

IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO: LIMITI E VANTAGGI DEL CATETERISMO DELLE VENE SURRENALICHE

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

INTRODUZIONE

L'iperaldosteronismo primario (IP) è la causa più frequente di ipertensione endocrina, con una **prevalenza** tra il 5-20% fra i pazienti ipertesi, ed è associato a un **elevato rischio cardio-vascolare** (CV), dovuto agli effetti deleteri degli aumentati livelli di aldosterone (1). Nella maggior parte dei casi si presenta in forma sporadica, nel 60% dei casi circa come iperplasia della zona glomerulare bilaterale (*bilateral hyperaldosteronism*, BHA), nel 30% circa come adenoma (*aldosterone producing adenoma*, APA) e più raramente come iperplasia surrenalica unilaterale o carcinoma cortico-surrenalico (2).

Negli ultimi anni grazie alle tecniche avanzate di sequenziamento del DNA sono state scoperte numerose mutazioni somatiche coinvolte nella **patogenesi** della maggior parte degli APA (3). Inoltre, è stata identificata la presenza di *cluster* di cellule producenti aldosterone sia in surreni sani (soprattutto con l'avanzare dell'età), sia nelle zone adiacenti all'APA, sia anche in alcune forme di BHA, in molti casi con mutazioni somatiche riscontrate anche negli APA (in particolare CACNA1D e ATP1A1). Queste cellule potrebbero svolgere un ruolo nell'insorgenza di ipertensione età-correlata e di IP (4).

Il **corretto inquadramento diagnostico** dell'IP, pertanto, è complesso, ma fondamentale **per scegliere la migliore opzione terapeutica**:

- l'APA è candidabile alla chirurgia, che permette di guarire dall'IP, riducendone il rischio CV correlato;
- il BHA e i casi in cui il paziente non voglia o possa essere operato devono essere trattati farmacologicamente con gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA).

Gli MRA, pur migliorando i valori pressori e l'eventuale ipokaliemia, non sempre bloccano i numerosi effetti nocivi dell'IP, in parte anche per la difficoltà di titolare adeguatamente la terapia, soprattutto nei nefropatici, a rischio di iperkaliemia (5).

CATETERISMO DELLE VENE SURRENALICHE (*adrenal vein sampling*, AVS)

È il **gold standard** per la diagnosi di sottotipo di IP.

Chi sottoporre ad AVS?

Andrebbe eseguito in tutti i pazienti candidabili alla mono-surrenectomia, con la sola eccezione dei giovani (< 35 anni) ipertesi con ipokaliemia spontanea, marcato aumento di aldosterone e riscontro radiologico di un adenoma surrenalico, candidabili direttamente alla chirurgia (5).

Da chi deve essere eseguito?

Essendo una procedura costosa, invasiva e complessa, andrebbe eseguita da radiologi interventisti esperti in centri specializzati, per aumentarne il successo e ridurre le possibili complicanze.

Preparazione del paziente

È fondamentale che il paziente venga adeguatamente preparato, sia **sospendendo i farmaci ipotensivi interferenti** soprattutto sui livelli di renina (ACE-inibitori, sartani, diuretici e soprattutto MRA) almeno 4 settimane prima dell'AVS, sia **correggendo l'ipokaliemia**, che potrebbero attenuare l'indice di lateralizzazione.

Protocolli di esecuzione

Ne esistono diversi, che variano per:

- modalità di cateterizzazione delle vene surrenaliche e della cava inferiore: simultanea o sequenziale;
- modalità di campionamento di cortisolo e aldosterone: solo basale, post stimolo con ACTH in bolo o in infusione continua, iniziata 5-60 minuti prima della procedura o bolo + infusione al momento del cateterismo;
- numero di prelievi raccolti: da 1 a 6 per parte.



Interpretazione dell'AVS

I parametri da considerare sono diversi.

- Il corretto incannulamento delle vene surrenaliche si valuta con l'**indice di selettività (IS)**, determinato dal rapporto tra i livelli di cortisolo in ciascuna vena surrenalica e quelli nella vena cava inferiore: deve essere almeno > 2 nella procedura senza stimolo e ancor più alto se dopo stimolo (secondo alcuni autori anche > 5).
- L'**indice di lateralizzazione (IL)** è calcolato facendo il rapporto tra i livelli di aldosterone/cortisolo in una vena surrenalica e la contro-laterale: sono considerati diagnostici di lateralizzazione valori > 2 senza stimolo e > 4 post stimolo.
- L'**indice di soppressione contro-laterale (ISC)**: il riscontro di un rapporto aldosterone/cortisolo o del solo aldosterone in una vena surrenalica inferiore a quello riscontrato nella cava inferiore è suggestivo di una localizzazione contro-laterale.

Tuttavia, mancando studi prospettici per la determinazione di tali *cut-off* e considerando l'eterogenea fisiopatologia dell'IP, l'AVS non permette di escludere una possibile forma bilaterale anche in presenza di elevato IL. Pertanto, l'interpretazione dei risultati e la scelta del successivo *iter* terapeutico vanno **sempre contestualizzati con la storia del paziente** (6).

Avvertenze e limiti dell'AVS

1. Si tratta di una procedura costosa, invasiva, operatore-dipendente, con possibili complicanze ed esposizione a radiazioni (Rx *standard* o TC intra-procedurale).
2. **Raccolta di dati incompleti**: mentre la vena surrenalica sinistra viene facilmente incannulata partendo dalla vena renale omolaterale, la vena surrenalica destra può essere più difficoltosa da trovare, in quanto è più sottile e si unisce perpendicolarmente alla cava inferiore. È stato, quindi, proposto il dosaggio di altri steroidi surrenalici (come 11β OH-androstenedione e 11-deossicortisolo) che potrebbero migliorare l'IS per il maggior gradiente tra vena surrenalica e periferia, il minor legame alle proteine di trasporto e la minore emivita.
3. Implicazioni **dello stimolo con ACTH**: l'ACTH aumenta l'IS e riduce le potenziali interferenze ACTH-dipendenti da *stress* per la procedura. Tuttavia, gli effetti sull'IL sono discordanti (effetto neutro, aumento, ma anche riduzione dell'IL per stimolo di cellule sane della zona glomerulare).
4. **Concomitante ipercorticismismo ACTH-indipendente**: nel caso di una forma florida, solitamente dovuta a un macro-adenoma surrenalico, la mono-surrenectomia supera i benefici di un'adeguata diagnosi pre-chirurgica di sottotipo di IP. Nel caso, invece, di un ipercorticismismo subclinico (diagnosticato per mancata soppressione dei livelli di cortisolemia post 1 mg di desametasone), l'esecuzione dell'AVS diventa importante per valutare la possibile cosecrezione simultanea di aldosterone e cortisolo da parte di un adenoma. Tuttavia, il cortisolo non potrà essere usato per il calcolo dell'IS e dell'IL, per la possibile sottostima dei valori nel surrene sano dovuti alla soppressione dei livelli di ACTH. Pertanto, per normalizzare i livelli di aldosterone e cortisolo e valutare l'IS, alcuni autori suggeriscono l'utilizzo di altri steroidi o delle metanefrine.

COMMENTO

Considerando la complessità del corretto inquadramento diagnostico dell'IP e i numerosi limiti dell'AVS, prima di sottoporre un paziente alla procedura, sarebbe bene **porsi due domande**:

- che probabilità ha questo paziente di avere una forma mono-laterale?
- che benefici potrebbe trarre dalla surrenectomia?

Per rispondere alla prima domanda, si può tenere conto che solitamente l'APA si presenta in soggetti giovani (30-50 anni) e si caratterizza per valori di aldosterone e rapporto aldosterone/renina più elevati, con quadri di ipertensione e ipokaliemia più severi. Non deve troppo influenzarci, invece, la presenza o meno di un adenoma surrenalico all'*imaging*: il possibile riscontro di incidentalomi non secernenti aumenta con l'età e spesso gli APA possono essere di piccole dimensioni.

Per quanto riguarda la seconda domanda, alcuni studi hanno individuato dei fattori predittivi di guarigione post chirurgia dall'IP non solo biochimica, ma anche clinica, come ad esempio la giovane età, il sesso femminile, la breve durata di ipertensione, controllata con pochi farmaci, l'assenza di fattori di rischio metabolici e di storia familiare di ipertensione. Anche il paziente con elevata probabilità di guarigione post chirurgia va, comunque,

avvisato che non sempre la pressione arteriosa tornerà normale dopo l'intervento; tuttavia, il suo controllo farmacologico sarà sicuramente molto più semplice, con un minor numero di farmaci, e saranno significativamente ridotti i rischi CV a lungo termine associati all'IP.

Quando, invece, il paziente con IP è anziano, con complicanze metaboliche/CV, insufficienza renale, storia familiare e personale di ipertensione di lunga data, è verosimile che anche la possibile guarigione chirurgica dall'IP non ne migliori la prognosi e l'aspettativa di vita. La terapia farmacologica con MRA, pertanto, in questi casi diventa la prima scelta e l'AVS può rimanere un'opzione da riconsiderare in futuro, in caso di intolleranza agli MRA o di peggioramento clinico. Anche in questo caso è sempre importante informare correttamente e coinvolgere il paziente nel nostro *iter* decisionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol* [2017, 69: 1811-20](#).
2. Pia A. Iperaldosteronismo primitivo: come definire i sottotipi? *AME Flash* [5/1](#), [5/2](#), [5/3](#) 2021.
3. Seidel E, Schewe J, Scholl UI. Genetic causes of primary aldosteronism. *Exp Mol Med* [2019, 51: 1-12](#).
4. Lim JS, Rainey WE. The potential role of aldosterone-producing cell clusters in adrenal disease. *Horm Metab Res* [2020, 52: 427-34](#).
5. 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](#).
6. Turcu AF, Auchus R. Approach to the patient with primary aldosteronism: utility and limitations of adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 1195-208](#).