-DOPA o 68Ga-DOTATOC/NOC/TATE**

la metodica PET è superiore a quella scintigrafica/SPET con ¹²³I-MIBG

- a) in paziente con massa surrenalica e diagnosi clinica e/o biumorale di feocromocitoma, per "stadiazione" della malattia, in particolare, per escludere le forme bilaterali e le maligne, in quanto tale metodica total-body permette di identificare anche le localizzazioni extra-surrenaliche.
- b) per confermare o escludere il feocromocitoma in paziente con altre indagini dubbie.

3) **Scintigrafia cortico-surrenalica con ¹²⁵I-Nor-colesterolo**

- a) In casi particolari può essere eseguita prima del cateterismo (valutando caso per caso previa discussione multidisciplinare) in pazienti con diagnosi biochimica certa di iperaldosteronismo primitivo (morbo di Conn), nel caso di TC e/o RM dubbie e con esito di AVS non conclusivo per lateralizzazione esclusiva, tenendo comunque conto che la sensibilità della metodica può essere ridotta in presenza di forme bilaterali sostenute da adenomi di piccole dimensioni. L'indagine richiede l'applicazione di un protocollo ben standardizzato, che preveda l'obbligatorio utilizzo di un'apparecchiatura SPET-TAC, un'attenta pre-valutazione dei farmaci assunti e potenzialmente interferenti. È consigliata l'esecuzione "in soppressione" con Desametazone (sempre previa discussione multidisciplinare, visti i possibili effetti collaterali del farmaco nei soggetti ipertesi).

Vantaggi: è tecnica non invasiva, con buoni valori di Sensibilità e Specificità, specie se acquisita con le moderne macchine ibride (SPET-TC), che ne hanno incrementato la Specificità e, in minor misura, anche la Sensibilità

Svantaggi: irradiazione, durata globale dell'indagine (acquisizione di immagini in più giorni), necessità di medicazione con il cortisonico



- b) nei casi in cui le indagini endocrinologiche e radiologiche abbiano riconosciuto una SC da iperplasia surrenalica bilaterale, previa discussione multidisciplinare. In tale contesto, la eventuale maggior captazione di un lato può orientare verso la surrenectomia monolaterale di quel lato. In questo caso l'indagine va eseguita senza soppressione con desametazione e va preferibilmente completata con SPET/TC.



10. Gestione pre-operatoria del paziente candidato alla chirurgia surrenalica

Management pre-operatorio dell'iperaldosteronismo primario

Una volta terminata la fase diagnostica, prima della chirurgia, è possibile terapia con anti-aldosteronici (MRA) per contrastare l'eccesso di aldosterone (spironolattone 100-200mg, potassio canrenoato 50-200 mg)⁵.

Management peri-operatorio del feocromocitoma

Nella gestione della pressione arteriosa e del rischio di crisi ipertensiva da rilascio di catecolamine, si raccomanda la terapia pre-operatoria prima con α -bloccanti e solo dopo con β -bloccanti, se necessari. È importante rispettare tale ordine, in quanto la somministrazione di β -bloccanti in un paziente senza α -blocco, potrebbe scatenare il rilascio di catecolamine, con conseguente crisi ipertensiva.

Gli α -bloccanti sono utilizzati nel breve termine per il controllo degli episodi ipertensivi e per la preparazione all'intervento chirurgico, anche in assenza di ipertensione arteriosa. Lo schema terapeutico pre-operatorio da utilizzare, anche in caso di crisi ipertensiva, è riassunto in **Tabella 7**³.

Management peri-operatorio dell'ipercorticismo (clinico e subclinico)

In pazienti con ipercorticismo clinicamente manifesto la terapia indicata è la mono-surrenectomia nel caso di forme monolaterali, eventualmente preceduta dalla normalizzazione dei livelli di cortisolo con inibitori della steroidogenesi per contrastare gli aspetti clinici cortisolo-correlati.

Nei pazienti con ipercorticismo subclinico la terapia medica pre-operatoria con inibitori della steroidogenesi non è attualmente raccomandata.

In entrambi i casi, dopo la surrenectomia è necessario un trattamento corticosteroido sostitutivo, in attesa della ripresa dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.



11. Bibliografia

1. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME Position Statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):851-870. doi:10.1530/EJE-10-1147
2. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European society of endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(4):G1-G46. doi:10.1530/EJE-18-0608
3. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-1942. doi:10.1210/jc.2014-1498
4. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-1540. doi:10.1210/jc.2008-0125
5. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916. doi:10.1210/jc.2015-4061
6. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-389. doi:10.1210/jc.2015-1710
7. Ceccato F, Pinelli S, Scaroni C, Lacognata C. Masse surrenaliche a riscontro incidentale: ruolo integrato della diagnostica per immagini. *L'Endocrinologo.* 2019;20(6):329-335. doi:10.1007/s40619-019-00647-5
8. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect.* 2018;7(1):186-192. doi:10.1530/EC-17-0321
9. Cicala MV, Mantero F. Primary Aldosteronism: What consensus for the diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(6):915-921. doi:10.1016/j.beem.2010.10.007
10. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet (London, England).* 2015;386(9996):913-927. doi:10.1016/S0140-6736(14)61375-1
11. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the Patient with Possible Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3121-3131. doi:10.1210/jc.2009-0612
12. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807-2831. doi:10.1210/jc.2015-1818



Figura 1: Proposta di schema diagnostico radiologico per la gestione del paziente con nodo surrenalico:

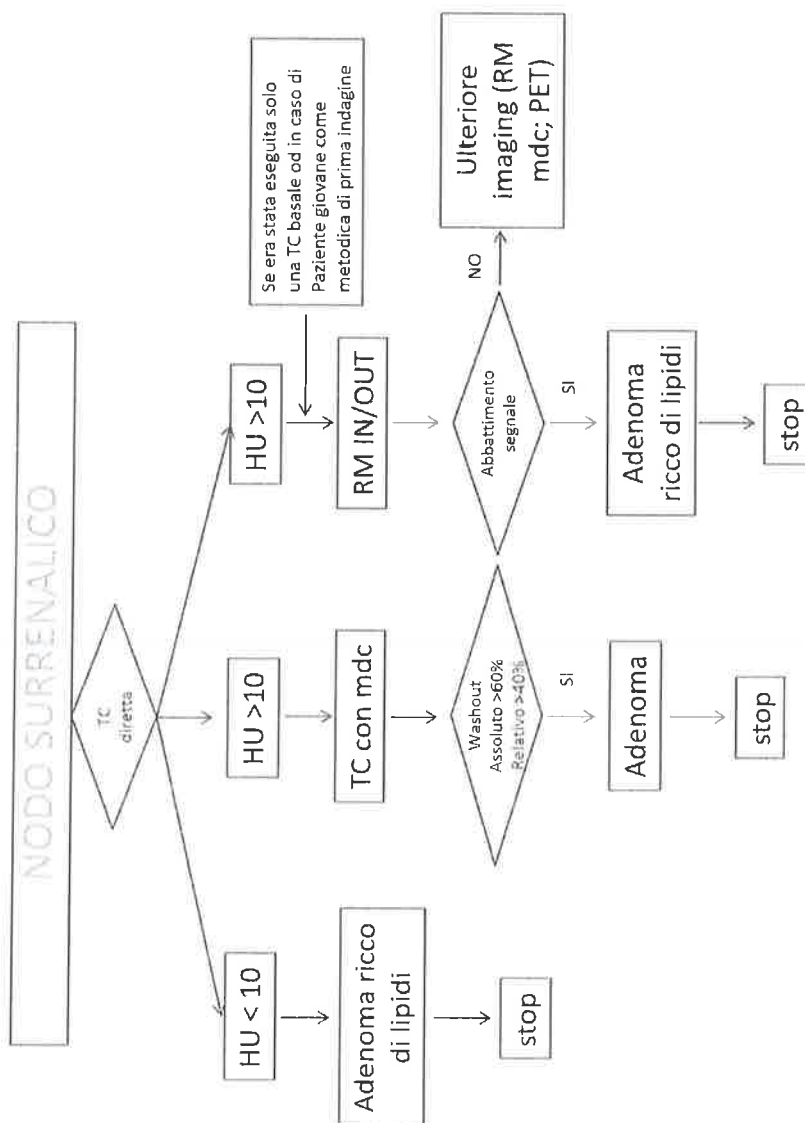
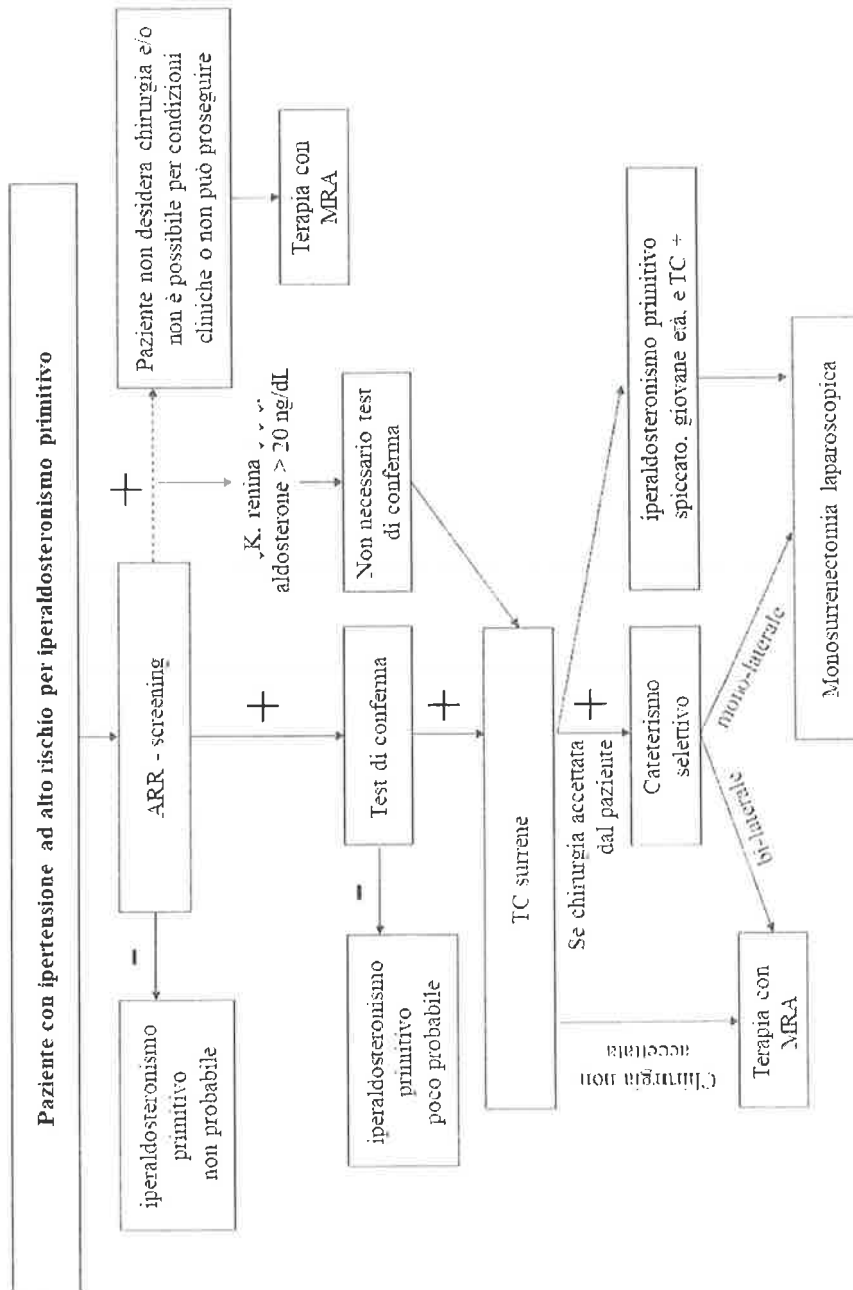




Figura 2: flow-chart diagnostica del paziente con sospetto iperaldosteronismo primitivo. MRA: mineral receptor antagonist



**Tabella 1:** Malattie rare, con i rispettivi codici del registro Europeo ORPHANET, relative al surrene

Multidisciplinary Group (MTG) Adrenal	Patologie rare del Gruppo Multidisciplinare del Surrene
Sporadic PCC/PGL [ORPHA276624]	Sindrome Feocromocitoma-Paraganglioma sporadico
Hereditary PCC/PGL [ORPHA29072]	Sindrome Feocromocitoma-Paraganglioma familiare
Cortisol producing adenomas [ORPHA443287]	Adenomi cortisolo-secerenti
Adrenocortical carcinomas [ORPHA1501]	Carcinomi del surrene
Primary Adrenal Insufficiency [ORPHA101959]	Insufficienza surrenalica primaria
Congenital adrenal hyperplasia [ORPHA418]	Iperplasia Surrenalica Congenita
Familial hyperaldosteronism [ORPHA235936]	Iperaldosteronismi Familiari



Tabella 2: farmaci e sostanze interferenti sulla determinazione di catecolamine e metanefrine urinarie

Formaggi e latticini
Caffè
Carni insaccate e salumi
Salsa di soia
Vino Rosso
Pesce
Cioccolato
Fichi
Fave
Banane
Paracetamolo
Labetalolo/sotalolo
Alfa-metildopa
Antidepressivi triciclici
Fenossibenzamina
Simpaticomimetici
Cocaina
Levodopa
Sulfasalazina



Tabella 3: Condizioni ad alto rischio in cui è opportuno eseguire lo screening per iperaldosteronismo primario

ipertensione arteriosa con ipopotassiemia (spontanea o provocata da basse dosi di diuretici)
ipertensione arteriosa severa (>180/100 mmHg)
ipertensione resistente a 3 antipertensivi(incluso un diuretico) o controllata da 4 o più farmaci
ipertensione ed incidentaloma surrenalico (considerando età e comorbidità)
ipertensione arteriosa con importante danno d'organo
ipertensione e sindrome delle apnee notturne
ipertensione arteriosa con storia familiare di ipertensione arteriosa in giovane età o evento cerebrovascolare<30 anni
ipertensione arteriosa e parenti di I grado con documentato iperaldosteronismo primitivo



Tabella 4: Farmaci e altre condizioni che possono alterare ARR

	Aldosterone	Renina	ARR
<i>Farmaci</i>			
β-bloccanti	↓	↓↓	↑
Agonisti centrali (clonidina, α-metildopa)	↓	↓↓	↑
Anti-infiammatori non steroidei	↓	↓↓	↑
Diuretici - disperdenti potassio	→↑	↑↑	↓
Diuretici - risparmiatori di potassio	↑	↑↑	↓
ACE-inibitori	↓	↑↑	↓
Bloccanti Recettore di Angiotensina II (sartani)	↓	↑↑	↓
Bloccanti la renina	↓	↑ (diretta)	↑ ↓
Ca ²⁺ antagonisti (diidropiridinici)	→↓	↑↑	↓
Ca ²⁺ antagonisti (non diidropiridinici)	→	→	→
<i>Potassiemia</i>			
Ipokalemia	↓	↑	↓
Carico di Potassio	↑	→ ↓	↑
<i>Dieta Sodica</i>			
Restrizione sodica	↑	↑↑	↓
Carico di Sodio	↓	↓↓	↑
<i>Altre condizioni</i>			
Insufficienza renale	→	↓	↑
Pseudo-ipo-aldosteronismo familiare tipo II	→	↓	↑
Gravidanza	↑	↑↑	↓
Ipertensione nefro-vascolare	↑	↑↑	↓
Ipertensione Maligna	↑	↑↑	↓
Invecchiamento	↓	↓↓	↑
Estrogeni / Donne in pre-menopausa	→ ↑	↓	↑



Tabella 5: Cut-off del rapporto ARR in base a diverse unità di misura (porre particolare attenzione ai risultati forniti dal proprio laboratorio).

		Attività reninica plasmatica (PRA)		Renina diretta (DRC)	
		ng/ml/h	pmol/L/min	mU/L	ng/L
Aldosterone Sierico	ng/dL	20	1.6	2.4	3.8
		30	2.5	3.7	5.7
		40	3.1	4.9	7.7
	pmol/L	750	60	91	144
		1000	80	122	192



Tabella 6: Principali situazioni che possono alterare la corretta interpretazione del test con 1 mg di desametasone.

Errore nell'assunzione del farmaco
Aumento delle globuline leganti il cortisolo (estrogeni, gravidanza)
Alcoolismo
Disturbi psichiatrici (depressione)
Obesità
Aumentato/ridotto metabolismo del desametasone <ul style="list-style-type: none">• SSRI/SNRI/atipici: sertralina, fluoxetina, paroxetina, trazodone, citalopram, bupropione, venlafaxina, olanzapina, quetiapina• Statine: simvastatina, atorvastatina• Calcio-antagonisti: verapamil, diltiazem, amlodipina, nifedipina, felodipina• Sartani: irbesartan, losartan• Inibitori di pompa: pantoprazolo, lansoprazolo, omeprazolo• PPAR: pioglitazone, rosiglitazone• β-bloccanti: propanololo• Sedativi: clonazepam• Anti-epilettici: tiagabina, topiramato
Insufficienza renale
Stress
Errori analitici

**Tabella 7:** terapia pre-operatoria nel paziente con feocromocitoma

<p>iniziare trattamento con α-litico almeno 7-14 giorni prima dell'intervento; da preferire α1-selettivi (doxazosina, 2-16 mg/die per os; terazosina 2-15 mg/die per os), da prolungare nei soggetti con recente infarto del miocardio, cardiomiopatia o vasculite indotte da catecolamine. Nel caso sia necessaria una terapia di associazione per ottimizzare il controllo pressorio sono da preferire i calcio-antagonisti (nifedipina 30 mg o amlodipina 5 mg).</p>
<p>Dopo 4-6 giorni dall'inizio della terapia con α-litico, può essere indicato seguire dieta ad alto contenuto di sodio (>5000 mg/die) per contrastare la contrazione della volemia secondaria all'effetto adrenergico.</p>
<p>Se concomita tachicardia è opportuno iniziare dopo alcuni giorni, terapia con β-bloccante, utilizzando preferibilmente i cardioselettivi: atenololo (12.5-100 mg/die) o metoprololo (25-50 mg 3-4 volte/die) Sebbene non cardioselettivo, può essere utilizzato anche il propranololo (20-80 mg 1-3 volte/die). In ogni caso usare β-bloccanti con cautela, iniziando con basso dosaggio. Il labetalolo, dotato di attività α- e β-bloccante (in rapporto 1:7), è sconsigliato in prima istanza (essendo il rapporto α- e β-blocco ideale di 4:1).</p>

