

NUOVE LINEE GUIDA PER IPERALDOSTERONISMO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

3. CLASSIFICAZIONE IN SOTTOTIPI

R 3.1

Una volta **posta diagnosi** di iperaldosteronismo primario (IP), tutti i soggetti devono essere sottoposti a **TC surreni**, con lo scopo di:

- differenziare le forme sostenute da un adenoma secernente aldosterone (APA, *Aldosterone-Producing Adenoma*) da quelle dovute a iperplasia surrenalica bilaterale idiopatica;
- individuare le rare forme dovute a carcinoma del surrene (frequentemente con diametro > 4 cm);
- fornire indicazioni ai radiologi interventisti o ai chirurghi per il *management* successivo.

La RM surreni non è consigliata, perché non offre vantaggi nella diagnosi differenziale tra sottotipi, a dispetto di costi più elevati e minore risoluzione spaziale rispetto alla TC.

R 3.2

In tutti i **pazienti** con diagnosi di IP **candidati all'intervento chirurgico** deve essere eseguito il **cateterismo selettivo delle vene surrenaliche** (AVS, *Adrenal Venous Sampling*) per distinguere tra forme unilaterali e bilaterali, con l'**eccezione di pazienti < 35 anni con ipopotassiemia spontanea e chiara evidenza radiologica di neoplasia unilaterale compatibile con adenoma surrenalico**.

Esecuzione dell'AVS

L'incannulamento delle vene surrenaliche avviene per via percutanea attraverso la vena femorale. La procedura può essere espletata sia in condizioni basali sia sotto stimolo di ACTH.

Il sangue viene prelevato contemporaneamente da una vena periferica (iliaca o cubitale) e dalle due vene surrenaliche, dosando in ogni punto aldosterone (A) e cortisolo (C). Il rapporto tra C nelle vene surrenaliche e C della vena periferica (Indice di Selettività, SI) serve a documentare il corretto incannulamento delle vene surrenaliche. Le indicazioni sulla lateralizzazione sono invece fornite dal rapporto tra i due rapporti A/C nelle due vene surrenaliche (Indice di Lateralizzazione, LI). Il rapporto ha lo scopo di correggere gli effetti della diluizione del flusso venoso. La tabella riporta i *cut-off* proposti da 2 gruppi di studio (2,3) in condizioni basali (c.b.) e sotto stimolo di ACTH.

Interpretazione dei dati di AVS				
Indice	Dosaggio	Significato clinico	Cut-off	
			sec Monticone (2)	sec Rossi (3)
Selettività (SI)	$C_{v.surr}/C_{v.periferica}$	Adeguatezza incannulamento vene surrenaliche	c.b.: ≥ 2 (meglio 3) con ACTH: ≥ 3 (meglio 5)	c.b.: ≥ 2 con ACTH: ≥ 3
Lateralizzazione (LI)	$(A/C)_{v.surr}/(A/C)_{v.surr}$ controlat	Lateralizzazione della produzione di A, per distinguere forme uni o bilaterali	> 4: IP unilaterale < 3: IP bilaterale 3-4: zona grigia	≥ 2 in c.b. ≥ 4 con ACTH



Commento

La TC surreni presenta alcuni limiti diagnostici, in particolare nella diagnosi differenziale tra adenomi di piccole dimensioni e iperplasia surrenalica (con conseguenze sul successivo management terapeutico) e nella diagnosi differenziale tra APA e adenomi non secernenti, il cui riscontro non è raro nei pazienti > 35 anni.

Sensibilità e specificità di AVS (rispettivamente 95% e 100%) nell'identificazione di IP unilaterale sono superiori a quelle di TC surreni (rispettivamente 78% e 75%). Per quanto AVS sia una procedura invasiva, difficile (soprattutto l'incannulamento della vena destra per ragioni anatomiche) e da eseguirsi in centri di esperienza per ridurre il rischio di complicazioni, rappresenta il gold standard nella diagnosi di sottotipo ed è raccomandata in tutti i pazienti.

Le LG 2016 introducono però un'eccezione a questa regola: i pazienti < 35 anni con ipopotassiemia spontanea e chiara evidenza radiologica di neoplasia unilaterale compatibile con adenoma surrenalico, possono essere avviati alla surrenectomia monolaterale senza ulteriori indagini. Si presuppone, infatti, che una massa surrenalica in età giovanile abbia poche probabilità di essere un adenoma non secernente, soprattutto se il sospetto di IP è sostenuto da chiari dati biochimici e di imaging.

R 3.3

Nei pazienti con insorgenza di ipertensione prima dei 20 anni o con storia familiare di IP o ictus in giovane età (< 40 anni) si **suggerisce l'esecuzione di test genetici per l'iperaldosteronismo familiare (FH)** di tipo I (detto anche GRA, *glucocorticoid remediable aldosteronism*) e, nei pazienti molto giovani, per le mutazioni del gene *KCNJ5* (causa di FH di tipo III).

Commento

La ricerca di mutazioni del gene *KCNJ5* nei pazienti con IP molto giovani è un altro elemento di novità delle LG 2016. Negli ultimi anni si sono accumulate evidenze su questo gene codificante il canale per il potassio *GIRK4* (o *KIR 3.4*), che contribuisce al mantenimento della negatività del potenziale di membrana, pompando il potassio al di fuori della cellula. Le mutazioni causano un'alterazione della selettività del filtro del canale, determinando produzione costitutiva di aldosterone e proliferazione cellulare. Oltre al riscontro di una mutazione puntiforme del gene *KCNJ5* in 7 famiglie (FH di tipo III), negli ultimi anni studi multicentrici hanno identificato mutazioni somatiche nel 10-68% degli APA sottoposti a surrenectomia, più frequentemente nei soggetti giovani e di sesso femminile, con ipertensione severa e ipopotassiemia.

Altre mutazioni somatiche descritte negli APA riguardano geni codificanti per ATPasi (*ATP1A1* e *ATP2B3*), riscontrate in pazienti con ipopotassiemia e iperaldosteronemia più marcate rispetto ai non portatori, e spesso di sesso maschile.

Infine, nuovi studi hanno identificato negli APA una mutazione del gene *CACNA1D* (codificante per canali del calcio voltaggio-dipendenti), descritta sia come mutazione somatica sia come mutazione germinale *de novo*. Nonostante che la ricerca di mutazioni geniche sull'APA asportato chirurgicamente non abbia ancora implicazioni terapeutiche, queste recenti scoperte contribuiscono alla comprensione dei processi fisiopatologici della produzione di aldosterone e aprono possibili scenari per terapie future.

4. TRATTAMENTO

R 4.1

Per i pazienti con **IPA unilaterale** (adenoma secernente aldosterone o iperplasia surrenalica unilaterale), l'opzione terapeutica di prima scelta è la **surrenectomia monolaterale** per via laparoscopica. Se l'intervento chirurgico è rischioso o rifiutato dal paziente, si raccomanda la terapia medica con MRA. Allo stesso modo, la terapia medica con MRA è indicata se un paziente con ARR indicativo per IP non può o non vuole sottoporsi a ulteriori accertamenti.

L'approccio laparoscopico rispetto alla chirurgia *open* garantisce minor durata dell'ospedalizzazione e minor rischio di complicazioni.

Nei pazienti che non si sottopongono a chirurgia, la terapia medica con MRA garantisce un netto miglioramento del profilo pressorio, ma occorre tener conto degli effetti collaterali dei farmaci (ginecomastia, disfunzione erettile, crampi muscolari) e del maggior costo sul lungo termine.

Gestione pre-operatoria

È necessario che il paziente giunga all'intervento chirurgico con normali livelli di potassiemia e buon controllo pressorio, eventualmente aggiungendo MRA alla terapia e ritardando la surrenectomia.

Gestione post-operatoria

Dopo l'intervento chirurgico, **misurare precocemente i livelli plasmatici di aldosterone e renina**, perché costituiscono un indicatore di risposta biochimica, anche se la renina non si modifica rapidamente quanto l'aldosterone.

Il giorno successivo all'intervento chirurgico, andrebbero sospesi la supplementazione di potassio e gli MRA, ed eventualmente andrebbe ridotta la terapia anti-ipertensiva.

Nella prima settimana dopo la surrenectomia si dovrebbe incoraggiare una **dieta** ricca di sodio, per evitare l'eventualità dell'iperpotassiemia da ipoaldosteronismo dovuto alla cronica soppressione del surrene controlaterale. Questa condizione può richiedere, in circa il 5% dei pazienti, la terapia con fludrocortisone.

Il **miglioramento del profilo pressorio** si realizza **in circa 1-6 mesi dall'intervento** (in alcuni pazienti anche dopo più di 1 anno). I valori pressori e di potassiemia migliorano dopo la chirurgia in tutti i pazienti con IP unilaterale, ma la risoluzione completa dell'ipertensione arteriosa (< 140/90 mmHg) si ottiene solo in circa il 50% dei soggetti. La mancata normalizzazione è verosimilmente imputabile a coesistente ipertensione essenziale, età avanzata e/o lunga durata dell'ipertensione.

R 4.2

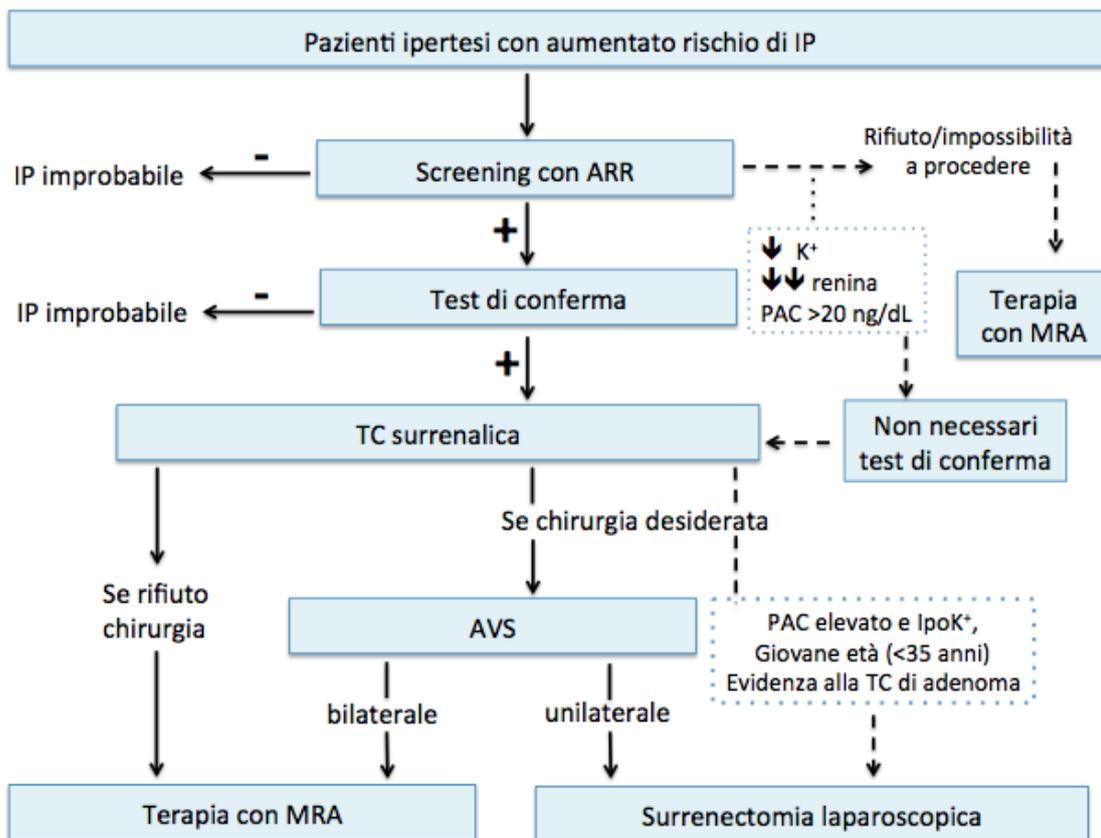
Nei pazienti con IP da **patologia surrenalica bilaterale** è **raccomandata la terapia con MRA** (spironolattone in prima linea, eplerenone in alternativa).

- **Spironolattone:** tra gli effetti collaterali figurano la ginecomastia (effetto dose-dipendente) e i disturbi mestruali (incidenza sconosciuta); per ridurre le dosi (e quindi gli effetti collaterali) si possono aggiungere basse dosi di diuretici tiazidici, o triamterene o amiloride, oppure si può utilizzare il metabolita attivo canrenone.
- **Eplerenone:** ha minore incidenza di effetti collaterali, controbilanciati però da costi maggiori, minore efficacia e doppia somministrazione giornaliera per la breve emivita.

Nelle prospettive terapeutiche sono contemplate nuove generazioni di MRA.

R 4.3

Il trattamento dei **pazienti affetti da GRA** prevede in prima linea **basse dosi di glucocorticoidi (GC)**, per ridurre i valori di ACTH e normalizzare potassiemia e pressione arteriosa, aggiungendo MRA se quest'ultima persistesse elevata. Particolare attenzione va posta al dosaggio di GC nei bambini (in base a età e peso corporeo, e mirando a obiettivi pressori specifici per sesso ed età).



Flow-chart diagnostico-terapeutica

BIBLIOGRAFIA

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 1889-916](#).
2. Monticone S, Viola A, Rossato D, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 296-303](#).
3. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* [2014, 63: 151-60](#).
4. Tabaro I, Reimondo G. Il cateterismo surrenalico nell'iperaldosteronismo primario. *AME flash* [23/2015](#).