www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio
Italiano

Antonello La Brocca,
Giovanni Orso Giacone, Daniela Zanella

Ipertensione arteriosa secondaria: clinica e laboratorio

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

185

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova" - n° 185 Dicembre 2004 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: La Stampa SpA -

Caleidoscopio
Italiano

Antonello La Brocca,
Giovanni Orso Giacone*, Daniela Zanella*

*Ambulatorio di Endocrinologia - Ospedale di Giaveno e *Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche degli Ospedali di Rivoli e Giaveno*

Ipertensione arteriosa secondaria: clinica e laboratorio

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

185

... il futuro ha il cuore antico
MEDICAL SYSTEMS SpA

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

R.A.H.P. sas
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

Questa monografia costituisce un ampliamento di una precedente splendida monografia realizzata dai Prof.ri Paolo Dessì-Fulgheri e Alessandro Rappelli sull'ipertensione arteriosa. A differenza della precedente, l'interesse di questa viene esclusivamente incentrato sulle forme secondarie. Si tratta di condizioni estremamente poco frequenti, si stima che costituiscano, allo stato attuale delle conoscenze, solo il 5-10% di tutti i casi di ipertensione, ma proprio per questo di difficile riscontro nella pratica professionale e quindi è importante conoscerne bene tutte le caratteristiche per evitare che anche questi pochi casi vengano classificati come "ipertensione essenziale", ignorando quegli elementi che invece dovrebbero sollecitare il nostro interesse per un approfondimento diagnostico.

In questo senso dovremo stare attenti ai possibili elementi che sono inusuali nell'ipertensione essenziale: l'esordio prima dei 20 e dopo i 50 anni, valori pressori marcatamente elevati, specie se associati a retinopatia di grado III/IV, segni di danno d'organo, ipokaliemia spontanea, soffio addominale periombelicale, ipertensione parossistica con cardiopalmo, sudorazione e tremori, storia familiare di nefropatie, reni palpabili all'esame obiettivo, ematuria ed infine scarsa risposta ad una corretta terapia farmacologica.

Devo ringraziare quindi gli Autori che hanno affrontato questo tema condividendo con tutti noi la loro diretta esperienza maturata in anni di lavoro.

Il Dott. Antonello La Brocca ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia, e la Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. Attualmente svolge attività di Dirigente Medico ad Alta Specializzazione presso l'Unità Operativa Autonoma di Medicina Interna dell'Ospedale di Giaveno (TO). Ha svolto attività di docenza per l'insegnamento di Endocrinologia presso la Scuola Infermieri Professionali dell'Ospedale di Avigliana (TO) dal 1993 al 1995. Nel 1998 ha ottenuto il premio " Augusti Murri Award "al corso di aggiornamento 'Forum Clinico' tenutosi a Firenze per la presentazione del caso clinico dal titolo: "Pseudo-ischemia miocardica ad eziologia neuroendocrina". Il dott. La Brocca è autore di 85 pubblicazioni scientifiche sulle

principali riviste italiane ed internazionali nel campo dell'endocrinologia e della medicina interna, ha partecipato a oltre 110 convegni e congressi nazionali ed internazionali anche in qualità di relatore. E' socio ordinario della Società Italiana di Endocrinologia dal 1993 e della Società Italiana di Medicina Interna dal 1996.

Nella pratica quotidiana oltre all'attività di diagnosi e cura presso la divisione di Medicina Interna e presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale di Giaveno, è responsabile dell'Ambulatorio Ospedaliero di Endocrinologia occupandosi prevalentemente di tireopatie e dello studio dell'ipertensione arteriosa soprattutto secondaria, con effettuazione anche del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore; di recente collabora inoltre all'attività del Servizio Ospedaliero di Diabetologia.

Il Dott. Giovanni Orso Giacone è Capo-Dipartimento dei Servizi Diagnostici dell'ASL 5 e Primario dell'Unità Operativa Autonoma dei Laboratori Analisi Cliniche dell'Ospedale di Rivoli, dell'Ospedale di Giaveno e del Poliambulatorio di Collegno. Ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia e la specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva e in Patologia Generale presso l'Università di Torino. E' docente presso la Scuola Infermieri Professionali dell'Ospedale Maria Vittoria di Torino dal 1979 al 1983. Professore a contratto e successivi incarichi di insegnamento presso la Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Torino dal 1989 al 2002. Autore di 73 pubblicazioni scientifiche sulle principali riviste nazionali del settore. Ha partecipato a circa 130 convegni e congressi anche in qualità di relatore o moderatore. Membro delle principali Società Scientifiche di Medicina di Laboratorio, è attualmente Presidente regionale della SIMEL(Società Italiana di Medicina di Laboratorio).

La dott.ssa Daniela Zanella è Dirigente Medico del Laboratorio di Analisi Cliniche dell'Ospedale di Giaveno (TO), Responsabile di U.O.S. Nella pratica quotidiana si occupa prevalentemente di Allergologia ed Autoimmunità; in particolare ha sviluppato problematiche e redatto pubblicazioni riguardanti la Celiachia. Ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia, e le Specializzazioni in Igiene e Medicina Preventiva e in Patologia Clinica, presso l'Università di Torino. Svolge attività di docenza integrativa presso la Scuola di Specializzazione di Patologia Clinica presso l'Università degli Studi di Torino. Autrice di oltre 60 pubblicazioni scientifiche sulle principali riviste italiane del settore, ha partecipato a oltre 100 corsi e convegni, anche in qualità di relatore.

Sergio Rassu

Introduzione

Per Ipertensione Arteriosa Secondaria si intende uno stato ipertensivo di cui è noto il momento patogenetico.

Il termine secondaria si contrappone a quello essenziale, che identifica la maggior parte dei casi (> 90%) e rivela, diciamo così, la nostra ignoranza sui meccanismi causali dell'ipertensione. Si stima che le ipertensioni secondarie rappresentino circa il 10% di tutte le forme di ipertensione, anche se i dati di prevalenza sono tutt'altro che sicuri, ed è verosimile che siano sottostimati.

Perché ricercare una ipertensione secondaria? Quali esami richiedere? A quali pazienti riservare l'iter diagnostico?

Non ha senso applicare un protocollo standardizzato per lo screening di tutte le forme di ipertensione secondaria ma, piuttosto, effettuare un programma diagnostico individualizzato in base a criteri clinico-anamnestici che possano indirizzare verso alcuni tipi di ipertensione secondaria.

Le caratteristiche cliniche comuni a tutte le forme di ipertensione secondaria sono rappresentate da:

- età d'esordio minore di 20 o maggiore di 50 anni;
- valori pressori elevati;
- grave danno d'organo;
- risposta inadeguata ad un trattamento farmacologico congruo;
- assenza di familiarità per ipertensione.

Occorre tenere presente che una forma di ipertensione secondaria può sovrapporsi ad una ipertensione essenziale, complicandone il decorso.

Risulta pertanto evidente l'importanza di un attento screening dei pazienti ipertesi atto ad escludere la presenza di una patologia potenzialmente curabile in via definitiva.

Di seguito viene riportata una articolata classificazione delle possibili cause di ipertensione arteriosa secondaria.

Classificazione

1. Cause Renali

- PARENCHIMALE BILATERALE:
  a) glomerulonefrite acuta
  b) nefrite cronica
  c) rene policistico
  d) nefropatia diabetica
  e) idronefrosi
- NEFROVASCOLARE:
  a) stenosi arteria renale
  b) infarto renale
  c) vasculite
- RIDOTTO VOLUME RENALE
- RITENZIONE PRIMITIVA DI SODIO.

2. Cause endocrine

1. Iperaldosteronismo primitivo
2. Iperplasia surrenale congenita
3. Sindrome di Cushing
4. Acromegalia
5. Ipotiroidismo ed Ipertiroidismo
6. Iperparatiroidismo
7. Feocromocitoma ed altri tumori cromaffini
8. Sindrome da carcinoide
9. Reninoma
10. Difetti enzimatici.

3. Coartazione aortica

4. Ipertensione indotta da gravidanza

5. Cause neurologiche

- Malattie intracraniche:
  a) masse occupanti spazio

b) encefalite
c) encefalopatia da piombo
d) sindrome diencefalica

■ Disturbi del centro vasomotore:
a) disturbi vascolari
b) poliomielite bulbare
c) acidosi respiratoria

6. Da stress acuto

1. Iperventilazione psicogena
2. Ipoglicemia
3. Pancreatite
4. Ustioni
5. Post-operatoria
6. Sindrome da astinenza dall'alcool
7. Crisi falciforme

7. Da aumento dei volumi plasmatici

8. Alcool

9. Liquirizia

10. Farmaci

1. Estrogeni
2. Glicocorticoidi
3. Mineralcorticoidi
4. Amine simpaticomimetiche
5. FANS
6. AntiMAO (se associati a cibi contenenti tiramina)
7. Beta-2-stimolanti
8. Ergotamina
9. Preparati tiroidei.

Ipertensione Nefrovascolare

La prevalenza dell'Ipertensione Nefrovascolare è dell'1% nella popolazione degli ipertesi, ma raggiunge il 15-45% in casistiche selezionate di pazienti con ipertensione grave, resistente o rapidamente progressiva, o in casistiche di pazienti con aneurisma aortico e patologia vascolare agli arti inferiori.

Patogenesi

Il meccanismo patogenetico fondamentale alla base dell'ipertensione nefrovascolare è rappresentato dall'attivazione del sistema renina-angiotensina che si verifica a seguito di una situazione determinante ipoperfusione/ischemia a carico di uno dei due reni, come ad esempio in presenza di una stenosi dell'arteria renale. La renina prodotta in eccesso da parte delle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare agisce su di un substrato secreto dal fegato, l'angiotensinogeno, ne idrolizza il legame leucina-leucina producendo così angiotensina I, che è un decapeptide; sull'angiotensina I agisce un enzima, l'enzima convertente (ACE) sintetizzato nel polmone, nel rene ed in altri distretti vascolari, il quale stacca dall'angiotensina I due aminoacidi (la leucina e l'istidina) dando così origine all'angiotensina II, che è un octapeptide. L'angio-

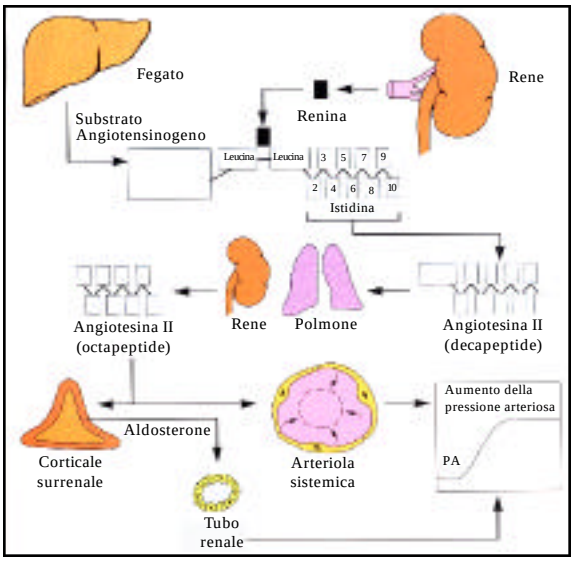


Figura 1. Meccanismo patogenetico dell'ipertensione nefrovascolare. Tratta da: G.M. Besser, A.G. Cudworth. Atlante di Endocrinologia Clinica, USES Editore.

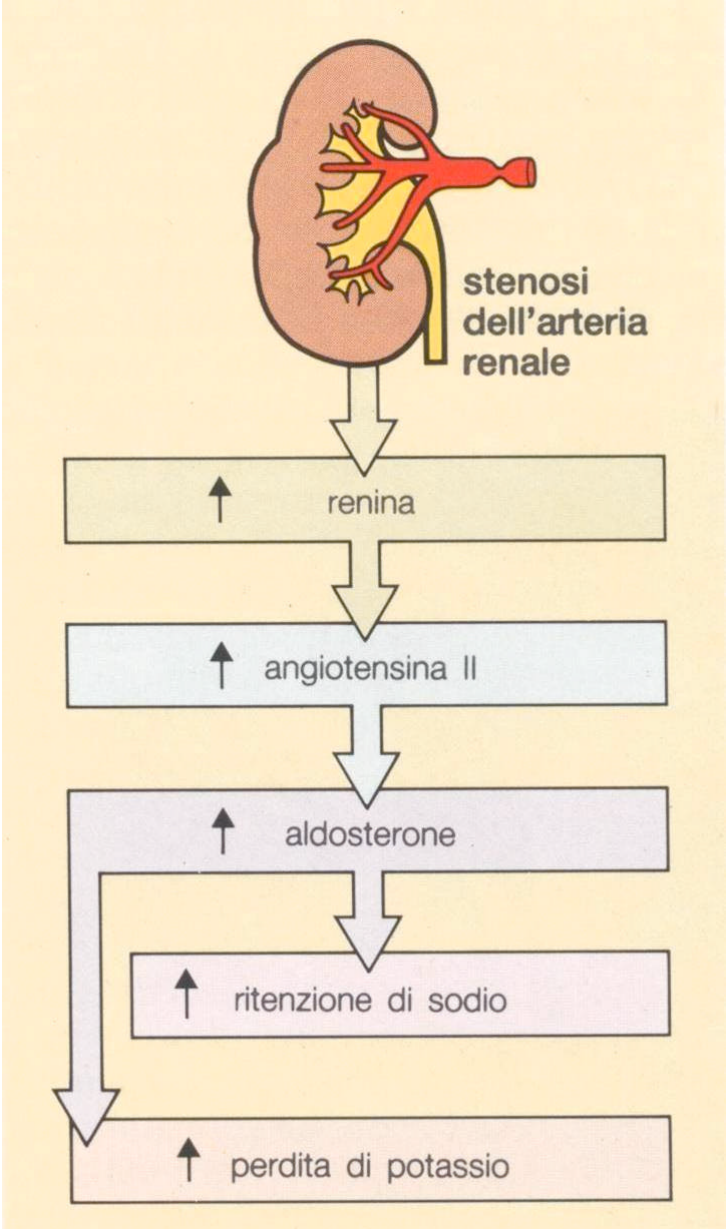


Figura 2. Meccanismo patogenetico dell'ipertensione nefrovascolare. Tratta da: G.M. Besser, A.G. Cudworth. Atlante di Endocrinologia Clinica, USES Editore.

tensina II è un potente vasocostrittore in grado quindi di determinare un aumento delle resistenze vascolari periferiche e quindi ipertensione arteriosa. A sua volta sempre l'angiotensina II va a stimolare la biosintesi ed il rilascio dalle cellule della zona glomerulare del corticosurrene di aldosterone il quale, agendo in sede renale a livello del tubulo contorto e dell'ansa di Henle, determina riassorbimento di sodio ed escrezione di potassio. L'aumento della volemia ad opera dell'effetto osmotico esercitato dalle molecole di sodio riassorbite nonché l'ipersodiemia che sensibilizza le cellule muscolari liscie delle pareti vasali all'azione delle sostanze vasocostrittrici endogene (come ad esempio le catecolamine), contribuiscono assieme all'angiotensina II ad indurre e sostenere il regime ipertensivo (vedi figure 1 e 2).

Cause

Fra le cause di ipertensione nefrovascolare una delle più importanti è costituita dalla stenosi dell'arteria renale; la figura 2 ne mostra la cinetica.

Altra causa è rappresentata dall'aterosclerosi: è responsabile dei 2/3 di ipertensione nefrovascolare dell'adulto, fa parte generalmente di un quadro aterosclerotico polidistrettuale, si riscontra nei soggetti di sesso maschile con frequenza doppia rispetto alle femmine, è generalmente associata a tabagismo, diabete o dislipidemia.

La displasia fibromuscolare è la causa più frequente di stenosi dell'arteria renale nell'età adolescenziale e giovanile, e nelle donne.

Altre cause di ipertensione nefrovascolare sono rappresentate da:

- dissezione aortica e/o dell'arteria renale;
- cause compressive extrarenali (neoplasie, fibrosi retroperitoneale ed ematoma perirenale o sottocapsulare, retrazioni cicatriziali);
- malformazioni vascolari (fistole AV, emangiomi);
- aneurismi dell'arteria renale ed intrarenale;
- arteriti sistemiche ed aortiti;
- cause iatrogene.

Caratteristiche cliniche

Le caratteristiche cliniche suggestive dell'ipertensione nefrovascolare si possono così schematizzare:

- esordio dell'ipertensione prima dei 30 anni o dopo i 50 anni;
- esordio improvviso dell'ipertensione o aggravamento repentino di una ipertensione precedentemente stabile (sovrapposizione dell'ipertensione nefrovascolare su ipertensione essenziale);
- ipertensione grave o resistente;
- presenza di lesioni aterosclerotiche in altri distretti vascolari;
- anamnesi familiare negativa per ipertensione;
- peggioramento rapido della funzione renale, specie in seguito all'uso di ACE-inibitori, con reperti urinari negativi;
- edemi polmonari ricorrenti;
- presenza di soffi addominali all'esame obiettivo.

Iter diagnostico

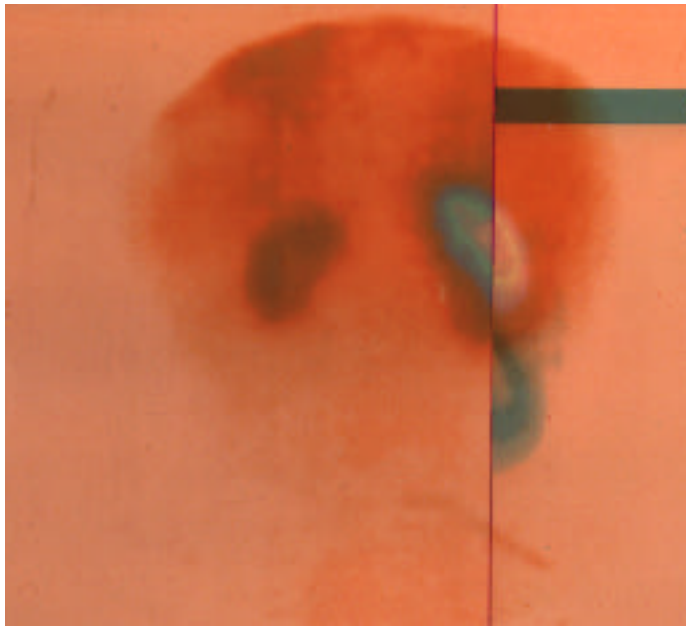
L'iter diagnostico dell'ipertensione nefrovascolare prevede:

1. **Dosaggio della PRAcircolante nel sangue periferico**: ha una ridotta sensibilità e specificità, con percentuali oscillanti fra il 50 ed il 60% per entrambe.

2. **Dosaggio della PRA circolante dopo test al Captopri**l: ha una resa diagnostica maggiore con una eccellente sensibilità (96%) ma bassa specificità (50%); l'effetto inibitorio dell'enzima convertente realizzato dal captopril (50 mg) non solo provoca una riduzione dei valori pressori, ma evoca una iperreninemia reattiva alla caduta dell'angiotensina II; il limite di questa metodica è rappresentato dal fatto che bisogna interrompere la somministrazione di ACE-inibitori e altri farmaci anti-ipertensivi che possano interferire con l'attività reninica.

3. **Scintigrafia Renale**: va effettuata dopo somministrazione di 50 mg di Captopril e costituisce forse il miglior test di screening non invasivo (sensibilità: 90% e specificità: 95%); nella settimana che precede l'esame il paziente non deve assumere calcio-antagonisti, diuretici ed ACE-inibitori; inoltre la terapia antiipertensiva in atto va sospesa 24 ore prima dell'esame.

4. **Ecodoppler delle Arterie Renali**: offre una valutazione morfologica e funzionale; è una procedura tecnicamente complessa, la cui accuratezza diagnostica è operatore dipendente; la brevità dell'arteria renale, l'eventuale



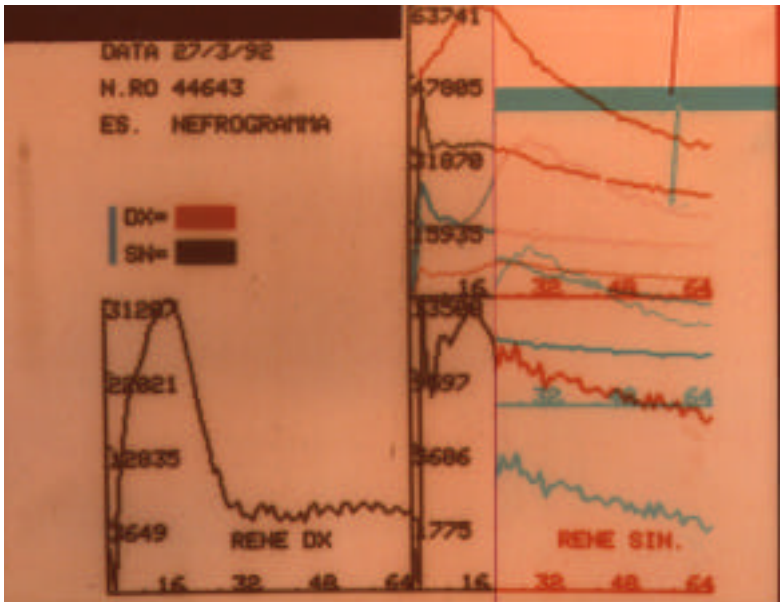


Figure 3a e 3b. Immagine Nefrografica con curve di captazione del tracciante "evidente asimmetria di entrambi i reni con ritardo della fase vascolare sini - stra". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

presenza di arterie accessorie e l'obesità sono fattori che riducono l'efficacia della metodica; in studi recenti si è dimostrata una sensibilità ed una specificità del 98% circa.

5. **Angio-Tac Spirale**: è una metodica di recente introduzione con la quale si ottengono immagini simil-angiografiche con modalità non invasiva ed iniettando il mezzo di contrasto per via venosa; la sensibità è di circa dell'85% e la specificità del 100%.

6. **Angio-RMN**: è una metodica che fornisce un'immagine del flusso ematico e non del lume; non necessita di mezzo di contrasto; l'efficacia della metodica è sostanzialmente sovrapponibile all'angio-TAC; può trovare una indicazione precisa nei pazienti con insufficienza renale dove l'uso del mezzo di contrasto può essere rischioso.

7. **Arteriografia Renale**: e' indispensabile quando si progetti la correzione delle stenosi con angioplastica che viene effettuata in un unico tempo; vi è possibile rischio di nefrotossicità; rappresenta il gold-standard per la diagnosi dell'ipertensione nefrovascolare (figure 4 e 5).

Figura 4. Arteriografia Renale di base "evidente stenosi dell'arteria renale sinistra, duplicità vasale a destra". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

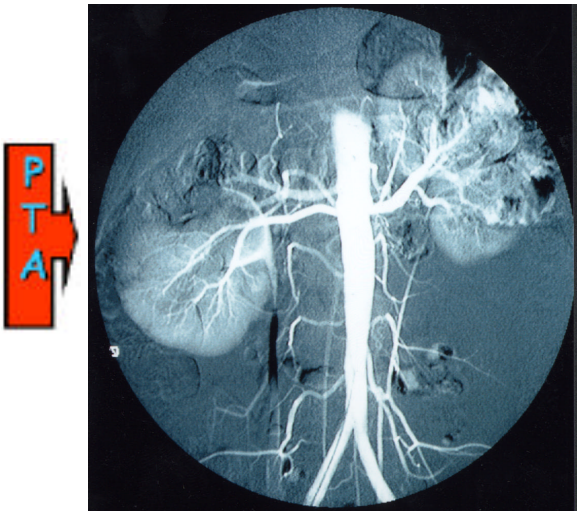


Figura 5. Arteriografia Renale dopo angioplastica "evidente normalizzazione del quadro a sinistra". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

Cenni di terapia

Nella stenosi dell'arteria renale, gli scopi della terapia sono il controllo della pressione arteriosa e la stabilizzazione della funzione renale con il ripristino della perfusione renale. Le opzioni terapeutiche comprendono l'angioplastica transluminale percutanea, la rivascolarizzazione chirurgica ed il trattamento medico conservativo. Quest'ultimo è chiaramente inferiore agli altri due trattamenti e dovrebbe essere riservato ai pazienti con precise controindicazioni all'intervento chirurgico o all'angioplastica.

L'angioplastica viene generalmente considerata il trattamento iniziale di scelta sia nella displasia fibromuscolare, in cui si è dimostrata efficace in circa il 50% dei pazienti, che nella stenosi aterosclerotica, in cui risulta almeno altrettanto valida.

L'angioplastica è particolarmente utile anche nei soggetti anziani considerati ad alto rischio chirurgico.

Sulla base di studi non controllati, è stato proposto che l'angioplastica possa essere utile nei pazienti anziani con compromissione della funzionalità renale da stenosi dell'arteria renale.

Stabilizzazione o miglioramento della funzione renale sono stati osservati in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale.

In caso di fallimento dell'angioplastica, bisogna prendere in considerazione la rivascolarizzazione chirurgica tenendo presenti l'età del paziente e la sua idoneità all'intervento chirurgico. E' stata riportata una mortalità operatoria che varia tra il 2 ed il 7%.

Iperaldosteronismo Primitivo

L'Iperaldosteronismo Primitivo è la sindrome risultante dalla ipersecrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale, indipendentemente dalla stimolazione fisiologica del sistema renina-angiotensina (figura 6).

Fino a qualche anno fa si riteneva che fosse una causa rara di ipertensione secondaria, con una prevalenza stimata di 0.5 – 2% della popolazione ipertesa. In realtà la prevalenza varia considerevolmente a seconda delle diverse casistiche oscillando tra lo 0.5 e il 20%.

Utilizzando i più recenti criteri di screening, la prevalenza nella popolazione si assesta sul 2-5% degli ipertesi. Se però si considera la prevalenza dell'iperaldosteronismo primitivo in una popolazione di ipertesi refrattari alla

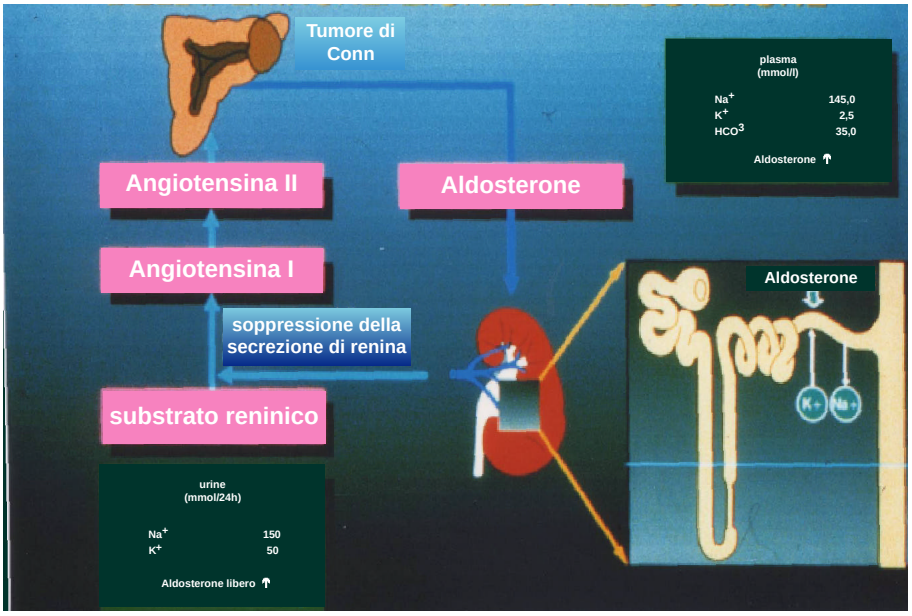


Figura 6. Schematizzazione delle modificazioni fisiopatologiche che si verificano nell'iperaldosteronismo primitivo " l'autonomia della sintesi e della secrezione di aldosterone da parte dell'adenoma surrenalico porta ad una ritenzione di sodio ed una perdita di potassio eccessive, prevalentemente attraverso l'effetto esercitato dal mineralcorticoide a livello del tubulo distale e dell'ansa di Henle; viene quindi inibita la liberazione di renina e questo provoca la riduzione dei livelli circolanti di angiotensina II ".

terapia, ove per refrattarietà si intende la mancata risposta terapeutica alla contemporanea somministrazione di tre differenti classi di anti-ipertensivi, la percentuale sale al 10-15%.

La rivalutazione dell'iperaldosteronismo è stata la conseguenza della dimostrazione che l'ipopotassiemia non è un elemento costitutivo della sindrome, come originariamente descritto da Conn nel 1954, ma può mancare nella metà dei casi.

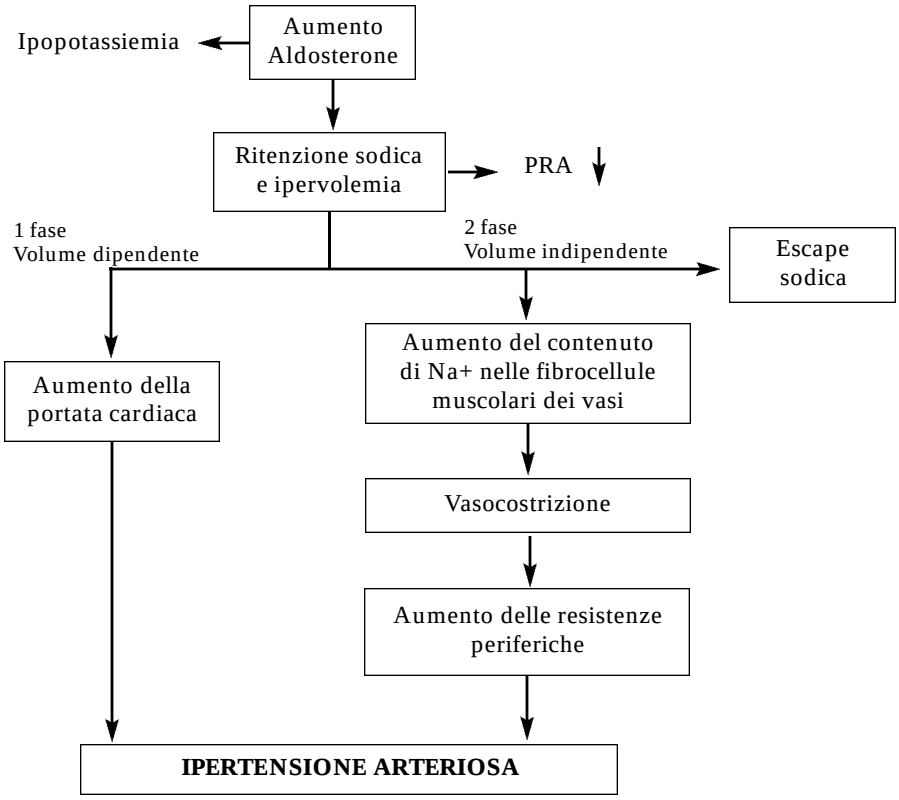
Classificazione

L'iperaldosteronismo primitivo può essere così classificato:

- Adenoma aldosterone secernente: monolaterale
  atipico:
  - renino-sensibile
  - bilaterale
  - familiare
- Iperaldosteronismo idiopatico: micronodulare
  macronodulare
- Iperplasia surrenalica primaria
- Iperaldosteronismo sopprimibile con glucocorticoidi
- Iperaldosteronismo familiare
- Carcinoma
- Tumore extrasurrenalico

Meccanismi patogenetici dell'ipertensione indotta dall'eccesso di aldosterone

Si possono così schematizzare:



Inoltre l'aldosterone determina:

- aumento della deposizione di collagene a livello cardiaco e perivascolare;
- fibrosi miocardica che unita all'ipertrofia indotta dall'aumento dei valori pressori causa una riduzione della compliance ed, in ultima analisi, una insufficienza diastolica;
- stimolazione diretta sui centri regolatori cerebrali con aumento delle resistenze periferiche;

- regola l'ingresso del sodio nelle cellule muscolari liscie della parete vascolare, con aumentata contrattilità;
- aumento del numero dei canali del calcio a livello cardiaco;
- amplificazione degli effetti della vasopressina a livello renale.

Quadro clinico e di laboratorio

L'iperaldosteronismo è più frequentemente diagnosticato fra i 30 ed i 50 anni; nelle forme genetiche l'insorgenza è precoce potendo esordire anche in età infantile.

L'ipopotassiemia non è un elemento costitutivo della sindrome, come originariamente descritto da Conn nel 1954, ma può mancare nel 50% dei casi; è inoltre presente ipomagnesiemia.

L'ipertensione arteriosa è stabile, di grado medio-elevato, scarsamente rispondente ai comuni presidi farmacologici utilizzati nel trattamento dell'ipertensione essenziale, con aumentata incidenza di complicanze dovute a danno di organi bersaglio (aumentata incidenza di accidenti cerebrovascolari, IMA, IRC, scompenso cardiaco).

Altri sintomi presenti e dirimenti sono i seguenti:

· cefalea;
· astenia, adinamia;
· parestesie;

→ attribuibili all'ipokaliemia, quando presente

· dolori muscolari crampiformi;
· depressione psichica (da ipomagnesiemia);
· poliuria e nicturia (da alterazione dei meccanismi renali di concentrazione delle urine);
· tubulopatia ipokaliemica;
· alterazioni ECGrafiche: appiattimento dell'onda T, comparsa di un'onda U, sottoslivellamento del tratto ST-T, allungamento del tratto Q-T, extrasistolia ventricolare, flutter e fibrillazione atriale;
· manifestazioni tetaniche;
· ridotta tolleranza al carico di glucosio;
· stipsi.

Quando sospettare un Iperaldosteronismo Primitivo?

Possiamo sospettare un quadro di iperaldosteronismo primitivo tutte le

volte che ci si trova di fronte ad un paziente con *ipertensione + ipopotassiemia* e/o quando tale soggetto presenta una *ipertensione resistente al trattamento farmacologico ipotensivo* anche in presenza di normali concentrazioni plasmatiche di potassio (*iperaldosteronismo normokaliemico*).

Approccio diagnostico

L'approccio diagnostico al paziente con iperaldosteronismo primitivo prevede 4 momenti fondamentali:

1. Screening;
2. Conferma diagnostica;
3. Diagnosi differenziale tra i diversi sottotipi;
4. Diagnosi di sede.

Screening

Lo screening prevede il dosaggio dell'attività reninica plasmatica (PRA) e dell'aldosterone in modo da poter calcolare il rapporto (ratio) tra le concentrazioni di aldosterone, espresse in pg/mL, e le concentrazioni di P.R.A., espresse in ng/ml/h.

Tale rapporto rimane costante indipendentemente dalla postura, e può essere quindi eseguito sia in clino che in ortostatismo.

Il dosaggio di aldosterone e P.R.A. dovrebbe essere effettuato dopo un adeguato wash-out farmacologico di almeno 2-4 settimane dalla maggior parte dei farmaci anti-ipertensivi.

Le uniche classi di farmaci che non interferiscono con i dosaggi sono quelle degli alfa-bloccanti e dei vasodilatatori (idralazina e labetalolo).

Nella pratica clinica è spesso impossibile sospendere i farmaci in un paziente con ipertensione medio-grave e, pertanto, è necessario procedere ad una valutazione contaminata da farmaci, interpretando i dati ormonali alla luce degli effetti noti dei farmaci in atto sul sistema renina-angiotensina-aldosterone.

L'unico farmaco che si deve assolutamente interrompere è lo spironolattone, che non permette di ottenere dati valutabili.

La tabella 1 riporta possibili interferenze dietetiche e farmacologiche con il rapporto aldosterone/P.R.A.

Dieta	**Interferenze**
- iposodica	probabili falsi negativi
- eccesso di sale	possibili falsi positivi
Farmaci	
- β-bloccanti	possibili falsi positivi
- calcio-antagonisti	possibili falsi negativi
- ACE-inibitori	falsi negativi
- sartanici	possibili falsi negativi
- antialdosteronici	molto probabili falsi negativi
- diuretici	possibili falsi negativi
- α-bloccanti	non effetti
- vasodilatatori	non effetti

Tabella 1. Possibili interferenze dietetiche e farmacologiche con il rapporto aldosterone/PRA.

Oltre alla ratio è comunque importante anche il livello di aldosterone plasmatico riscontrato:

■ ALDOSTERONE / P.R.A. ratio ≥ 500 ed ALDOSTERONE PLASMATICO ≥ 150 pg / mL: ciò determina una elevata probabilità di avere un iperaldosteronismo primitivo;

■ ALDOSTERONE / P.R.A. ratio ≥ 500 ed ALDOSTERONE PLASMATICO > 90 pg / mL < 150 pg / mL: ciò determina un media probabilità di avere un iperaldosteronismo primitivo;

■ ALDOSTERONE / P.R.A. ratio ≥ 500 ed ALDOSTERONE PLASMATICO < 90 pg / mL: ciò determina una bassa probabilità di avere un iperaldosteronismo primitivo.

Test di Conferma Diagnostica

Se il rapporto Aldosterone / P.R.A. ≥ 500 ed aldosterone plasmatico > 150 pg / mL è necessario eseguire i seguenti test di conferma:

■ **Test di Soppressione con Idrofluorocortisone Acetato** (test al "FLORINEF") che si esegue nel seguente modo: si somministrano 0,1 mg di idrofluorocortisone acetato ogni 6 ore con aggiunta di 20-30 mmol di NaCL 3 volte al giorno; indi si esegue la determinazione di aldosterone plasmatico basale alle ore 8,00 dopo una notte di clinostatismo e durante il 3° e 4° gior-

no di trattamento con idrofluocortisone acetato; il test è considerato positivo quando i livelli plasmatici di aldosterone non risultano adeguatamente soppressi dopo la somministrazione di mineralcorticoide esogeno per 4 giorni.

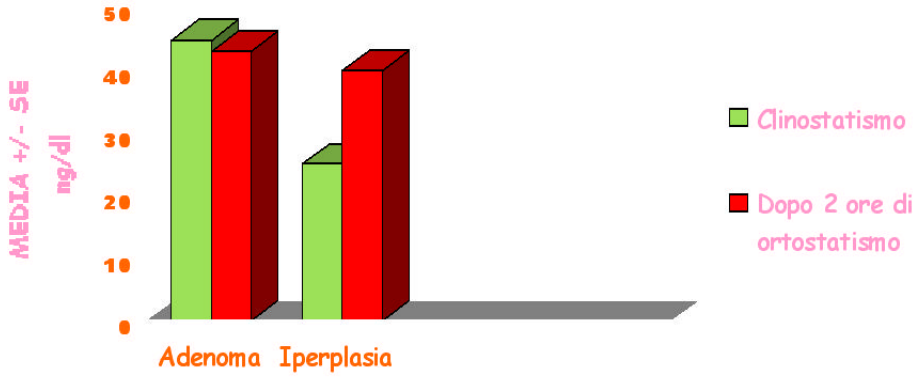
Si segnala che è un test impegnativo, parzialmente pericoloso per l'eventuale insorgenza di crisi ipertensive o ipopotassiemia grave, e pertanto va eseguito in regime di ricovero.

■ **Test di Soppressione con Carico Endovenoso Salino**: si infondono 2 litri di soluzione di NaCLallo 0,9% in 4 ore (500 cc / h) determinando l'aldosteronemia e la cortisolemia basale ed al termine dell'infusione; se l'aldosteronemia non scende al di sotto di 50 pg / mLsi potrà fare diagnosi di *Iperaldosteronismo Primitivo* ed in particolare si potrà parlare di *adenoma* qualora l'aldosteronemia sia > 100 pg / mL e di *iperplasia* qualora l'aldosteronemia sia compresa fra 50-100 pg / mL.

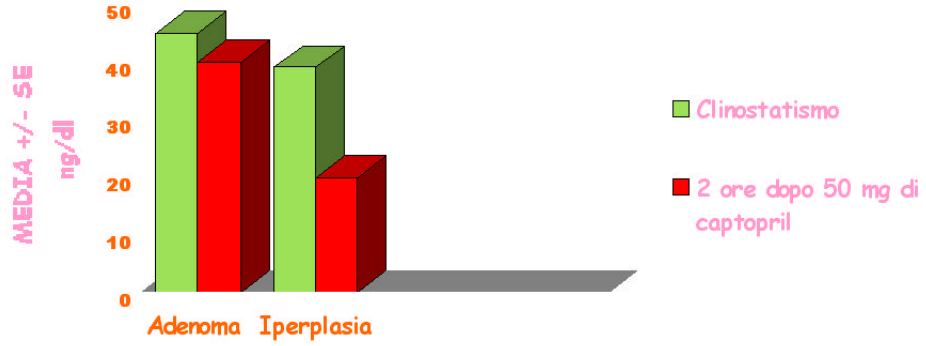
Test di diagnosi differenziale fra i diversi sottotipi

I più utilizzati nella pratica clinica sono:

■ **Test all'Ortostatismo** (vedi diagramma sottostante)



■ **Test al Captopril** (vedi diagramma sottostante)



Esami strumentali di diagnosi differenziale

Il primo approccio per la differenziazione tra adenoma ed iperplasia surrenalica bilaterale è rappresentato dalla T.A.C. dell'addome superiore (figura 7).

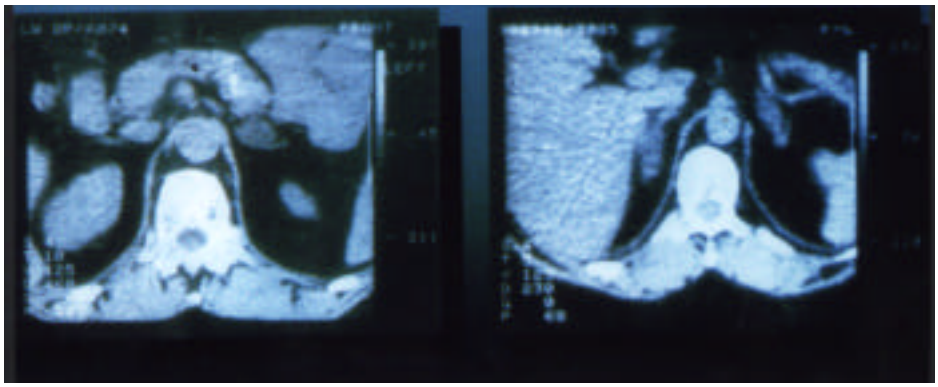


Figura 7. T.A.C. dell'Addome Superiore "differenziazione tra adenoma ed iperplasia surrenalica bilaterale".

Nel caso di adenoma la lesione si configura nel modo seguente:

1) quasi sempre unilaterale;

2) di dimensioni < 3 cm;

3) spesse volte le dimensioni sono < 1 cm e quindi al limite della risoluzione strumentale: in questo caso è indicata l'esecuzione di scansioni "a strato sottile" (0,5 cm).

Esami strumentali di diagnosi di sede

■ **Cateterismo Venoso Surrenalico Selettivo**: è il "gold standard" ma se non eseguito da mani esperte ed in centri qualificati è gravato da rischi (10% di emorragie surrenaliche) e da falsi negativi dovuti alla mancata incannulazione della vena surrenalica;

■ **Scintigrafia Surrenalica Con 131IColesterolo o 75SeColesterolo con test al Desametasone**: si effettua somministrando 0.5 mg di desametasone 4 volte al giorno per 5 giorni prima dell'esame e 5 giorni dopo:

· la visualizzazione precoce monolaterale è indicativa di adenoma (figura 8), mentre la visualizzazione precoce bilaterale è indicativa di iperplasia bilaterale;

· la visualizzazione tardiva monolaterale è suggestiva per un carcinoma aldosterone-secernente (molto raro), mentre la visualizzazione tardiva bilaterale è indicativa sempre di iperplasia bilaterale.

In generale la scintigrafia surrenalica ha perso di validità nella diagnosi dell'iperaldosteronismo primitivo a causa dei numerosi falsi positivi e risultati dubbi di cui è gravata.

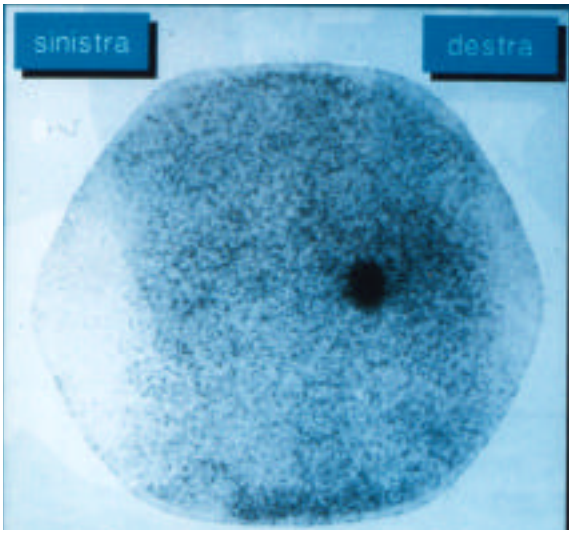


Figura 8. Scintigrafia con 75SeColesterolo con test al Desametasone " pre - senza di visualizzazione precoce ed ipercaptazione monolaterale destra indicativa di adenoma corticosurrenalico ".

Conclusioni diagnostiche e terapeutiche

Si possono così schematizzare come ripostato nella tabella seguente, dalla quale emerge come negli ultimi anni siano progressivamente cambiati i tests di screening dell'iperaldosteronismo primitivo in quanto attualmente non vengono più considerati affidabili tests quali il dosaggio della potassiemia, la valutazione dell'escrezione urinaria del potassio nelle 24 ore e l'aldosteronuria. Vi è invece accordo unanime sull'impiego, come test di screening, del rapporto ALDO / PRA.

CONCLUSIONI (I)

IPERTENSIONE + IPOPOTASSIEMIA
IPERTENSIONE RESISTENTE

↓

ALDO / PRAratio → < 500 → Ipertensione arteriosa / AME, Liddle, liquirizia

↓

> 500

↓

Test di conferma (NaCl, idrofluorocortisone acetato → Negativo

↓

Positivo

↓

TAC ADDOME A STATO SOTTILE

CONCLUSIONI (II)

TAC ADDOME A STRATO SOTTILE

Iperplasia bilaterale o surreni normali
↓
Terapia medica
↓
Refrattarietà alla terapia medica
↓
Cateterismo venoso surrenalico selettivo
↓
Lateralità → Chirurgia
Non lateralità → Ritorno alla terapia medica

Adenoma surrenalico
↓
Cateterismo venoso surrenalico selettivo
↓
Lateralità → Chirurgia
Non lateralità → Terapia medica → INCIDENTALOMA?

La terapia medica dell'iperaldosteronismo primitivo si avvale della somministrazione dei seguenti farmaci:

- spironolattone → antagonista recettoriale → 50-400 mg / die;
- canrenoato di potassio → antagonista recettoriale → 50-200 mg / die;
- canrenone → antagonista recettoriale → 50-200 mg / die;
- eplerenone: in fase di sperimentazione, privo di attività progestinica ed antiandrogenica;
- triamterene → risparmiatore di potassio → 50-300 mg / die;
- amiloride → risparmiatore di potassio → 5-30 mg / die;
- calcio-antagonisti (verapamile, diidropiridinici);
- ACE-inibitori;
- alfa-bloccanti;
- antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartanici);
- supplementi di potassio.

Sindrome di Liddle

E' una rara condizione morbosa, descritta per la prima volta nel 1963 da Grant Liddle in diversi membri di una stessa famiglia affetti, in cui nonostante la presenza dei sintomi tipici dell'ipermineralcorticismo (ipertensione arteriosa, ipopotassiemia, soppressione della PRA) si riscontrano valori bassi di aldosterone e mancata risposta alla terapia con spironolattone.

In sintesi è caratterizzata da:

- ✓ ipertensione arteriosa ad insorgenza precoce;
- ✓ ipopotassiemia;
- ✓ renina soppressa;
- ✓ aldosterone normale o basso;
- ✓ causata da mutazioni a carico della subunità β o γ del canale epiteliale sodico presente nel tubulo distale del nefrone: in seguito alla mutazione viene ridotta la degradazione del canale e quindi un maggior numero di canali saranno presenti sulla superficie cellulare nell'unità di tempo, determinando un aumento del riassorbimento del sodio;
- ✓ trasmissione autosomica dominante;
- ✓ insensibilità allo spironolattone (antagonista recettoriale del recettore mineralcorticoide);
- ✓ reversibilità con triamterene (inibitore e bloccante specifico dei canali del sodio).

Sindrome da eccesso apparente di mineralcorticoidi (AME)

Fu descritta per la prima volta negli anni '70 in una bambina ZUNI deceduta per accidente cerebrovascolare, da S. Ulick e M. New.

Si caratterizza per la presenza di ipertensione arteriosa severa ad insorgenza precoce, ipopotassiemia, modesta alcalosi metabolica, renina soppressa, aldosterone ed altri mineralcorticoidi normali o bassi, alterato rapporto cortisolo/cortisone e loro metaboliti urinari, reversibilità con desametasone che non si lega ai recettori dei mineralcorticoidi (tipo I) ed inibisce la sintesi di cortisolo per feed-back sull'ACTH; la trasmissione è autosomica recessiva.

Patogenesi

Il cortisolo presenta una affinità sovrapponibile per i recettori dei glucocorticoidi (tipo II) e per i recettori dei mineralcorticoidi (tipo I). Un enzima, l'11-beta-idrossisteroido-deidrogenasi tipo 2 (11-beta-HSD-2) catalizza a livello renale la conversione del cortisolo (F) nel composto inattivo cortisone (E), proteggendo così il recettore mineralcorticoide dalla eccessiva stimolazione che sarebbe operata dal cortisolo.

Mutazioni a carico di questo enzima possono causarne l'inattivazione permettendo al cortisolo di legarsi indisturbato al recettore di tipo I esplicando quindi un'azione mineralcorticoide.

Terapia

Il desametasone, inibendo con feed-back negativo la produzione ipofisaria di ACTH e quindi quella del cortisolo, è il trattamento di scelta: le dosi iniziali oscillano da 1.5 a 2.0 mg/die, e dopo circa 2 mesi la dose viene ridotta a 0.5 mg/die. In generale la kaliemia si normalizza in 7-10 giorni, i valori pressori si normalizzano in 2-3 settimane.

Ma il desametasone da solo, spesso non è sufficiente per ottenere un buon controllo pressorio: altri farmaci antiipertensivi, tipo calcio-antagonisti e/o ACE-inibitori, vengono di solito aggiunti.

Forme acquisite di AME

Le forme acquisite di AME sono causate da sostanze esogene in grado di inibire l'attività dell'enzima 11-Beta-HSD-2:

- derivati della liquirizia:
  - acido glicirrizinico
  - acido glicirretinico
  - carbenoxolone
  - naringenina (succo di pompelmo)
- flavonoidi
- gossipolo (semi di cotone).

Occorre ricordare che l'ingrediente attivo della liquirizia, l'acido glicirrizinico, è un inibitore competitivo della 11-Beta-HSD-2. Quindi, l'intossicazione da liquirizia può causare ipertensione con lo stesso meccanismo presente nell'AME.

Nella pratica clinica ciò è da tenere presente poiché l'ipertensione arteriosa secondaria ad abuso di liquirizia può essere diagnosticata semplicemente mediante una accurata anamnesi.

Iperaldosteronismo glucorticoide sopprimibile - GRA

Fu descritto per la prima volta nel 1966 in un padre e un figlio (D.J. Sutherland: Can. Med. Assoc. J. 1966). E' caratterizzato da severa ipertensione durante l'infanzia e la prima giovinezza, forte familiarità per ipertensione ed accidenti cerebro e cardiovascolari, ipopotassiemia (50% dei casi) severa se trattata con diuretici, ipertensione mal controllata dai comuni farmaci, sistema renina-angiotensina soppresso, aldosterone solitamente elevato ma anche normale, modalità di trasmissione di tipo autosomico dominante.

Patogenesi

Il GRA è determinato dalla presenza di un gene chimerico originante da un crossing-over asimmetrico tra i geni dell'11-beta-idrossilasi e dell'aldosterone-sintetasi (vedi figura 9).

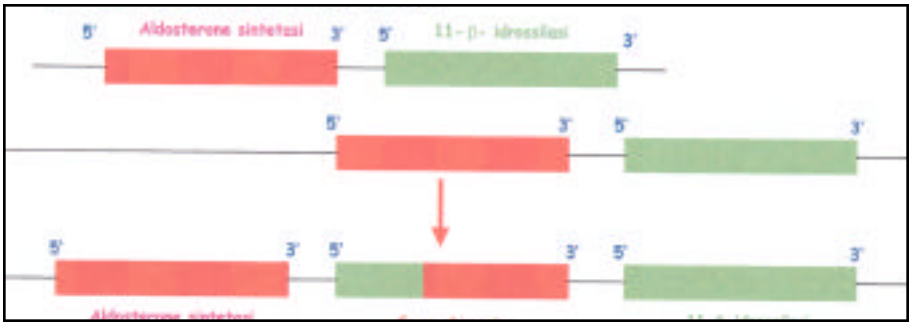


Figura 9. Meccanismo patogenetico determinante la GRA. I geni di questi due enzimi sono localizzati in stretta vicinanza, nell'uomo sul cromosoma 8, sono omologhi al 95% per quanto riguarda la seguenza dei nucleotidi, hanno identica struttura di introni ed esoni.
Durante la meiosi si può avere una ricombinazione mediante crossing-over spaiato che produce un gene chimerico: CPY11B1/CYP11B2.
Tale gene ibrido contiene la sequenza della 11-β-idrossilasi (attivabile sotto il controllo dell'ACTH) e la sequenza dell'Aldosterone sintetasi (in grado di sintetizzare l'aldosterone).

L'enzima chimerico produrrà sotto stimolo da parte dell'ACTH un eccesso di aldosterone e due ormoni ibridi normalmente prodotti in minime quantità, il 18-idrossi-cortisolo e il 18-oxo-cortisolo (vedi figura 10).

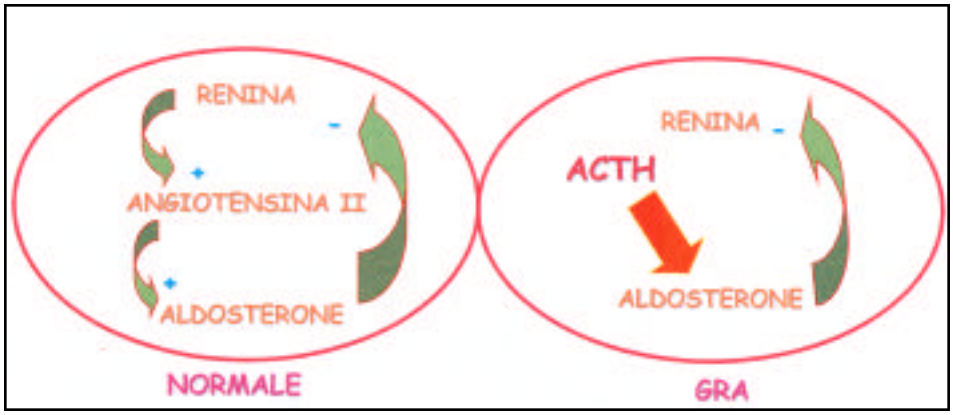


Figura 10. Controllo della secrezione dell'aldosterone nel soggetto normale e nel paziente affetto da GRA.

Diagnosi e terapia

La diagnosi di GRAviene posta grazie all'identificazione del gene chimerico con long-PCR o con Southern blot.

Il test si soppressione al desametasone (aldosteronemia < 40 pg / ml dopo 4 giorni di assunzione di desametasone 0.5 mg 4 volte al giorno) è infatti molto sensibile ma poco specifico ed è pertanto indicato solamente come test di screening, ma non permette una diagnosi definitiva.

La somministrazione di ACTH determina iper-risposta dell'aldosterone rispetto ai soggetti normali, la quale si protrae per tutta la durata dell'infusione.

Per quanto riguarda la diagnostica per immagini, i surreni appaiono di solito nella norma, qualche autore ha descritto la presenza di noduli o di iperplasia.

Il trattamento si avvale della somministrazione di glucocorticoidi esogeni che, inibendo con feed-back negativo la produzione ipofisaria di ACTH riducono l'attività dell'enzima chimerico, ma non sempre la pressione arteriosa torna totalmente nella norma.

Trattamenti alternativi sono costituiti dallo spironolattone e dall'amiloride.

Feocromocitoma

Il Feocromocitoma è una rara causa di ipertensione che rende conto di meno dell'1% dei pazienti ipertesi.

La maggior parte (circa 75%) dei feocromocitomi non viene diagnostica in vita e viene rilevata come riscontro autoptico inatteso.

La frequenza dei feocromocitomi tra i pazienti con massa surrenalica di riscontro occasionale (incidentalomi surrenalici) è di circa il 10%.

Questi dati dimostrano che molti casi possono essere asintomatici o paucisintomatici, ed essere confusi con ipertesi essenziali. Infatti solo la metà circa dei pazienti presenta la classica ipertensione a crisi, mentre il 40% ha ipertensione stabile e il rimanente è normoteso.

Il feocromocitoma è un tumore che origina dalle cellule di derivazione neuroectodermica, provenienti dalla cresta neurale. Queste cellule sono definite cromaffini in quanto vengono rivelate all'esame microscopico dalla presenza di granuli intracitoplasmatici marroni, risultato della reazione di ossidazione e di polimerizzazione delle catecolamine sintetizzate ed immagazzinate, quando il preparato istologico viene fissato con i sali di calcio. Durante lo sviluppo esse si localizzano nella zona midollare delle ghiandole surrenali, ma anche al glomo carotideo ed in sede gangliare; un ampio numero di cellule cromaffini è presente in quel complesso cellulare situato attorno all'origine aortica dell'arteria mesenterica inferiore, denominato organo di Zuckerkandl.

Le cellule cromaffini neoplastiche sono in grado di sintetizzare grandi quantità di catecolamine attraverso la via biochimica normale, a partire dalla tirosina, ma è stato confermato che esse producono quasi sempre molta più noradrenalina rispetto alle cellule della midollare normale (rapporto fisiologico adrenalina / noradrenalina: 8 / 2). Circa l'80% delle formazioni surrenaliche produce sia adrenalina che noradrenalina in eccesso, con un rapporto ancora moderatamente favorevole per l'adrenalina, mentre la totalità delle neoplasie extramidollari produce e libera principalmente noradrenalina, probabilmente perché carenti dell'enzima metilante la noradrenalina in adrenalina o perché l'attività di tale enzima risente positivamente della presenza dei glicocorticoidi surrenalici. In aggiunta ai prodotti tipici della midollare del surrene, le cellule cromaffini alterate possono anche liberare i prodotti intermedi della sintesi delle catecolamine, come la dopa e la dopamina, benché in concentrazioni assai ridotte (fatta eccezione per i rari tumori maligni che ne liberano alte dosi). La dismissione di tali sostanze è responsabile delle manifestazioni cliniche, tra le quali domina l'ipertensione arteriosa.

Agli aspetti sopra esposti sono da segnalare rare eccezioni: tumori midollari che producono e liberano principalmente noradrenalina; tumori extra-

surrenalici familiari che secernono solo adrenalina e forme, probabilmente portatrici di deficit della via sintetica e/o catabolica, che immettono in circolo i metaboliti, come la dopa, la dopamina, la metanefrina e l'acido vanilmandelico.

Anche la secrezione è anomala: il rilascio dei prodotti sintetizzati avviene secondo un andamento del tutto autonomo, slegato da ogni tipo di controllo neuroendocrino. La caratteristica di continuità o intermittenza dipende strettamente dalla dimensione del tumore studiato; in particolare:

a) le formazioni di piccolo diametro non sono in grado di immagazzinare le catecolamine secrete in modo continuo, per cui il loro rilascio è altrettanto continuo e la concentrazione dei metaboliti attivi risulta molto alta;

b) le neoplasie di grosso diametro (4-6 cm) possono accumulare i prodotti della loro secrezione ed eventualmente anche metabolizzarli, per cui l'immissione nel circolo ematico è discontinua, ad accessi, e vengono rilasciate quantità minori di ormoni attivi associati ai loro cataboliti;

c) non c'è correlazione fra le dimensioni del tumore e la quantità di catecolamine liberate: spesso le grosse neoformazioni presentano aree cistiche o necrotiche al loro interno e quindi risultano iposecernenti;

d) l'escrezione preferenziale di una o dell'altra amina, la loro concentrazione plasmatica e le modalità di secrezione condizionano le manifestazioni cliniche della malattia e, in particolare, la frequenza e la gravità della sintomatologia:

· se la liberazione è intermittente, l'ipertensione e le altre manifestazioni si presenteranno in crisi parossistiche con puntate ipertensive o shock ipotensivi ripetuti (fenomeni emodinamici acuti), intervallati da periodi di normotensione e benessere generale (25% dei casi);

· se la liberazione è continua, si registrerà una pressione arteriosa persistentemente alta, stabile e di tipo grave (30%), mentre gli altri sintomi sono in genere silenti o addirittura assenti; infatti, la stimolazione cronica dei recettori adrenergici alfa (1 e 2) e beta (1 e 2) conduce di per sé a un'attenuazione della risposta dell'organismo rispetto alla situazione acuta, oltre al verificarsi di una netta riduzione del numero assoluto dei recettori cellulari iperstimolati (down regulation recettoriale).

Il feocromocitoma è un tumore benigno nel 90% dei casi. E' localizzato nell'80-90% dei casi nella midollare del surrene, e prevalentemente, per motivi ignoti, nella ghiandola surrenale di destra. Nel 10-20% dei casi ha una localizzazione extrasurrenalica (paragangliomi), ed in particolare nei gangli simpatici della catena paraaortica o della biforcazione iliaca, nell'organo dello Zuckerkandl, nei plessi simpatici della vescica, retto, testicoli ed ovaie; localizzazioni rare (meno del 3% dei casi) sono quelle toraciche (compresi il mediastino posteriore, il cuore e le regioni paracardiache) e cervicali (nei gangli simpatici, nel glomo carotideo, nei nervi cranici, nel glomo giugulare). I

tumori bilaterali ed extrasurrenalici sono più comuni nei bambini. Circa il 5-10% dei feocromocitomi è di natura maligna; la malignità è più frequente in quelli extrasurrenalici. Il criterio di malignità è dato dal comportamento biologico del tumore, dall'invasione del tessuto adiacente il tumore stesso o dalla metastatizzazione. L'invasione locale comunemente coinvolge le adiacenti strutture vascolari, come la vena cava inferiore; i siti metastatici includono l'osso, i polmoni, i linfonodi e il fegato. La biosintesi di catecolamine tende ad essere particolarmente sovvertita nei feocromocitomi maligni, con secrezione di notevole quantità di DOPA e dopamina. Un aumento di DOPA plasmatica in un paziente con feocromocitoma suggerisce la possibilità di una forma maligna.

Il feocromocitoma può essere sporadico e/o familiare.

Il feocromocitoma sporadico è caratterizzato da un'età media di diagnosi di circa 40 anni, nel 10% dei casi è extrasurrenalico, nel 10% dei casi è bilaterale, nel 10% dei casi è maligno, nel 10% dei casi mostra un andamento familiare. Alcuni feocromocitomi (circa il 10%) ritenuti inizialmente sporadici, possono rivelarsi successivamente come familiari, potendosi manifestare prima nella progenie che nei genitori. L'ereditarietà del feocromocitoma familiare è legata ad un gene dominante ad elevata penetranza, e da questo dato deriva la necessità di indagare tutti i membri delle famiglie colpite per individuare i casi misconosciuti. Nel 50% dei casi è bilaterale o addirittura si tratta di forme multiple, nel 60% dei casi non è associato ad altre patologie endocrine, nel 40% dei casi può far parte di sindromi plurighiandolari neoplastiche (MEN) (vedi tabella 2).

Malattia di Von Recklinghausen	Feocromocitoma, neurinomi e neurofibromi delle mucose, macchie color caffelatte della cute e delle mucose
Malattia di Von Hippel-Lindau	Feocromocitoma, emoangioblastosi cerebellare e retinica
Neoplasie endocrine multiple/ Men Men I o sindrome di Wermer	Feocromocitoma, iperparatiroidismo, adenoma ipofisario (GH/PRL), tumore insulare del pancreas, carcinoide dell'apparato digerente e del polmone, sindrome di Zollinger-Ellison
Men II o sindrome di Sipple	Feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide ed iperparatiroidismo
Men III o sindrome di Gorlin	Feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide, neurofibromatosi multipla, sindrome dismorfica (habitus marfanoide)

Tabella 2. Associazioni frequenti del feocromocitoma nelle forme familiari.

Manifestazioni cliniche

Le principali manifestazioni cliniche del feocromocitoma sono elencate nella tabella 3.

Ipertensione Arteriosa

L'ipertensione arteriosa è la manifestazione clinica pressoché invariabilmente presente nel feocromocitoma; nel 50% dei casi si presenta a crisi parossistiche, negli altri come condizione stabile. Parossismi ipertensivi possono poi verificarsi frequentemente anche nei pazienti con ipertensione peristen-

Segni e sintomi più frequenti	**%**
Ipertensione	98
Solo parossistica	2-50
Persistente	50-60
Persistente più parassismi	50
Ipotensione posturale	50-70
Cefalea	80-90
Sudorazione eccessiva	60-70
Palpitazioni e/o tachicardia	50-70
Pallore	30-60
Nervosismo	30-40
Calo ponderale	40-70
Febbre	60
Retinopatia ipertensiva	50-70
Nausea - vomito	25-40
Dolori toracici - addominali	20-45
Astenia	15-40
Segni e sintomi più rari	
Disturbi visivi	3-20
Stipsi	0-15
Acrocianosi	3
Dispnea	11-20
Vertigini	3-11
Convulsioni	3-5

Tabella 3. Principali manifestazioni cliniche del feocromocitoma.

te. Le crisi hanno durata differente fra individui e addirittura nello stesso paziente: durano da pochi minuti a qualche ora; possono avere frequenza molto varia (da più crisi al giorno a crisi intervallate da mesi) e cessano abitualmente con una sudorazione, vampate di calore ed un'abbondante poliuria, lasciando il paziente in preda a profonda protrazione. Possono essere scatenate da varie situazioni, come ad esempio esercizio fisico anche lieve, crisi di starnuti o di riso, torsioni e flessioni in avanti del busto, manipolazione accidentale della formazione (palpazione profonda dell'addome o del collo), pressione esercitata sulla tumefazione (in seguito a distensione vescicale o dell'utero in gravidanza), trauma della sede interessata, aumento della pressione endoaddominale nella minzione o defecazione, rapporti sessuali, esecuzione di rettoclisi, esecuzione di angiografia o urografia nella sede interessata, stress emotivi, ipertermia e brividi, in corso di intervento chirurgico, durante l'espletamento del parto, durante l'induzione di un'anestesia generale, a seguito dell'assunzione di farmaci quali antidepressivi triciclici, oppiacei, glucagone, TRH, ACTH, istamina, beta-bloccanti, idralazina, reserpina, alfa-metildopa, guanetidina, metoclopramide, nicotina, che provocano un improvviso rilascio di catecolamine da parte del tumore.

La pressione, durante le crisi, può raggiungere livelli pericolosamente elevati (fino a 300 mmHg per la sistolica e 200 per la diastolica), i quali costituiscono rischio per il verificarsi di danni d'organo acuti (edema polmonare, ictus, infarto del miocardio), e che rendono conto anche delle gravi alterazioni del fondo dell'occhio (retinopatia di III o IV grado) frequentemente riconoscibili nei pazienti affetti da feocromocitoma. Da notare che nella maggior parte dei portatori di feocromocitoma con ipertensione persistente non si assiste a una riduzione della funzionalità renale, che rimane pressocchè integra con meccanismo ignoto.

La terapia convenzionale può essere inefficace nel ridurre la pressione dei pazienti con feocromocitoma, e l'uso dei betabloccanti può anzi determinare una risposta ipertensiva paradossa, dovuta al blocco, da parte del farmaco, dei recettori beta-2 vasodilatatori, con il conseguente prevalere dell'azione dell'eccesso di catecolamine sugli alfa adrenocettori vasocostrittori.

Ipotensione Arteriosa

Una ipotensione posturale, spesso sintomatica, si verifica di frequente, in particolare nei pazienti con ipertensione stabile. In casi rari l'ipotensione, soprattutto se il feocromocitoma produce e libera in prevalenza adrenalina, può essere anche molto marcata, fino allo shock. Abitualmente però il calo pressorio posturale non è molto cospicuo.

L'ipotensione ortostatica probabilmente vede la sua genesi nell'elevato tasso di noradrenalina circolante che, riducendo il numero e la sensibilità degli adrenocettori, interferisce con la normale risposta simpatica all'ortosta-

tismo, sopprimendo il rilascio di noradrenalina da parte delle terminazioni adrenergiche. Un altro importante meccanismo è rappresentato dalla riduzione della volemia, sin oltre il 20%, dovuta alla costrizione venulare cronica per effetto catecolaminico, con conseguente fuoriuscita di liquidi dal compartimento vascolare. Anche se non è un segno molto specifico, una ipotensione posturale in un paziente iperteso che non assuma farmaci dovrebbe indurre il sospetto di feocromocitoma.

Cefalea

Questo sintomo è frequentissimo, interessando oltre il 90% dei pazienti con ipertensione parossistica ed il 70% di quelli con pressione arteriosa persistentemente elevata. La cefalea può essere molto intensa, in genere è pulsante, accompagnata da vertigini, acufeni e scotomi, e può durare da alcuni minuti ad intere giornate. E' causata dalla noradrenalina.

Sudorazione

Anche una sudorazione abbondante ed inappropriata generalmente fredda, è molto comune nel feocromocitoma (70% dei casi), e spesso non è contemporanea alle crisi ipertensive, potendo anzi seguirle.

La sudorazione eccessiva è un segno da indagare in modo specifico durante l'anamnesi, poiché spesso i pazienti non lo depongono spontaneamente.

Cardiopalmo

Una sensazione di cardiopalmo è pure un sintomo molto frequente, sia essa accompagnata o meno a tachicardia.

Il cardiopalmo si manifesta solitamente durante gli accessi ipertensivi, e si accompagna a tachicardia se il tumore libera prevalentemente adrenalina; le gravi crisi ipertensive (nei tumori a prevalente produzione di noradrenalina) possono invece accompagnarsi ad una bradicardia riflessa, la quale pure può essere soggettivamente avvertita come cardiopalmo.

Si è calcolato che in un paziente iperteso la presenza contemporanea di cefalea, sudorazione eccessiva e palpitazioni a crisi è fortemente suggestiva per la presenza di un feocromocitoma (sensibilità del 94%). L'assenza dei tre sintomi rende sicura (specificità del 99.9%) l'assenza di un feocromocitoma in un paziente iperteso.

Manifestazioni Cardiache

I sintomi cardiaci possono essere di tipo ischemico (angina pectoris, infarto miocardico acuto), anche in assenza di stenosi coronariche; le cause possono essere un aumentato consumo di ossigeno e/o uno spasmo coronarico indotti dalle catecolamine. Possono anche verificarsi turbe del ritmo e della conduzione, quali tachicardia sopraventricolare, extrasistoli ventricolari, blocco di branca sinistro o destro.

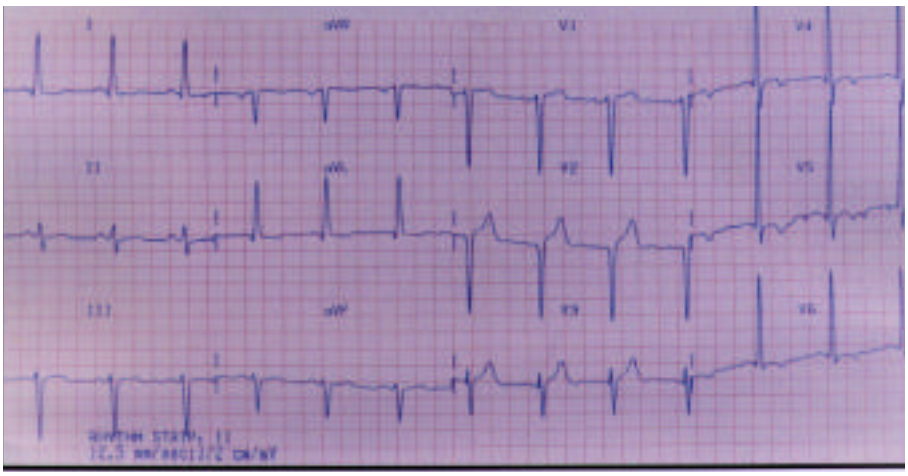


Figura 11. Alterazioni dell'ECG nel Feocromocitoma "segni di marcata ipertrofia ventricolare sinistra ed alterazioni diffuse del tratto ST da ischemia-sovraccarico". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

L'elettrocardiogramma può presentare anomalie aspecifiche del tratto ST, onda U pronunciata, extrasistoli ventricolari, segni di ipertrofia e/o sovraccarico ventricolare sinistro (figura 11).

Tremori

Sono caratteristici delle forme secernenti adrenalina per la sua azione sul sistema nervoso. Sono descritti come fini movimenti involontari, in particolare degli arti, e spesso si accompagnano a senso di angoscia.

Sensazione di Ansia o Angoscia

Trattasi di effetti dovuti all'azione dell'adrenalina sul sistema nervoso centrale; frequentemente portano a etichettare il soggetto come nevrotico. Vengono raccontati come una spiacevole sensazione a partenza addominale, che risale sino al collo e al volto; i pazienti si presentano notevolmente agitati, confusi con l'impressione di essere in pericolo di vita.

Calo Ponderale e Febbre

Sono legati all'azione ipercatabolica tissutale indotta dall'eccesso di catecolamine circolanti.

Dolori Toracici e/o Addominali e Stipsi Intrattabile

Sono dovuti all'attivazione anomala dei recettori sistemici che interessano tali apparati e possono arrivare a simulare un attacco di angina pectoris

(soprattutto negli anziani), un dolore stenocardico da infarto miocardio, un ileo paralitico, un addome acuto.

Pallore Cutaneo

E' in genere localizzato alla parte superiore del tronco e al volto, ed è secondario ai fenomeni vasomotori nei pazienti con crisi parossistiche.

Disturbi Visivi

Sono legati sia alla retinopatia ipertensiva grave degli ipertesi cronici sia alla midriasi e alla lacrimazione eccessiva indotta dalle catecolamine durante la crisi.

Ridotta Tolleranza Glucidica

E' assai frequente nel feocromocitoma, quale risultato dell'azione complessa delle catecolamine sul metabolismo glucidico (effetto glicogenolitico dell'adrenalina) e sulla liberazione di glucagone (azione stimolatoria) ed insulina (azione inibitoria).

Ipercalcemia

Può essere presente, pure in assenza di neoplasie endocrine multiple (MEN), verosimilmente per l'azione favorente esercitata dall'eccesso di catecolamine sulla produzione di paratormone e sul riassorbimento osseo.

Iperlipemia

L'adrenalina aumenta la lipolisi, con conseguente aumento dei tassi ematici di acidi grassi non esterificati (NEFA) e di glicerolo.

Aumento dell'Ematocrito e del turn-over delle Piastrine

E' stato segnalato un aumento dell'ematocrito e del turn-over delle piastrine: l'ematocrito risulta aumentato sia per emoconcentrazione sia per la stimolazione alla produzione di eritropoietina da parte del rene.

Calcolosi della Colecisti

E' stata riscontrata anche una maggiore prevalenza di calcolosi della colecisti, dovuta ad alterazioni dei componenti della bile.

Iperaldosteronismo Secondario

Il rene può essere interessato dal feocromocitoma per l'effetto locale meccanico della massa tumorale, che può raggiungere anche un chilogrammo di peso, con dislocazione delle arterie dell'ilo. La conseguente riduzione di flusso al rene può portare a ridotta velocità di filtrazione e ad una sofferenza ischemica delle strutture glomerulari; inoltre, la compressione dell'arteria renale può costituire

uno stimolo ulteriore alla produzione di renina da parte del rene ischemico, con conseguente iperaldosteronismo secondario.

Nella tabella 4 sono enumerate le numerose condizioni che hanno caratteristiche cliniche in comune con il feocromocitoma.

Cardiovascolari
Ipertensione essenziale labile
Sindrome ipercinetica
Dolore Stenocardico
Edema polmonare
Tachicardia parossistica
Eclampsia
Crisi ipertensive in corso di terapia anti-MAO
Crisi ipertensive da sospensione di clonidina
Neurologiche e psichiche
Ansia
Emicrania e cefalea a grappolo
Tumore cerebrale
Ictus
Epilessia
Endocrinologiche e metaboliche
Tireotossicosi
Carcinoide
Menopausa
Diabete mellito
Porfiria
Avvelenamento da piombo

Tabella 4. Condizioni cliniche con manifestazioni comuni al feocromocitoma.

Diagnostica di laboratorio

La conferma diagnostica si ottiene con il dosaggio in laboratorio delle catecolamine, che devono essere sempre presenti in concentrazioni elevate.

Gli esami più utilizzati in prima battuta sono i dosaggi sulle urine delle

24 ore sia delle catecolamine attive (sensibilità dell'83%, specificità dell'88%) sia dei loro metaboliti quali metanefrina e normetanefrina (sensibilità del 76%, specificità del 94%) e acido vanilmandelico (sensibilità 63%, specificità 94%). E' da tenere presente che tali dosaggi sono gravati da falsi positivi e/o negativi, in quanto molti farmaci e sostanze alimentari possono interferire con la sintesi e la liberazione di catecolamine e dei metaboliti o con le metodiche di laboratorio: sarebbe pertanto necessario sospendere, se consentito dalle condizioni del paziente, la somministrazione di ogni farmaco e, in particolare degli antipertensivi (beta-bloccanti, diuretici non tiazidici, alfa-metildopa, dopamina, adrenalina, anti-MAO, acido nalidissico, ASA) ed eliminare dalla dieta tutti i prodotti contenenti vanillina e/o tiramina (dolci, cioccolato, tè, caffè, agrumi, banane, formaggi fermentati, vini).

In pazienti che presentano crisi parossistiche molto distanziate nel tempo, la raccolta delle urine dovrebbe avvenire in un periodo durante il quale si verifichi almeno un episodio di parossismo, altrimenti si possono anche ottenere livelli erroneamente normali.

La determinazione delle catecolamine plasmatiche (sensibilità dell'85%, specificità dell'80%) e soprattutto delle metanefrine plasmatiche (sensibilità del 99%, specificità dell'89%) che utilizza una metodica radioenzimatica molto sensibile e/o quella mediante cromatografia su fase liquida ad alta pressione (HPLC), è attualmente accettata dalla maggioranza degli esperti come il test di laboratorio più accurato per la diagnosi di feocromocitoma. I dosaggi biochimici su campioni di sangue hanno il vantaggio di semplificare il compito del paziente, ma lo svantaggio che anche il più piccolo stress fisico o mentale può portare ad aumenti falsamente positivi. Le catecolamine plasmatiche sono raccolte al meglio mantenendo il paziente supino, a riposo, con vena antecubitale incannulata da almeno 30 minuti. La maggior parte dei pazienti con feocromocitoma ha valori spiccatamente aumentati, > 2000 pg/ml, di catecolamine plasmatiche a riposo; concentrazioni tra 1000 e 2000 pg/ml sono suggestive mentre concentrazioni oltre 2000 pg/ml suggeriscono fortemente il feocromocitoma.

Aumenti delle catecolamine plasmatiche falsamente positivi possono derivare da fattori analoghi a quelli discussi per le false positività per le catecolamine urinarie, ma esiste un serio problema aggiuntivo, che consiste nel fatto che il dosaggio plasmatico è una misura puntuale, ossia è un dosaggio in quel determinato momento. Questi fattori includono sia gli stress fisici come i traumi, la chirurgia, l'ortostatismo, la puntura venosa, l'ipoglicemia, l'ipovolemia, l'ipotensione, il freddo, la deplezione sodica, il dolore e l'ansia. I farmaci che aumentano i livelli delle catecolamine plasmatiche comprendono le amime simpaticomimetiche che stimolano il rilascio delle catecolamine accumulate nelle vescicole di deposito, la cocaina che blocca il reuptake delle catecolamine, i vasodilatatori (nitrati e nitriti, idralazina, xantine metilate,

nifedipina) che aumentano l'attività simpatica riflessa, i farmaci alfa-antagonisti (fenossibenzamina, prazosina, fentolamina), i beta-bloccanti e gli antidepressivi triciclici che riducono la clearance della noradrenalina nelle terminazioni nervose, e la brusca sospensione della somministrazione di clonidina. Le malattie che notoriamente stimolano il rilascio di catecolamine comprendono patologie acute quali ad esempio infarto miocardio acuto, chetoacidosi diabetica, sepsi, e croniche quali ad esempio scompenso cardiaco congestizio, anemia, insufficienza respiratoria, ipotiroidismo. I farmaci che causano una diminuzione delle catecolamine plasmatiche sono la clonidina, la reserpina, l'alfa-metilparatirosina, la bromocriptina, il desametasone, gli anti-MAO.

Come per i dosaggi urinari, il dosaggio delle catecolamine plasmatiche durante un attacco parossisitico di ipertensione riveste particolare importanza. Il rilievo di normali livelli plasmatici di catecolamine durante un attacco ipertensivo è un utile reperto negativo: infatti, soltanto estreme elevazioni dei livelli di norepinefrina plasmatica possono produrre innalzamenti della pressione arteriosa e il riscontro di livelli normali di catecolamine plasmatiche durante un attacco ipertensivo depone a sfavore della presenza di un feocromocitoma. Nei casi in cui l'ipertensione è accessionale, i valori di catecolamine urinarie o plasmatiche nei periodi intercritici sono in genere normali. Si ricorre allora alle prove farmacologiche, che possono essere o di stimolo (test con glucagone) o di inibizione (test con clonidina) (vedi tabella 5).

TEST DI STIMOLO CON GLUCAGONE

· 1 mg e.v.
· catecolamine plasmatiche basali e dopo 1, 3, 5 minuti
· sospettare il feocromocitoma se le catecolamine plasmatiche > 2000 pg/ml oppure > 3 volte il loro valore basale
· attenzione alle crisi ipertensive!

TEST DI SOPPRESIONE CON CLONIDINA

· 300 mg per os
· catecolamine plasmatiche basali e dopo 120 e 180 minuti
· sospettare il feocromocitoma se le catecolamine plasmatiche non si riducono a valori normali (noradrenalina < 500 pg/ml) oppure di almeno un 50% il loro valore basale
· attenzione alla bradicardia ed alla ipotensione!

Tabella 5. Prove farmacologiche diagnostiche di stimolazione e di soppressione.

Altri componenti delle vescicole di deposito delle catecolamine sono rilasciati dal feocromocitoma nel flusso sanguigno. La Cromogranina A, una glicoproteina acida di 46 KDa immagazzinata in vescicole secretorie (granuli densi) delle cellule neuroendocrine e secreta insieme con le catecolamine, è elevata in pazienti con feocromocitoma, con una sensibilità diagnostica dell'83% e una specificità del 96%. Non viene praticamente rilasciata in seguito a puntura venosa né è influenzata dai farmaci solitamente utilizzati nel trattamento o nella diagnosi di feocromocitoma. Poiché la Cromogranina A viene rilasciata da una molteplicità di vescicole secretorie neuroendocrine, la sua concentrazione plasmatica risulta elevata anche in altre neoplasie neuroendocrine. Occorre però sottolineare che i valori di Cromogranina A sono elevati anche in pazienti affetti da insufficienza renale cronica per la ritardata clearance di frammenti immunoreattivi della proteina, nonché in corso di assunzione di farmaci inibitori della pompa protonica.

Diagnostica per immagini

La localizzazione del feocromocitoma, necessaria per pianificare adeguatamente l'intervento chirurgico, si avvale delle seguenti metodiche strumentali:

a) **TAC del surrene (con o senza m.d.c.) a strato sottile** (figura 12);

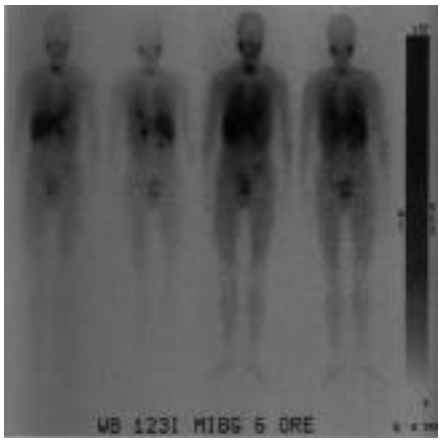
Figura 12. TAC delle logge surrenaliche con m.d.c. " in sede surrenalica sinistra pre - senza di una formazione espansiva del diametro massimo antero-posteriore di circa 5 cm". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

b) **TAC dell'addome**: utile per lo studio delle eventuali localizzazioni extrasurrenaliche;

c) **RMN**;

d) **Scintigrafia con MIBG**: la MIBG, un analogo marcato della guanetidina, è trasportato all'interno delle cellule cromaffini dal "carrier" di membrana responsabile della ricaptazione delle catecolamine; poiché si accumula nelle cellule cromaffini, un abnorme accumulo di MIBG è straordinariamente specifico (circa il 98%) per il feocromocitoma, sebbene lievemente meno sensibile (circa 90%); la scintigrafia con MIBG è utile soprattutto nelle localizzazioni extrasurrenaliche, nelle recidive post-chirurgiche, e nelle lesioni < a 2 cm di diametro (figure 13 e 14);

e) PET.



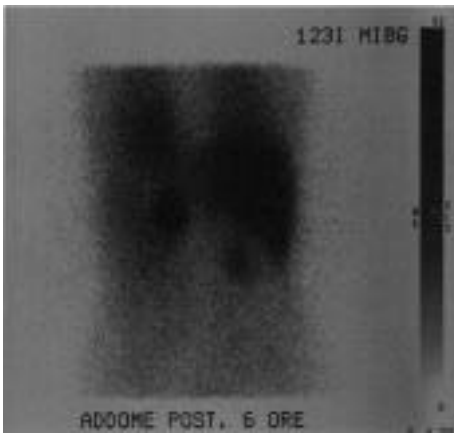


Figure 13 e 14. Scintigrafia Total Body con I123 MIBG " presenza di ipercap - tazione già evidente in fase precoce proiettantesi a livello della loggia surre - nalica sinistra". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

Cenni di terapia medica e di preparazione all'intervento chirurgico

Obiettivi della terapia medica sono rappresentati dal controllo dell'ipertensione arteriosa e delle eventuali crisi ipertensive, il ripristino ed il mantenimento dell'equilibrio emodinamico prima, durante e dopo l'intervento chirurgico, il trattamento palliativo nei feocromocitomi maligni metastatici.

La preparazione all'intervento chirurgico è necessaria per tutti i pazienti ipertesi e dovrebbe essere preferibilmente estesa anche ai normotesi che pos-

sono andare incontro alle stesse complicanze pre e post-intervento. Occorre iniziare almeno 1-2 settimane prima dell'intervento mediante la somministrazione di alfa-bloccanti (prazosina 1.5-20 mg / die, terazosina 1-20 mg / die, doxazosina 2-16 mg / die), evitando i beta-bloccanti prima degli alfa-bloccanti per il rischio di crisi ipertensive; utile è anche la somministrazione di calcio-antagonisti. Eventuali crisi ipertensive possono essere dominate mediante la somministrazione in infusione endovenosa di nitroprussiato, urapidil, labetalolo. Nell'immediato periodo post-operatorio occorre fare attenzione all'ipotensione arteriosa ed all'ipoglicemia, oltre che a ripristinare il volume plasmatico.

Paragangliomi

I Paragangliomi sono tumori composti da cellule cromaffini che prendono origine dal tessuto primitivo neuroectodermico.

Essi si possono riscontrare in tutte le sedi ove sono presenti le cellule cromaffini: nei gangli simpatici della catena paraaortica o della biforcazione iliaca, nell'organo dello Zuckerkandl, nei plessi simpatici della vescica, retto, testicoli ed ovaie; localizzazioni rare (meno del 3% dei casi) sono quelle toraciche (compresi il mediastino posteriore, il cuore e le regioni paracardiache) e cervicali (nei gangli simpatici, nel glomo carotideo, nei nervi cranici, nel glomo giugulare). Riportiamo, per l'interesse e la rarità, l'iconografia relativa ad un caso giunto alla nostra osservazione di un chemodectoma del glomo carotideo di destra.

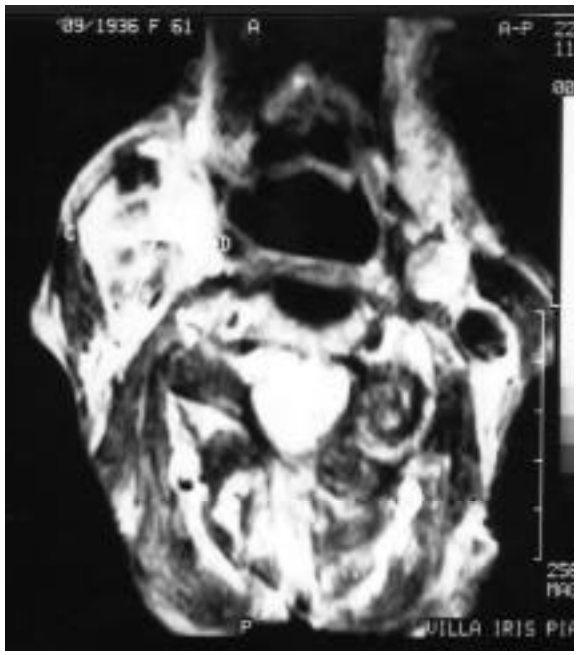


Figura 15. RMN della Regione del Collo con m.d.c. "presenza in regione laterocervicale di destra, a livello della biforcazione carotidea, di una volumi - nosa ed irregolare formazione espansiva con diametro antero-posteriore massimo di 4 cm. circa ed una estensione cranio-caudale di circa 5 cm ". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

Figura 16. Angio-RMN dei Vasi del Collo" presenza a livello della biforcazione carotidea destra di una voluminosa lesione espansiva caratterizzata da arricchimento contrastografico intenso ed irregolare e determinante una divaricazione significativa dell'arteria carotide interna e dell'arteria carotide esterna di destra". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

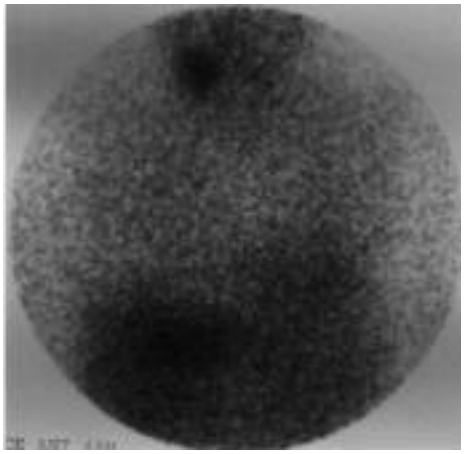


Figura 17. Scintigrafia Total Body con I131 MIBG: "presenza di elettiva ed anomala raccolta di metaiodobenzilguanidina in sede latero-cervicale destra suggestiva per chemodectoma". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

Bibliografia

1. Griendling K.K., Murphy T.J., Alexander R.W. Molecular biology of the renin-angiotensin system. Circulation 1993, 87: 1816-1828.

2. Missouris C.G., Buckenham T., Cappuccio F.P., et. al. Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease. Am. J. Med. 1994, 96: 10.

3. Gill J.R. Primary hyperaldosteronism: strategies for diagnosis and treatment. Endocrinologist 1991, 1: 365.

4. La Brocca A., Donetto L., Bertuzzi A., Aliberti M., Lussiatti L., Tizzani P.L. Ipertensione nefrovascolare: utilità dell'angioplastica transluminale nel trattamento. Descrizione di un caso emblematico. Notiziario di Cardiologia dell'ANCE 1992, 3: 49-52.

5. Gordon R.D., Klemm S.A., Tunny TJ., Stowasser M. Primary aldosteronism: hypertension with a genetic basis. Lancet 1992, 340: 159-161.

6. Veglio F., Rabbia F., Mengozzi G., Mulatero P., Zocchi C., Martini G., Molino P., Chiandussi L. Assestment of a threshold value of the aldosterone / plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. Clin. Exp. Hypertens. 1997.

7. Lifton R.P., Dluhy R.G., Powers M., Rich G.M., Cook S., Ulick S., Lalouel J.M. A chimeric 11b-hydroxylase / aldosterone syntase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. Nature 1992, 355: 262-265.

8. Ulick S. Two uncommon causes of mineralcorticoid excess and glucocorticoid-remediable aldosteronism. Endocrinol. Metab. North. Am. 1991, 20: 269-276.

9. Bravo E.L. Pheochromocytoma and mineralcorticoid hypertension. In Current Therapy in Nephrology and Hypertension 3rd ed. Edited by Glassock R.J. Philadelphia: B.C. Decker, 1992: 386-391.

10. Bravo E.L. The syndrome of primary aldosteronism and pheochro-

mocytoma. In Diseases of the Kidney. Edited by Shrier R.W., Gosschalk C.V. Boston: little, Brown & Co, 1993: 1475-1503.

11. Bravo E.L., Gifford R.W. Pheochromocytoma. In Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Edited by ober K.P. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 329-341.

12. Bravo E.L., Giford R.W., Manager W.M. Adrenal medullary tumors: pheocromocytoma. In Endocrine Tumors. Edited by Mazzaferri E.L., Samaan N.A. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993: 426-447.

13. Bravo E.L. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Endocr. Rev. 1994, 15: 356-368.

14. Maurea S., Cuocolo A., Reynolds J.C., Tumeh S.S., Begley M.G., Keiser H.R., Neumann R.D. Localization of sporadic and familial pheocromocytomas: MIBG, CT and MRI comparison. Atti delle "Giornate di Radiologia Diagnostica Oncologica G.RA.D.O. 4", Monduzzi Editore, 1991: 81-85.

15. La Brocca A., Donetto L., Bertuzzi A., Aliberti M., Lussiatti L., Asteggiano R., Tizzani P.L. Un insolito caso di angina pectoris. Notiziario di Cardiologia dell'ANCE 1992, 2: 49-52.

16. Markisz J. The paragangliomas. Atti delle "Giornate di Radiologia Diagnostica Oncologica G.RA.D.O. 4", Monduzzi Editore, 1991: 33-34.

17. La Brocca A. Chemodectoma del glomo carotideo di destra: descrizione di un caso. Abstract del 100° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Interna, Roma, 18-22 ottobre 1999, pagina 245.

Indice

Editoriale . . . . . pag. 3

Introduzione . . . . . » 5

Classificazione . . . . . » 6

Ipertensione nefrovascolare . . . . . » 8

Patogenesi . . . . . » 8

Cause . . . . . » 10

Caratteristiche cliniche . . . . . » 10

Iter diagnostico . . . . . » 11

Cenni di terapia . . . . . » 14

Iperaldosteronismo primitivo . . . . . » 15

Classificazione . . . . . » 16

Meccanismi patogenetici dell'ipertensione indotta dall'eccesso di aldosterone . . . . . » 17

Quadro clinico e di laboratorio . . . . . » 18

Quando sospettare un iperaldosteronismo primitivo? . . . . . » 18

Approccio diagnostico . . . . . » 19

Conclusioni diagnostiche e terapeutiche . . . . . » 23

Sindrome di Liddle . . . . . » 26

Sindrome da eccesso apparente di mineralcorticoidi (AME) . . . . . » 27

Patogenesi . . . . . » 27

Terapia . . . . . » 27

Forme acquisite di AME . . . . . » 28

Iperaldosteronismo glucocorticoide sopprimibile-GRA . . . . . » 29

Patogenesi . . . . . » 29

Diagnosi e terapia . . . . . » 30

Feocromocitoma . . . . . » 31

Manifestazioni cliniche . . . . . » 34

Diagnostica di laboratorio . . . . . » 39

Diagnostica per immagini . . . . . » 42

Cenni di terapia medica e di preparazione all'intervento chirurgico . . . . . » 43

Paragangliomi . . . . . » 45

Bibliografia . . . . . » 47

Indice . . . . . » 49

Caleidoscopio
Italiano

...il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1)*** **. Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**

32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: ***Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
36. Baccini C.: ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. Piantino P., Pecchio F.: ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. Sommariva D., Branchi A.: ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. Butturini U., Butturini A.: ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. Palleschi G.: ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. Fanetti G.: ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. Contu L., Arras M..: ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: ***Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
50. Cappi F.: ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. Goracci E., Goracci G.: ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. Rizzetto M.: ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
57. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. Bedarida G., Lizioli A.: ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. Romano L.: ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. Dondero F. e Lenzi A.: ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: ***Infezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. Gentilomi G.A.: ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
68. Zilli A., Biondi T.: ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**
69. Rizzetto M.: ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**

70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: ***Gli screening neonatali.*** **Aprile '92.**
71. Tavani A., La Vecchia C.: ***Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.*** **Luglio '92.**
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: ***L'ormone della crescita.*** **Agosto '92.**
73. Contu L., Arras M.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*****. Settembre '92.**
74. Ferrara S.:***Manuale di laboratorio I*****. Ottobre '92.**
75. Gori S.: ***Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti.*** **Novembre '92.**
76. Ferrara S.: ***Manuale di laboratorio II*****. Gennaio '93.**
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: ***Ipertensione Arteriosa.*** **Febbraio '93.**
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: ***I linfomi non Hodgkin.*** **Marzo '93.**
79. Arras M., Contu L.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*****. Aprile '93.**
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: ***Terapia antiretrovirale*****. Maggio '93.**
81. Rizzetto M.: ***L'epatite C.*** **Settembre '93.**
82. Andreoni S.: ***Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti.*** **Ottobre '93.**
83.Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: ***Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.*** **Novembre '93.**
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: ***Chemiluminescenza.*** **Dicembre '93.**
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: ***Applicazioni degli esami immunologici*****. Gennaio 94.**
86. Arras M., Contu L.: ***Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B.*** **Febbraio '94.**
87. Rossetti R.: ***Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).*** **Marzo '94.**
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: ***Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*****. Aprile '94.**
89. Fanetti G.: ***Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*****. Settembre '94.**
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: ***Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*****. Ottobre '94.**
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: ***Helicobacter pylori.*** **Novembre '94.**
92. Parazzini F.: ***L'epidemiologia della patologia ostetrica*****. Febbraio '95.**
93. Proietti A., Lanzafame P.: ***Il virus di Epstein-Barr*****. Marzo '95.**
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: ***Immunoflogosi nell'asma bronchiale*****. Maggio '95.**
95. Manduchi I.: ***Steroidi.*** **Giugno '95.**
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: ***Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*****. Luglio '95.**
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: ***Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani.*** **Ottobre '95.**
98.La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: ***Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*****. Dicembre '95.**
99.Zilli A., Biondi T., Conte M.: ***Diabete mellito e disfunzioni conoscitive.*** **Gennaio '96.**
100.Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: ***Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma.*** **Marzo '96.**
101.Cogato I. Montanari E.: ***La Sclerosi Multipla*****. Aprile '96.**
102.Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: ***Malattie a trasmissione sessuale.*** **Maggio '96.**
103.Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: ***Il linfoma di Hodgkin*****. Giugno '96.**

104.Marcante R., Dalla Via L.: ***Il virus respiratorio sinciziale*****. Luglio '96.**
105.Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: ***Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tis - sutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.*** **Ottobre '96.**
106.Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: ***Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale.*** **Novembre '96.**
107.Morganti R.: ***Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*****. Dicembre '96.**
108.Andreoni S.: ***Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*****. Gennaio '97.**
109.Salemi A., Zoni R.: ***Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*****. Febbraio '97.**
110.Meisner M.: ***Procalcitonina*****. Marzo '97.**
111.Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: ***Malattie a trasmissione sessuale (2)*****. Aprile '97.**
112.Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: ***Biosensori elettrochimici in Biomedicina.*** **Maggio '97.**
113.Valtriani C., Hurle C.: ***Citofluorimetria a flusso*****. Giugno '97.**
114.Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: ***Alcol e problemi correlati.*** **Settembre '97.**
115.Piccinelli M.: ***Depressione Maggiore Unipolare*****. Ottobre '97.**
116.Pepe M., Di Gregorio A.: ***Le Tiroiditi.*** **Novembre '97.**
117.Cairo G.: ***La Ferritina.*** **Dicembre '97.**
118.Bartoli E.: ***Le glomerulonefriti acute*****. Gennaio '98.**
119.Bufi C., Tracanna M.: ***Computerizzazione della gara di Laboratorio*****. Febbraio '98.**
120.National Academy of Clinical Biochemistry: ***Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.*** **Marzo '98.**
121.Fava G., Rafanelli C., Savron G.: ***L'ansia*****. Aprile '98.**
122.Cinco M.: ***La Borreliosi di Lyme*****. Maggio '98.**
123.Giudice G.C.: ***Agopuntura Cinese*****. Giugno '98.**
124.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1)*****. Luglio '98.**
125.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Basofili.*** **Settembre '98.**
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: ***Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*****. Novembre '98.**
127.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1I)*****. Dicembre '98.**
128.Muzi P., Bologna M.: ***Tecniche di immunoistochimica*****. Gennaio '99.**
129.Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: ***Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivira - li.*** **Febbraio '99.**
130.Castello G., Silvestri I.: ***Il linfocita quale dosimetro biologico*****. Marzo '99.**
131.AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: ***Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correla - ta.*** **Aprile '99.**
132.Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: ***Medicina Termale e Malattie Reumatiche.*** **Maggio '99.**
133.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Eosinofili.*** **Giugno '99.**
134.Fusco A., Somma M.C.: ***NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*****. Luglio '99.**
135.Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: ***La menopausa*****. Settembre '99.**
136.Giglio G., Aprea E., Romano A.: ***Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.*** **Ottobre '99.**
137.Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: ***Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati.*** **Novembre '99.**
138.Giovanella L.: ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica.*** **Dicembre '99.**
139.Paladino M., Cerizza Tosoni T.: ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*****. Gennaio 2000.**

140.La Vecchia C.: ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**
141.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Cellule dendritiche*****. Marzo 2000.**
142.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I).*** **Aprile 2000.**
143.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II).*** **Maggio 2000.**
144.Croce E., Olmi S.: ***Videolaparoscopia.*** **Giugno 2000.**
145.Martelli M., Ferraguti M.: ***AllergoGest.*** **Settembre 2000.**
146.Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: ***TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici.*** **Gennaio 2001.**
147.Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: ***L'umanizzazione dei servizi sanitari*****. Febbraio 2001.**
148. Giovanella L.: ***I tumori della tiroide*****. Marzo 2001.**
149.Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: ***L'ipertensione arteriosa*****. Aprile 2001.**
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: ***Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*****. Settembre 2001.**
151.Dominici R.: ***Riflessioni su Scienza ed Etica*****. Ottobre 2001.**
152.Lenziardi M., Fiorini I.: ***Linee guida per le malattie della tiroide*****. Novembre 2001.**
153.Fazii P.: ***Dermatofiti e dermatofitosi*****. Gennaio 2002.**
154.Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: ***Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*****. Febbraio 2002.**
155. Trombetta C.: ***Il Varicocele.*** **Marzo 2002.**
156. Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: ***Ambiente e polmone*****. Aprile 2002.**
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I ***Markers tumorali.*** **Maggio 2002.**
158. Loviselli A., Mariotti S.: ***La Sindrome da bassa T3*****. Giugno 2002.**
159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.: ***Helicobacter Pylori: stato dell'arte.*** **Ottobre 2002.**
160. Canini S.: Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato. Novembre 2002.
161. Atzeni M.M., Masala A.: ***La β-talassemia omozigote*****. Dicembre 2002.**
162. Di Serio F.: ***Sindromi coronariche acute*****. Gennaio 2003.**
163. Muzi P., Bologna M.: ***Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario.*** **Febbraio 2003.**
164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.: ***Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*****. Marzo 2003.**
165. Magrì G.: ***Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*****. Aprile 2003.**
166. Rapporto dello Hastings Center: ***Gli scopi della medicina: nuove priorità.*** **Maggio 2003.**
167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.: ***Il sonno e le sue alterazioni.*** **Giugno 2003.**
168. Macchia V., Mariano A.: ***Marcatori tumorali nel cancro della vescica*****. Luglio 2003.**
169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.: ***La Turbercolosi Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*****. Agosto 2003.**
170. Aebischer T.: ***Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*****. Settembre 2003.**
171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.: ***Il manuale della sicurezza*****. Ottobre 2003.**
172. Canigiani S. e Volpini M.: ***Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione.*** **Novembre 2003.**

173. La Brocca A. Orso Giacone G. Zanella D. Ceretta M.: *Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee.* Dicembre 2003.
174. Savron G.: *Le Fobie*. Gennaio 2004.
175. Paganetto G.: *Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale*. Febbraio 2004.
176. Giovanella L.: *Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei*. Marzo 2004.
177. Severino G., Del Zompo M.: *Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata".* Aprile 2004.
178 Arigliano P.L.: *Strategie di prevenzione dell'allergia al lattice nelle strutture sanitarie.* Maggio 2004.
179. Bruni A.: *Malattia di Alzheimer e Demenza Frototemporale.* Giugno 2004.
180. Perdelli F., Mazzarello G., Bassi A.M., Perfumo M., Dallera M.: *Eziopatogenesi e diagnostica allergologica.* Luglio 2004.
181. Franzoni E., Gualandi P. Pellegrini G.: *I disturbi del comportamento alimentare.* Agosto 2004.
182. Grandi G., Peyron F.: *La toxoplasmosi congenita*. Settembre 2004.
183. Rocca D.L., Repetto B., Marchese A., Debbia E.A: *Patogeni emergenti e resistenze batteriche*. Ottobre 2004.
184. Tosello F., Marsano H.: *Scientific English Handout*. Novembre 2004.
185. La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D.: *Ipertensione arteriosa secondaria: clinica e laboratorio*. Dicembre 2004.

I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.

Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 22, numero 185

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergiorassu@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

Progettazione e Realizzazione
Restless Architect
of Human Possibilities s.a.s.

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Giovanna Nieddu
Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

EDITORE

...il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.
Internet URL: http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio, Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
LA STAMPA - Industrie Grafiche S.p.A.
Salita Pino Sottano, 3/C - Genova
Tel. 010 8360167 - Fax 010 8367321

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Dicembre 2004
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLASTAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano