



Problemi interpretativi del dosaggio delle metanefrine

Giuseppina De Filpo¹ · Letizia Canu¹

Accettato: 26 aprile 2020 / Pubblicato online: 11 novembre 2020
© The Author(s) 2020

Il dosaggio delle metanefrine libere frazionate rappresenta il primo test da eseguirsi nel sospetto di feocromocitoma/paraganglioma. Le metodiche da preferire per questo tipo di misurazione sono la *high pressure liquid chromatography* (HPLC) e la spettrometria di massa (LC-MS/MS), quest'ultima considerata il *gold standard* in quanto dotata di alta sensibilità e di una maggiore specificità.

L'interpretazione del dosaggio delle metanefrine richiede oculatezza, in quanto bisogna tener conto dei possibili fattori interferenti legati alla dieta, ai farmaci assunti e ad alcune condizioni patologiche che possono determinare risultati falsamente positivi.

I feocromocitomi (FEO) e i paragangliomi (PGL) secernenti del distretto toraco-addominale rilasciano catecolamine (CA) in modo del tutto incontrollato.

Le correnti linee guida raccomandano il dosaggio delle metanefrine (MNs) plasmatiche o urinarie libere frazionate per porre diagnosi di FEO/PGL [1].

Le MNs vengono prodotte a partire dalle CA ad opera delle catecol-O-metiltrasferasi (COMT) tumorali in maniera continua e indipendente dal rilascio di CA offrendo, quindi, un vantaggio diagnostico rispetto a queste ultime. In particolare, dall'adrenalina (A) viene prodotta la metanefrina (MN), dalla noradrenalina (NA) la normetanefrina (NMN) e dalla dopamina (DA) la metossitiramina (MTX) [2]. Il dosaggio differenziale dei diversi metaboliti permette di orientare i clinici sulla localizzazione del tumore (es. aumenti della MN indirizzano verso una lesione surrenalica) e sul suo comportamento (es. aumenti della MTX suggeriscono forme meno differenziate e più aggressive). Valori maggiori di

3 volte il limite superiore di riferimento in uno dei singoli metaboliti sono diagnostici per FEO/PGL [1, 3].

La *high pressure liquid chromatography* (HPLC), con *detector* elettrochimico (LC-ECD) o fluorometrico (LC-FD) e la spettrometria di massa (LC-MS/MS) rappresentano le metodiche di scelta nel dosaggio delle MNs, in quanto rispetto ai metodi di *assay* immunologico (*radioimmunoassay*, RIA; *enzyme immunoassay*, EIA; *enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA) hanno mostrato una più elevata sensibilità e specificità. Nello specifico, la LC-MS/MS è il *gold standard* per la sua elevata sensibilità e la sua maggiore specificità.

Le MNs libere frazionate plasmatiche e urinarie hanno un'elevata sensibilità diagnostica (99 vs 97%, rispettivamente), ma quelle plasmatiche mostrano una specificità superiore (89 vs 69%). L'alta sensibilità delle MNs sia plasmatiche che urinarie permette in maniera efficace di escludere la presenza di FEO/PGL in caso di test con esito negativo. Differentemente, in ragione della più elevata specificità, le MNs plasmatiche consentono di avere un minor numero di falsi positivi [4].

Per il dosaggio delle MNs plasmatiche è prevista l'esecuzione del prelievo a digiuno, in posizione supina da almeno 30 minuti. La MN e la NMN plasmatiche non sembrano essere influenzate dalle amine assunte con la dieta, aspetto invece da considerare nella misurazione della MTX [2].

Il dosaggio delle MNs urinarie richiede l'esecuzione di una corretta raccolta. I pazienti vanno pertanto adeguatamente istruiti specificando, ad esempio, che la raccolta non prevede l'inclusione delle prime urine del mattino in cui viene iniziata, mentre vanno raccolte le prime urine del mattino seguente. Un'adeguata comprensione della procedura permette di evitare risultati non interpretabili che richiedono, inevitabilmente, la ripetizione dell'esame.

✉ L. Canu
letizia.canu@unifi.it

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università di Firenze, Firenze, Italia

Tabella 1 Principali sostanze interferenti sul dosaggio delle metanefrine (adattata da [7])

Meccanismo d'azione	Classe	Farmaco
Inibizione del <i>re-uptake</i> della noradrenalina	Antidepressivi triciclici	Amitriptilina, clomipramina, imipramina, noritriptilina, trimipramina, mianserina, maprotilina
	Antipsicotici	Clozapina, quetiapina, amisulpiride, aripiprazolo, risperidone, olanzapina, clorpromazina, flufenazina, periciazina, trifluoperazina
	Inibitori del <i>re-uptake</i> della noradrenalina	Bupropione, reboxetina
	Altri	Reserpina, proclorperazina
Blocco del recettore adrenergico	Beta-bloccanti	Carvedilolo, labetalolo, bisoprololo, acebutolo, celiprololo, metoprololo, pindololo, propranololo, sotalolo
	Alfa 2-bloccanti	Fenossibenzamina, fentolamina
Inibizione delle monoaminossidasi	Inibitori delle monoaminossidasi	Tranilcipromina
Modulazione del rilascio delle catecolamine	Amfetamine, xantine	Cocaina, metamfetamina, caffeina
Struttura simile alle catecolamine	Simpatico-mimetici	Pseudoefedrina, fenilefrina, dobutamina, isoprenalina, salbutamolo, terbutalina
	Altri	Paracetamolo, levodopa

Inoltre, nelle 48 ore prima e per tutta la durata della raccolta urinaria, è necessario non assumere alimenti ricchi di amine (es. caffè, tè, cioccolato, vaniglia, banane, agrumi, legumi) in quanto soggetti all'azione di una sulfo-trasferasi localizzata principalmente nel tratto digerente e implicata sia nel metabolismo delle monoamine prodotte localmente che di quelle assunte con la dieta [5, 6].

Un'accurata anamnesi si rende indispensabile al fine di individuare le potenziali interferenze farmacologiche e le condizioni patologiche che possono alterare l'esito dei test determinando risultati falsi positivi.

Le principali sostanze interferenti sul dosaggio delle MNs sono elencate in Tab. 1. Tra gli psicofarmaci, anche gli inibitori del *re-uptake* della serotonina (SSRI) possono determinare aumenti delle MNs.

Allo stesso modo, le condizioni patologiche che causano un'iperattivazione del sistema simpato-adrenergico quali lo scompenso cardiaco, la cirrosi epatica, l'insufficienza renale e, frequentemente nei pazienti obesi, la sindrome delle apnee notturne (OSAS), vanno tenute in considerazione quando viene richiesta la misurazione delle MNs.

La NMN è il metabolita più facilmente influenzato dai diversi fattori interferenti; in caso di livelli non marcatamente elevati, è sempre bene chiederne una ripetizione escludendo le potenziali variabili confondenti. La MN è, invece, un metabolita meno suscettibile di risultati falsi positivi quindi, una volta escluse le inferenze sul dosaggio, anche incrementi non francamente diagnostici sono meritevoli di attenzione in quanto potrebbero essere espressione di un FEO di piccoli dimensioni [3].

Vista l'accuratezza richiesta nel dosaggio, la misurazione delle MNs dovrebbe essere affidata a laboratori dedicati e

il risultato, alla luce di tutti i potenziali fattori interferenti, adeguatamente interpretato.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Firenze within the CRUI-CARE Agreement.

Conflitti di interesse Le autrici Giuseppina De Filipo e Letizia Canu dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Le autrici di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99(6):1915–1942

2. de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ et al (2009) Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 94(8):2841–2849
3. Eisenhofer G, Lenders JW, Goldstein DS et al (2005) Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem* 51(4):735–744
4. Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al (2002) Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 287(11):1427–1434
5. Eisenhofer G, Aneman A, Hooper D et al (1996) Mesenteric organ production, hepatic metabolism, and renal elimination of norepinephrine and its metabolites in humans. *J Neurochem* 66(4):1565–1573
6. Goldstein DS, Swoboda KJ, Miles JM et al (1999) Sources and physiological significance of plasma dopamine sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 84(7):2523–2531
7. Mannelli M, Piccini V, Danza G (2010) Il dosaggio delle metanefrine nella diagnosi del feocromocitoma: vantaggi clinici e problematiche di laboratorio. *Endocrinologo* 11:65–74