

IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO: LINEE GUIDA SIIA 2020

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Premesse

L'iperaldosteronismo primario (IP) comprende un gruppo eterogeneo di disordini, sia sporadici che familiari. La secrezione dell'aldosterone è:

- inappropriatamente elevata per il contenuto di sodio dell'organismo;
- relativamente indipendente dai maggiori regolatori della sua produzione quali angiotensina II e potassio;
- non sopprimibile dal carico di sodio.

Tale inappropriata secrezione di aldosterone causa ipertensione, ritenzione di sodio, soppressione della renina plasmatica e aumento dell'escrezione di potassio, che, se prolungata e severa, può portare a ipokaliemia.

L'IP è la causa più frequente di ipertensione endocrina, con stime di **prevalenza** comprese tra il 5% e il 15% nella popolazione affetta da ipertensione arteriosa (ancor più alta — 20% — nei pazienti con ipertensione resistente).

L'aumentata secrezione di aldosterone da parte della glomerulare del surrene è causata più frequentemente da un adenoma monolaterale aldosterone-secernente o da un'iperplasia surrenalica mono- o bilaterale. Gli effetti deleteri di un'eccessiva produzione di aldosterone su malattie cardio-vascolari, cerebro-vascolari, metaboliche e sulla funzionalità renale evidenziano l'importanza di una diagnosi precoce e di una terapia appropriata.

Sebbene l'IP rappresenti una causa alquanto frequente di ipertensione, è anche la forma di ipertensione arteriosa endocrina meno identificata: solo l'1-2% dei pazienti ipertesi in un'indagine retrospettiva tra medici di base tedeschi e italiani veniva sottoposto a *screening* per IP. In parte ciò era dovuto all'erronea convinzione che in tale forma debba essere sempre presente l'ipokaliemia, senza la quale i pazienti venivano etichettati come affetti da ipertensione essenziale e non sottoposti a *screening*, con la possibile conseguenza di rimanere esposti per tutta la vita agli effetti deleteri dell'eccesso di aldosterone.

Queste linee guida (LG), pubblicate nel 2020 a cura della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA), hanno preso in considerazione le conoscenze sviluppate negli ultimi cinque anni per fornire informazioni ed indicazioni aggiornate, in modo tale da:

- non sottovalutare la diagnosi di IP nell'ambito dell'ipertensione arteriosa, semplificando *screening* e diagnosi;
- assistere i medici nell'ottimizzazione del trattamento e del *follow-up* di tali pazienti.

1. Come e a chi eseguire lo *screening*

Le LG invitano a identificare quanto più possibile le forme di IP, indicando chiaramente quali categorie di pazienti affetti da ipertensione arteriosa vanno sottoposti a *screening* (tabella 1). Esistono evidenze che documentano che la **diagnosi precoce dell'IP e il suo trattamento sono legati a migliori risultati sulle complicanze**.

Tabella 1
Pazienti con ipertensione da sottoporre a <i>screening</i> per iperaldosteronismo primario
Stadio 3 (sistolica \geq 180 mm Hg e/o diastolica \geq 110 mm Hg)
Resistente a 3 farmaci anti-ipertensivi (di cui 1 diuretico) al massimo dosaggio raccomandato o tollerato
Con ipokaliemia spontanea o indotta da diuretici
Con incidentaloma surrenalico
Con sindrome delle apnee notturne
Con fibrillazione atriale
Con danno d'organo più grave di quello atteso dal livello e durata dell'ipertensione
Con storia familiare di ipertensione o accidenti vascolari insorti prima dei 40 anni
Con familiarità di 1° grado per iperaldosteronismo primario



Il **test di screening** considerato di **prima scelta** per identificare una forma di IP è il rapporto tra la concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC) e la renina, espressa come attività reninica plasmatica (PRA) o renina diretta (DRC), **definito ARR** (*aldosterone-to-renin ratio*).

Numerosi fattori clinici, biochimici e farmacologici incidono sul dosaggio di aldosterone e renina (tabella 2) e quindi sull'ARR.

Modificazioni Na e K	Ipopotassiemia	↓ Falso negativo
	Carico di potassio	↑ Falso positivo
	Restrizione sodica	↓ Falso negativo
	Carico di sodio	↑ Falso positivo
Farmaci	β-bloccanti	↑ Falso positivo
	Calcio-antagonisti	↓ Falso negativo
	ACE-inibitori	↓ Falso negativo
	Antagonisti recettore angiotensina II	↓ Falso negativo
	Diuretici risparmiatori di potassio	↓ Falso negativo
	Diuretici	↓ Falso negativo
	Alfametil-DOPA	↑ Falso positivo
	Steroidi	↑ Falso positivo
	Contraccettivi orali	↑ Falso positivo
	Anti-infiammatori non steroidei	↑ Falso positivo
Altre condizioni	Età (anziani)	↑ Falso positivo
	Insufficienza renale	↑ Falso positivo
	Gravidanza	↓ Falso negativo
	Ipertensione nefro-vascolare	↓ Falso negativo
	Ipertensione maligna	↓ Falso negativo

Alcuni farmaci andrebbero sospesi da 2 a 4 settimane prima di valutare il rapporto ARR. Tuttavia:

- la sospensione di tutti i farmaci anti-ipertensivi non è raccomandata, in quanto può esporre i pazienti a rischio di valori pressori elevati, non controllati e/o a ipokaliemia e rappresentare un problema che fa desistere dall'esecuzione dello *screening*;
- la valutazione di ARR può essere effettuata anche se il paziente è in terapia con antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi, ma può essere ritenuta attendibile solo se la renina è soppressa;
- come criterio ulteriore viene indicato il valore di potassio che si dovrebbe raggiungere, per rendere il rapporto valido e attendibile (4 mEq/L);
- se le condizioni del paziente lo permettono, per il periodo di *screening* è consigliato impiegare farmaci che interferiscono minimamente con i dosaggi ormonali (calcio-antagonisti non diidro-piridinici a lunga durata d'azione, alfa-bloccanti).

Nella pratica clinica, una delle difficoltà comunemente riscontrate riguarda le diverse unità di misura per renina e aldosterone, fornite da differenti laboratori, che hanno impatto sul valore ARR e sul conseguente processo decisionale. Per risolvere questo problema, la SIIA ha sviluppato un'app liberamente scaricabile per consentire il **calcolo dell'ARR** con differenti unità di misura:

- Android: <https://siai.it/app/arr-app-per-screening-iperaldosteronismo/>
- iOS: <https://apps.apple.com/us/app/arr-aldosterone-renin-ratio/id1050970541?l=it&ls=1>

Esistono vari *cut-off* di ARR e quelli più utilizzati sono riportati nelle LG internazionali dell'*Endocrine Society* (tabella 3).

PAC/PRA	PAC/DRC
20	2.4
30	3.7
40	4.9
PAC: aldosterone plasmatico (ng/dL) PRA: attività reninica plasmatica (ng/mL/h) DRC: renina diretta (mU/L) e fattore di conversione 8.2	

2. Come confermare la diagnosi

Il test di *screening* positivo porta all'avvio di procedure per confermare la diagnosi di IP. I test di conferma si basano sulla premessa che nell'IP la secrezione di aldosterone non risponde alle manovre che perturbano la produzione di renina. Si prevede l'utilizzo di test dinamici come già riportato nelle LG dell'*Endocrine Society* del 2016: il test da carico orale di sodio, il test di infusione salina, il test al captopril e il test al fludrocortisone. I test differiscono in termini di sensibilità e specificità ma non ci sono evidenze sufficienti che dimostrino la superiorità di un test rispetto agli altri; la scelta è quindi determinata da considerazioni sul costo, sulla *compliance* del paziente, sulla *routine* di laboratorio e sull'esperienza del centro. **In Italia il test di conferma maggiormente utilizzato è il test con carico salino.** Il test viene effettuato con infusione di 2 L di NaCl 0.9% in 4 ore, valutando se al termine i valori di PAC sono soppressi (sono riportati come principali *cut-off* 5, 7 e 10 ng/dL). Tuttavia:

- per semplificare la procedura diagnostica, il test può essere effettuato non solo in clinostatismo, ma anche in posizione seduta;
- **si possono evitare i test di conferma** e andare direttamente alla diagnosi di sottotipo nei pazienti con bassi livelli di potassio spontanei, PRA soppressa e valori di aldosterone > 20 ng/dL (dati considerati come conferma dell'IP).

3. Come identificare le varie forme: sottotipi

Il passo successivo alla conferma di una forma di IP è la valutazione del sottotipo, cioè se si tratta di una forma monolaterale (adenoma di Conn) che necessita di terapia chirurgica, o di una forma bilaterale che necessita di terapia farmacologica.

In tutti i pazienti con IP è raccomandato un test di *imaging*, preferibilmente TC, per escludere la presenza di un carcinoma aldosterone-secrente e per identificare il drenaggio venoso surrenalico, offrendo così una guida per eseguire il cateterismo delle vene surrenaliche (AVS).

Tuttavia, se si utilizza l'AVS come *standard* di riferimento, una strategia basata sulla TC ha fornito risultati concordanti solo in circa la metà dei casi. L'*imaging* non è sempre adeguato per indirizzare i pazienti alla chirurgia, in quanto non garantisce un'identificazione accurata della lateralizzazione o meno dell'ipersecrezione.

Sebbene sia costoso, tecnicamente impegnativo e con lo 07% di rischio di rottura della vena surrenale, il **cateterismo venoso surrenalico (AVS)** per ora è il test chiave per distinguere con certezza una forma di IP monolaterale, candidata alla terapia chirurgica, da una forma bilaterale, candidata alla terapia farmacologica, e rappresenta pertanto il **gold standard per la diagnosi di sottotipo**. La metodica e l'interpretazione di AVS richiedono notevole esperienza, per cui dovrebbe essere eseguito in centri di riferimento di II o III livello. Dovrebbe essere **effettuato solo se il paziente:**

- ha una biochimica inequivocabile di IP, indipendentemente dall'*imaging*;
- desidera ottenere una cura a lungo termine dell'IP con la surrenectomia;
- potrà affrontare l'anestesia generale e la chirurgia;
- non presenta forme di eccesso di mineralcorticoidi incurabili chirurgicamente.

Sono stati proposti punteggi, basati sulle caratteristiche cliniche dei pazienti, per predire la presenza di IP unilaterale ed evitare l'AVS, ma la scarsa accuratezza ne impedisce l'utilizzo clinico.

4. Come identificare le forme genetiche

Nei giovani pazienti con diagnosi di IP, specialmente quelli con familiarità per IP e/o *ictus* in età < 40 anni, dovrebbero essere considerate, confermate o escluse le forme familiari o genetiche di IP (tabella 4).

Tabella 4 Forme genetiche di IP	
Tipo	Mutazione e descrizione
FH-I	IP sopprimibile con glucocorticoidi, forma autosomica dominante dovuta alla presenza di un gene chimerico ibrido, per ricombinazione tra i geni <i>CYP11B1</i> e <i>CYP11B2</i> , che codifica un enzima in grado di sintetizzare l'aldosterone sotto controllo di ACTH.
FH-II	Da mutazioni del gene <i>CLCN2</i> , codificante per il canale del cloruro CIC-2.
FH-III	Da mutazioni del gene <i>KCNJ5</i> , che codifica per il canale del potassio Kir 3.4.
FH-IV	Da mutazioni nel gene <i>CACNA1H</i> , che codifica per il canale del calcio Cav 3.2.
PASNA	IP con crisi epilettiche e anomalie neurologiche, da mutazioni del gene <i>CACNA1D</i> , che codifica per il canale del calcio CaV 1.3.

La valutazione di tali forme genetiche viene effettuata solo in pochi centri di terzo livello.

Mutazioni somatiche dei geni *KCNJ5*, *CACNA1D* e altri ancora non coinvolti nella patogenesi delle forme familiari (*ATP1A1*, *ATP2B3* e *CTNNA1*) sono state associate alla patogenesi degli adenomi aldosterone-secerenti. La valutazione di mutazioni somatiche nell'IP sporadico è attualmente limitata alla ricerca, ma potrebbe avere un impatto clinico in futuro, poiché queste mutazioni sembrano associate a uno specifico profilo steroideo periferico, che potrebbe aiutare a selezionare particolari sottotipi, superando la procedura invasiva dell'AVS.

5. Terapia medica e chirurgica

Per l'**IP unilaterale** lo *standard* di cura in termini di sicurezza e di fattibilità è la **surrenectomia** trans-peritoneale o retro-peritoneale monolaterale per via laparoscopica, che implica una breve degenza ospedaliera e rischio operatorio basso, con buoni **risultati**:

- normalizzazione dei dati biochimici in più del 98% dei casi;
- guarigione dell'ipertensione arteriosa nel 40-50%; parziale successo clinico in termini di riduzione della pressione arteriosa in un altro 40%.

I **predittori di buona risposta** clinica dopo surrenectomia unilaterale sono età, sesso, breve durata dell'ipertensione (pochi anni) e numero di farmaci anti-ipertensivi assunti.

Preparazione all'intervento: l'ipertensione arteriosa e l'ipokaliemia debbono essere corrette con farmaci anti-aldosteronici e/o integratori di potassio.

Dopo l'intervento: in alcuni pazienti può verificarsi transitoria iperkaliemia e/o aumento della creatininemia.

Nelle forme di **IP bilaterali** o quando l'identificazione di IP unilaterale non è riuscita o nel paziente con IP monolaterale non candidabile alla chirurgia, è indicato il **trattamento farmacologico**, con anti-aldosteronici da soli o in combinazione con altri farmaci anti-ipertensivi, per normalizzare la pressione arteriosa e ottenere la normokaliemia.

Gli **anti-aldosteronici** raccomandati includono spironolattone, canrenone, canrenoato di potassio ed eplerenone. Si consiglia di utilizzare tali farmaci alla massima dose giornaliera tollerata (da 12.5 fino a 100 mg, solitamente 25-50 mg). Alcuni effetti collaterali, tra cui ginecomastia e disfunzione erettile, sono comuni e dose-dipendenti, mentre nelle donne vi è spesso oligomenorrea. L'eplerenone è una molecola più selettiva, non ancora approvata da FDA ed EMA per il trattamento dell'IP, meglio tollerata per i minori effetti anti-androgenici e simil-progestinici. È di grande importanza **istruire i pazienti con IP a diminuire l'assunzione di sodio**, perché diminuisce la perdita urinaria di potassio e può consentire di utilizzare una dose inferiore di farmaci anti-aldosteronici. L'associazione di inibitori del canale epiteliale del sodio, come l'**amiloride**, è una valida strategia per ridurre la posologia degli anti-aldosteronici nei pazienti con effetti collaterali.

Sono allo studio nuovi anti-aldosteronici non steroidei con miglior profilo di sicurezza, come apararenone, esaxerenone e finerenone, per il trattamento dell'insufficienza cardiaca e della malattia renale cronica, che potrebbero essere efficaci anche nell'IP. In fase di sperimentazione sono gli inibitori dell'aldosterone-sintetasi: uno studio pilota con LCI699 ha mostrato un effetto di riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con IP, ma la bassa specificità per CYP11B2 (aldosterone-sintetasi) rispetto a CYP11B1 (11 β -idrossilasi) ha impedito i suoi ulteriori sviluppi clinici. Sono in corso ulteriori studi con inibitori più selettivi del CYP11B2, che potrebbero fornire un trattamento efficace per la moltitudine di IP con iperplasia bilaterale.

6. Quando e come effettuare il *follow-up*

I pazienti con IP, sia trattati chirurgicamente che con terapia medica, vanno sottoposti a controlli periodici, sia nel post-intervento, per valutarne l'efficacia, che durante il trattamento medico, per prevenire le complicanze e ridurre il rischio cardio-metabolico.

Nei pazienti sottoposti a **surrenectomia** per IP unilaterale, è consigliabile:

- sospendere o ridurre la terapia anti-ipertensiva che influenza i livelli plasmatici di aldosterone e renina, interrompere la supplementazione di potassio, se possibile, il giorno successivo all'intervento chirurgico;
- valutare precocemente la potassiemia (qualche ora dopo l'intervento);
- valutare i valori di aldosterone e renina plasmatici almeno dopo un mese e dopo 6 mesi dall'intervento, per confermare la guarigione biochimica.

Nei pazienti con IP bilaterale in **terapia farmacologica** è raccomandata la valutazione periodica (ogni 6-12 mesi), per prevenire le possibili complicanze d'organo.

7. Quali comorbidità valutare

Numerose comorbidità si associano all'IP, qui elencate senza entrare nel merito, per ricordare come sia necessario valutare il grado di danno d'organo presente o che potrebbe svilupparsi se non si effettuano corretti trattamenti: **cardiopatía ipertensiva, fibrillazione atriale, complicanze renali, alterazioni metaboliche (diabete mellito), alterazioni del metabolismo osseo ed osteoporosi, sleep apnea**. Inoltre, ci sono evidenze che nei pazienti ipertesi con la presenza di tali complicanze potrebbe essere presente una forma di IP.

Conclusioni

L'IP dovrebbe sempre essere sospettato nei pazienti ipertesi come potenziale causa curabile di ipertensione, da tutti i medici che si occupano di ipertensione arteriosa, considerando il rapporto costo-efficacia nell'identificare tali forme. Lo *screening* per IP è particolarmente utile quando l'ipertensione è grave e/o resistente alla terapia medica. Un adeguato trattamento medico e/o chirurgico consente un buon controllo dell'IP, cioè l'eliminazione o la riduzione del numero e/o del dosaggio dei farmaci anti-ipertensivi, con conseguente prevenzione, cura o regressione del danno d'organo e delle comorbidità associate. La diagnosi delle varie forme di IP dovrebbe essere eseguita in centri di riferimento che possono eseguire l'AVS. La surrenectomia monolaterale di solito guarisce l'iperaldosteronismo e l'ipokaliemia quando la causa dell'IP è unilaterale. Anche quando l'identificazione dei sottotipi non è fattibile, l'identificazione di iperplasia bilaterale consente di intraprendere un trattamento mirato, che fornirà un migliore controllo della pressione arteriosa e delle comorbidità associate.

Bibliografia

1. Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens* [2020, 15: 100029](#).
2. 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](#).

3. Carey RM, Whelton PK. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guideline. *Ann Intern Med* [2018, 168: 351–8](#).
4. Monticone S, Satoh F, Giacchetti G, et al. Effect of adrenocorticotropic hormone stimulation during adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Hypertension* [2012, 59: 840-6](#).
5. Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL, Zennaro MC. Old and new genes in primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2020, 34: 101375](#).
6. Perez-Rivas LG, Williams TA, Reincke M. Inherited forms of primary hyperaldosteronism: new genes, new phenotypes and proposition of a new classification. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [2019, 127: 93-9](#).
7. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2017, 5: 689-99](#).