

IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO: COME DEFINIRE I SOTTOTIPI?

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Cateterismo: quando richiederlo e quando no

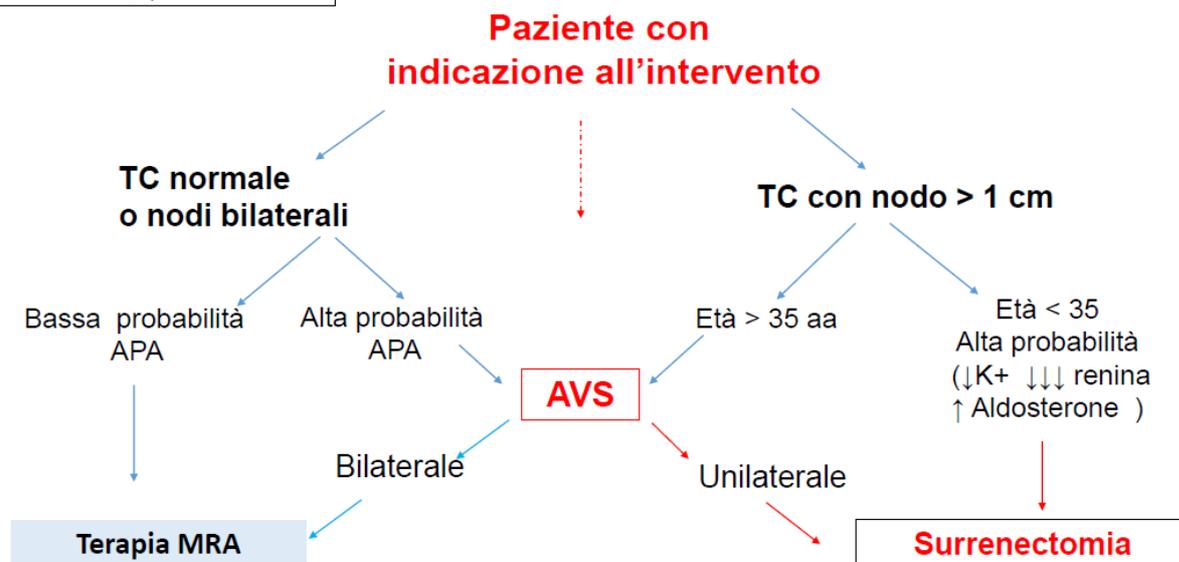
L'AVS **dovrebbe essere proposto** al paziente candidato all'intervento chirurgico (dopo aver escluso la possibilità di forme familiari). È indispensabile soprattutto quando l'*imaging* risulta negativo, in presenza di un'alta probabilità di adenoma.

L'AVS **non deve essere richiesto** se il paziente rifiuta l'intervento chirurgico o non è candidabile per comorbidità/alto rischio operatorio.

L'AVS **può essere evitato** nel paziente giovane (< 35 anni), con quadro clinico e biochimico compatibile con APA (ipopotassiemia spontanea, valori elevati di aldosterone, renina francamente soppressa, ARR elevato) ed evidenza alla TC di un adenoma surrenalico (1). Tuttavia, i pazienti con IAP che presentano tutti questi criteri sono una percentuale limitata (circa il 10%).

L'AVS **potrebbe anche non essere richiesto** in pazienti di età più avanzata, con quadro TC che mostra surreni normali e fenotipo lieve, in quanto non candidati alla chirurgia (2).

Nb: considerare forme familiari se età < 20 anni, quadro TC di BAH



Algoritmo diagnostico e terapeutico

In considerazione dei limiti dell'AVS e della ridotta accessibilità all'esame, in letteratura sono stati proposti diversi **punteggi e test ormonali ancillari per la diagnosi differenziale** tra APA e BAH.

I punteggi possono aiutare a limitare la necessità di eseguire l'AVS (quando l'esame è accessibile), selezionando i casi con sospetta forma unilaterale, suscettibili di surrenectomia. Gli elementi clinici presi in considerazione nei diversi punteggi proposti sono (3-6):

- età;
- quadro TC;
- potassiemia;
- rapporto aldosterone/renina e/o livelli di aldosterone;
- livelli di aldosterone dopo test d'infusione salina;
- filtrato glomerulare.



Anna Pia (pia.anna.to@gmail.com)

SCDU Medicina Interna 1, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), Università di Torino

Uno degli ultimi punteggi proposti è il rapporto tra i livelli basali di aldosterone e i livelli più bassi di potassiemia (APR): la probabilità di IAP bilaterale è alta se APR (ng/dL/mmol/L) è < 5 (76.7%), mentre un valore > 15 si associa ad alta probabilità di forma unilaterale ($\geq 90\%$) (7).

Per la diagnosi di sottotipo sono state proposte anche **tecniche diagnostiche alternative** (es. scintigrafia con NP59 dopo soppressione con desametasone o ^{11}C -metomidate PET-TC) ma nessuna al momento presenta sensibilità e specificità adeguate per inviare il paziente alla surrenectomia.

L'AVS resta attualmente l'esame più attendibile per la diagnosi di sottotipo e quindi per dare l'indicazione alla surrenectomia o alla terapia medica con MRA.

Nell'indicazione all'AVS vanno sempre considerati:

- parametri clinici orientativi per APA o BAH (età, *imaging*, profilo biochimico);
- fattori prognostici di guarigione nel post-intervento, in particolare età di insorgenza e entità dell'ipertensione (numero di farmaci anti-ipertensivi), durata di malattia e complicanze d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra), funzione renale e risposta pre-intervento alla terapia con MRA, sesso, BMI;
- la possibilità di poter eseguire l'AVS in un centro di riferimento, con esperienza specifica.

Confronto dell'esito post-chirurgico in base alla diagnosi di sottotipo con AVS o TC

Sebbene l'AVS sia il *gold standard* per la diagnosi di sottotipo dell'IAP, è ancora limitata l'evidenza della sua superiorità sulle tecniche d'immagine in termini di esito clinico dopo surrenectomia. A questo riguardo, lo studio multi-centrico prospettico SPARTACUS ha messo in discussione la superiorità dell'AVS rispetto alla TC (8). Nello studio 200 pazienti con IAP accertato, ipertensione resistente e/o ipertensione con ipopotassiemia venivano randomizzati alla diagnosi di sottotipo con AVS o TC, con conseguente terapia (surrenectomia o terapia medica con MRA). L'esito clinico valutato dopo 1 anno di *follow-up* non rilevava differenze significative tra i 2 gruppi trattati chirurgicamente (46 pazienti per ogni gruppo) riguardo l'intensità del trattamento anti-ipertensivo giornaliero necessario per raggiungere l'obiettivo pressorio, né per quanto riguarda la risoluzione biochimica dell'IAP, la qualità di vita e gli eventi avversi. Inoltre, dopo surrenectomia, 14 pazienti (15%, 5 nel gruppo AVS e 9 nel gruppo TC) mostravano la persistenza di IAP, portando gli autori a concludere che entrambe le metodiche sono imperfette nell'identificare i pazienti da trattare con surrenectomia e mettendo in discussione la raccomandazione di eseguire l'AVS in tutti i pazienti con IAP (8). Lo studio ha suscitato grande interesse, ma anche molte critiche, perché la coorte non era rappresentativa della popolazione con IAP e la bassa potenza non permette di trarre conclusioni definitive o di generalizzare i risultati a tutti i pazienti con IAP.

L'esito post-chirurgico clinico e biochimico di pazienti con IAP monolaterale diagnosticato con TC o AVS è stato valutato anche su una casistica più ampia in uno studio retrospettivo multi-centrico internazionale a 6-12 mesi dall'intervento (9). Tra i 2 gruppi (TC 235 pazienti e AVS 526 pazienti) gli esiti clinici (livelli pressori/dosaggio dei farmaci anti-ipertensivi) non erano significativamente diversi, mentre c'era differenza nell'esito biochimico (normalizzazione ARR e ipopotassiemia quando presente): successo biochimico completo nell'80% dei casi diagnosticati con TC e nel 93% dei casi diagnosticati con AVS, mentre l'insuccesso biochimico era, rispettivamente, del 12% e del 2%.

Da questo confronto AVS/TC sull'esito post-chirurgico deriva che l'AVS è superiore alla TC nel raggiungere il successo biochimico dopo surrenectomia e questo può avere ripercussioni importanti sul *follow-up* a lungo termine.

Conclusioni

Dalla letteratura più recente emerge con maggior chiarezza che:

- l'AVS va fatto solo in centri con esperienza (possibile insuccesso nel 5% dei casi);
- una gestione basata solo sulla TC può essere migliore di quanto si pensasse in passato.

Centri che dispongono dell'AVS continueranno ad eseguirlo in tutti i pazienti candidati all'intervento chirurgico, con la possibile eccezione dei giovani con *imaging* positivo per adenoma; i centri con scarsa accessibilità all'AVS dovranno selezionare i pazienti da inviare all'AVS e basare le loro decisioni sulle immagini TC, prendendo sempre più confidenza con esse e riconoscendo che questa strategia può avere una percentuale di insuccesso sino al 20% (10).

Quando l'AVS non è accessibile e le decisioni vengono basate sulle immagini TC, è importante che l'esame venga valutato da radiologi esperti e che la diagnosi venga formulata da clinici con consolidata esperienza nella gestione dell'IAP, capaci di considerare tutte le variabili cliniche/biochimiche/ormonali a supporto della diagnosi e della scelta terapeutica più appropriata.

PROSPETTIVE FUTURE

Un ausilio nella diagnosi del sottotipo di IAP potrà arrivare dalla **metabolomica** e dai dosaggi degli steroidi e dei loro metaboliti con metodiche in spettrometria di massa. Studi preliminari sul profilo steroideo nel sangue periferico o nelle urine hanno permesso di identificare biomarcatori che correlano con la diagnosi di APA, BAH o APCC (11). Con l'analisi del profilo steroideo è inoltre possibile identificare un'eventuale co-secrezione di cortisolo da parte degli APA, con importanti ripercussioni cliniche e terapeutiche (2).

In aggiunta, sono in fase di studio **nuovi traccianti PET**, mirati a identificare le lesioni surrenaliche che esprimono CYP11B2, come il ¹⁸F-CDP2230 (12) e il CXCR4 (13). Lo studio funzionale con traccianti PET-specifici potrebbe offrire una valida alternativa all'AVS per la diagnosi del sottotipo dell'IAP.

A breve, saranno a disposizione del clinico anche **nuovi farmaci ad azione anti-aldosteronica**, più potenti e più selettivi di quelli attualmente in uso, che permetteranno di raggiungere più facilmente l'obiettivo del trattamento dell'IAP, mirato non solo al controllo dell'ipertensione, ma anche al controllo della secrezione ormonale e delle sue complicanze.

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. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 1366-71](#).
3. Monticone S, Viola A, Rosato D, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 296-303](#).
4. Buffolo F, Monticone S, Williams TA, et al. Subtype diagnosis of primary aldosteronism: is adrenal vein sampling always necessary? *Int J Mol Sci* [2017, 18: 848](#).
5. Kobayashi H, Abe M, Soma M, et al. Development and validation of subtype prediction scores for the workup of primary aldosteronism. *J Hypertension* [2018, 36: 2269-76](#).
6. Nagano H, Kono T, Saiga A, et al. Aldosterone reduction rate after saline infusion test may be a novel prediction in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e319-27](#).
7. Puar TH, Loh WJ, Lim DS. Aldosterone-potassium ratio predicts primary aldosteronism subtype. *J Hypertens* [2020, 38: 1375-83](#).
8. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2016, 4: 739-46](#).
9. Williams TA, Burrello J, Sechi LA, et al. Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism. *Hypertension* [2018, 72: 641-9](#).
10. Umakoshi H, Ogasawara T, Takeda Y, et al. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol* [2018, 88: 645-51](#).
11. Storbeck KH, Schiffer L, Baranowski ES, et al. Steroid metabolome analysis in disorders of adrenal steroid biosynthesis and metabolism. *Endocr Rev* [2019, 40: 1605-25](#).
12. Abe T, Naruse M, Young WF Jr, et al. A novel CYP11B2-specific imaging agent for detection of unilateral subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 1008-15](#).
13. Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, et al. Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for molecular imaging of aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* [2018, 71: 317-25](#).
14. Puglisi S, Pia A. Iperaldosteronismi primari. [Endowiki](#).