

Articolo n. 239

Interpretazione e gestione delle metanefrine lievemente aumentate: una guida operativa

Autore: Matteo Procopio, Martina Bollati, Mirko Parasiliti-Caprino

Centro Ipertensione Arteriosa ed Endocrinologia Cardiovascolare; S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U.; Dipartimento di Scienze Mediche; A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; Università di Torino; Torino, Italia

Autore corrispondente: Mirko Parasiliti-Caprino,
mirko.parasiliticaprino@unito.it

Proposto da AM Berton

Le metanefrine plasmatiche e urinarie frazionate rappresentano i marcatori di prima linea per la diagnosi di feocromocitoma e paraganglioma (PPGL) e sono caratterizzate da elevata sensibilità e rari falsi negativi. In pratica clinica, il problema più frequente è il lieve incremento rispetto al limite superiore di riferimento (URL). Un aumento modesto, in genere $<2 \times \text{URL}$, nel plasma o nelle urine, con bassa probabilità pre-test, può essere spiegato da fattori preanalitici, stress e farmaci. In tali condizioni, i falsi positivi possono superare ampiamente i veri positivi, con conseguente ansia per il paziente e ricorso non appropriato all'imaging. Al tempo stesso, incrementi lievi nei percorsi di screening e sorveglianza (rischio ereditario, follow-up post-chirurgico) possono corrispondere a lesioni iniziali o a recidive (1,2,3).

Una bassa probabilità pre-test ($<1\%$) è tipica delle richieste generate da sintomi aspecifici (es., ansia o palpitazioni non caratteristiche) o da ipertensione essenziale. La probabilità aumenta in presenza di incidentaloma o di altra massa surrenalica (con caratteristiche non compatibili con un adenoma tipico), di un quadro clinico suggestivo (marcata variabilità pressoria e/o crisi ipertensive associate a segni/sintomi d'iperattivazione simpatica), di sindrome genetica/familiarità, oppure nel sospetto di recidiva in soggetti con precedente PPGL. In tali scenari, un risultato borderline ha maggiore peso e la soglia per avviare indagini di localizzazione tende ad abbassarsi.

Nell'interpretazione, inoltre, contano sia l'entità dell'aumento, sia il suo pattern. L'incremento di due o più metaboliti è più coerente con PPGL; al contrario, un aumento isolato, specie della normetanefrina, è più spesso riconducibile a interferenze o a fattori preanalitici e richiede maggiore cautela. Incrementi intorno a $2 \times \text{URL}$ possono già associarsi a probabilità post-test elevate; tuttavia, in contesti a bassa probabilità pre-test e in assenza di un'adeguata esclusione dei confondenti, restano possibili falsi positivi (4).

Nei risultati borderline, la strategia più efficace è ripetere il dosaggio in condizioni adeguate prima di procedere alle indagini di localizzazione, correggendo in modo sistematico i principali confondenti preanalitici, farmacologici e clinici.

Per le metanefrine plasmatiche, la posizione supina è un requisito fondamentale: il prelievo in posizione seduta tende ad aumentare soprattutto la normetanefrina e, nei soggetti >50 anni, i falsi positivi legati alla postura possono aumentare sensibilmente. La riduzione dei livelli dopo il passaggio al clinostatismo diviene apprezzabile dopo circa 20' (tempo minimo raccomandato); nella pratica, tuttavia, è spesso ragionevole un periodo di riposo di circa 30'. È inoltre opportuno eseguire il prelievo con paziente supino, in un ambiente tranquillo e preferibilmente caldo, minimizzando ansia e dolore e, quando possibile, posizionando l'accesso venoso prima della fase di riposo. È importante anche evitare esercizio fisico vigoroso nelle ore precedenti e rimandare il dosaggio durante fasi di stress marcato o dolore acuto.

Per le metanefrine urinarie, invece, va posta particolare attenzione alla qualità della raccolta del campione: una raccolta urine incompleta può compromettere i risultati. È pertanto utile verificarne la completezza (mediante il dosaggio della creatinuria), rieducare il paziente e ripetere il test. Anche in questo caso, l'esercizio fisico intenso nelle 24 ore precedenti e durante la raccolta andrebbe evitato perché può aumentare ambo i metaboliti (Tab. 1) (4).

Per entrambe le matrici biologiche, sarebbe opportuno impiegare metodi di dosaggio basati sulla spettrometria di massa (LC-MS/MS) e che ogni laboratorio sviluppasse i propri limiti di riferimento (1,3).

È altresì fondamentale valutare le interferenze farmacologiche e le sostanze in grado di modulare il sistema simpatico, spesso con un impatto più marcato sulla normetanefrina. Anche il comune paracetamolo può interferire con alcune metodiche analitiche. Se clinicamente possibile, può essere utile sospendere o sostituire tali farmaci e ripetere il dosaggio dopo un adeguato periodo di washout. Qualora la sospensione non sia praticabile, è indicata un'interpretazione prudente, riservando gli approfondimenti ai contesti a rischio più elevato.

Anche a fronte di una fase preanalitica corretta, alcune condizioni possono determinare un incremento delle metanefrine in assenza di PPGL. Nella pratica clinica, le apnee ostruttive del sonno sono spesso il principale confondente: l'ipossiemia intermittente e l'attivazione simpatica possono aumentare soprattutto la normetanefrina; riconoscerla può riorientare il percorso diagnostico verso anamnesi mirata, screening ed ottimizzazione del trattamento prima di ripetere il dosaggio.

Stress acuto, dolore, ipertensione non controllata, infezioni e condizioni di ricovero possono aumentare i metaboliti catecolaminici. In tali circostanze, il dosaggio dovrebbe essere rinviato fino al raggiungimento della stabilità clinica e ripetuto in condizioni ottimali.

L'insufficienza renale può aumentare le metanefrine per ridotta clearance, con un impatto particolarmente rilevante sui valori plasmatici; richiede pertanto un'interpretazione prudente e, se indicato, una ripetizione del test in condizioni ottimizzate (Tab. 1).

In presenza di normetanefrina persistentemente borderline nonostante la correzione dei confondenti, è indicato un follow-up clinico-laboratoristico. Solo in rari casi selezionati può essere considerato il test di soppressione con clonidina, che non è interpretabile nei pazienti in terapia con α -bloccanti (4).

L'ottimizzazione dei fattori confondenti permette di aumentare l'accuratezza dell'esame si associa a una netta riduzione del ricorso a indagini di imaging.

Conflitto di interessi: Gli Autori dichiarano assenza di conflitto di interesse

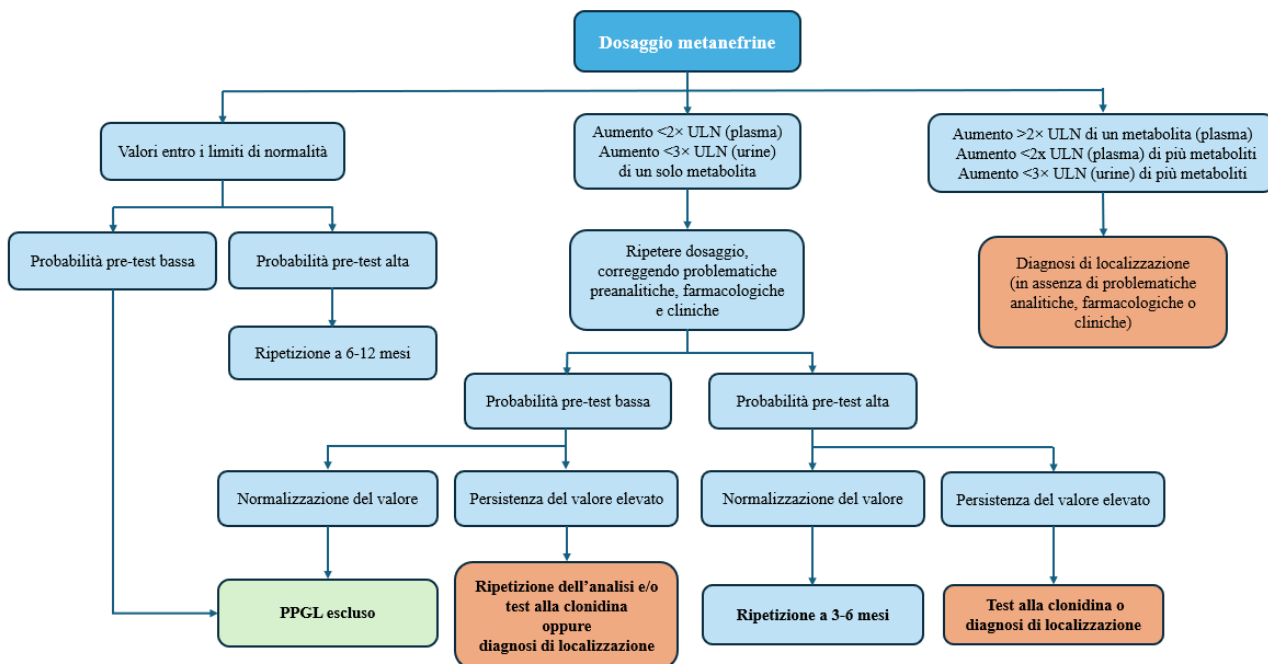
Bibliografia

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):1915-42. doi: 10.1210/jc.2014-1498. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Apr 13;108(5):e200. doi: 10.1210/clinem/dgad064. PMID: 24893135.
2. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, Lussey-Lepoutre C, Steichen O; Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016 May;174(5):G1-G10. doi: 10.1530/EJE-16-0033. PMID: 27048283.
3. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, Pacak K, Crona J, Zelinka T, Mannelli M, Deutschbein T, Timmers HJLM, Castinetti F, Dralle H, Widimský J, Gimenez-Roqueplo AP, Eisenhofer G. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020 Aug;38(8):1443-1456. doi: 10.1097/HJH.0000000000002438. PMID: 32412940; PMCID: PMC7486815.
4. Eisenhofer G, Pamporaki C, Lenders JWM. Biochemical Assessment of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev.* 2023 Sep 15;44(5):862-909. doi: 10.1210/endrev/bnad011. PMID: 36996131.

Categoria	Criticità e interferenze	NMN	MN	Plasma	Urine	Gestione pratica
Preanalitiche	Posturali/procedurali: postura seduto/in piedi o riposo supino insufficiente; stress/ansia/dolore/venipuntura; ambiente freddo; esercizio fisico vicino al test	↑	↑/=	+++	/	Ottimizzare globalmente le condizioni e ripetere: ambiente tranquillo e controllato; minimizzare stress/dolore. Prelievo supino con riposo ≥20 minuti e accesso venoso posizionato prima del riposo. Se non fattibile, considerare urine come alternativa.
	Esercizio fisico intenso 24h precedenti	↑	↑/=	++	+++	Evitare esercizio vigoroso nelle 24h precedenti.
	Qualità raccolta urine: incompleta / over-collection nelle 24h	↓	↓	/	++	Verificare completezza raccolta (creatinuria), rieducare il paziente e ripetere; quando appropriato, considerare spot/overnight secondo protocollo locale.
Farmacologiche	Farmaci simpaticomimetici/pro-noradrenergici: TCA, SSRI/SNRI, decongestionanti/simpaticomimetici, stimolanti (eccesso di caffeina, altri), paracetamolo	↑	=(±)	++	++	Se clinicamente possibile, sospendere/sostituire e ripetere dopo <i>washout</i> appropriato; se non sospendibile, interpretazione cauta e ripetizione con preanalitica ottimale.
	MAO-inibitori	↑↑	↑/(±)	+	+	Sospendere se possibile e ripetere; evitare diagnosi/imaging affrettati se contesto compatibile con interferenza.
	Alfa-2 bloccanti	↑	(±)	++	+	Identificare/sospendere, se possibile; inaffidabilità del test alla clonidina.
	Fenossibenzamina	↑	(±)	++	++	Idealmente iniziare dopo completamento del work-up biochimico (se clinicamente fattibile).
Comorbidità e contesto clinico	OSA	↑	=	+++	++	Screening (anamnesi/STOP-BANG); studio del sonno; ottimizzare terapia (es. CPAP) e ripetere dopo stabilizzazione.
	Stress acuto/dolore/infezioni/ricovero	↑	↑	+++	+++	Rinviare il dosaggio a stabilità clinica; ripetere in condizioni basali.
	Iperensione non controllata/iperattività simpatica	↑	=	+++	+++	Ottimizzare PA/trigger simpatici e ripetere con preanalitica corretta (preferibilmente supino per plasma).
	CKD avanzata / emodialisi	↑↑	↑↑	++	++	Preferire metaboliti plasmatici liberi con riposo supino prolungato, cut-off adattati; in HD campionare secondo protocollo (spesso a fine dialisi) e valutazione specialistica.
Analitiche (assay)	Metodo (immunoassay/HPLC-ECD vs LC-MS/MS); intervalli non adeguati	↓	↓	++	++	Preferire LC-MS/MS.

Tab. 1: Cause di incremento delle metanefrine (preanalitica, farmaci, comorbidità) e gestione pratica.

Fig.1: Algoritmo diagnostico in caso di valori elevati al dosaggio delle metanefrine.



SIE Società Italiana di Endocrinologia ©Tutti i diritti riservati

Tutti i contenuti sono soggetti alle leggi sulla proprietà intellettuale e protetti da copyright e da diritti d'autore. È vietata, senza il previo consenso scritto di SIE la riproduzione o la trasmissione, anche parziale del materiale.