

NUOVE LINEE GUIDA PER IPERALDOSTERONISMO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Nel marzo 2016 sono state pubblicate le nuove Linee Guida (LG) dell'*Endocrine Society* (1) sul *management* dell'iperaldosteronismo primario (IP), che introducono alcune novità rispetto alle precedenti LG del 2008 (2).

INTRODUZIONE

L'IP è caratterizzato da un'**inappropriata secrezione di aldosterone**, solitamente **causata** da adenoma surrenalico o da iperplasia surrenalica mono o bilaterale; in casi più rari la causa è un carcinoma surrenalico oppure è genetica (IP familiare).

L'aumento della concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC) determina ipertensione arteriosa, danni cardiovascolari (CV), ritenzione sodica, soppressione dei valori di renina plasmatica e aumentata escrezione urinaria di potassio, che nei casi più gravi può portare a ipopotassiemia (presente nel 9-37% dei pazienti). Come è noto, tuttavia, **l'ipopotassiemia non rappresenta più il criterio maggiore di diagnosi e presentazione della malattia**.

Nuove evidenze **epidemiologiche** hanno, inoltre, modificato la percezione dell'IP come patologia rara. Mentre in passato si riteneva che l'IP fosse presente in < 1% dei pazienti con ipertensione lieve-moderata, la recente letteratura (3) ha documentato IP in > 5% (forse > 10%) dei pazienti ipertesi, sia nella popolazione generale sia in particolari sotto-popolazioni (pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 con masse surrenaliche o con ipertensione arteriosa resistente/di difficile controllo).

L'importanza di diagnosticare precocemente tale patologia deriva non solo dalla rilevanza dell'aspetto epidemiologico, ma anche dalle cospicue conseguenze cliniche, perché recenti studi hanno documentato un aumento del rischio di eventi CV e di mortalità da causa CV nei pazienti con IP rispetto a quelli con ipertensione essenziale, a parità di sesso, età e livelli pressori (4). Sembra, quindi, che **l'eccesso di aldosterone abbia effetti deleteri sul sistema CV**, in parte **indipendenti da quelli determinati dall'ipertensione arteriosa**.

Le LG del 2016 pongono grande attenzione su questi aspetti di rischio CV e sugli effetti benefici del trattamento chirurgico o medico con antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA).

Considerando la reversibilità dell'IP e delle sue complicanze CV nei pazienti adeguatamente trattati, appare evidente come una precoce diagnosi e una corretta gestione possano incidere significativamente sulla vita e la salute del paziente.

1. FASE DI SCREENING

Raccomandazione (R) 1.1

Deve essere **avviato alle procedure di screening il paziente con ipertensione arteriosa:**

- **sostenuta** (PA > 150/100 mmHg in ciascuna delle tre misurazioni previste, da effettuarsi in giorni differenti);
- **resistente** (PA > 140/90 mmHg con 3 farmaci a dose piena, incluso un diuretico);
- **controllata** (PA < 140/90 mmHg) **con l'impiego ≥ 4 o più farmaci anti-ipertensivi;**
- associata a **ipopotassiemia** (spontanea o indotta da diuretici);
- associata a riscontro di **incidentaloma surrenalico;**
- associata a **sindrome delle apnee notturne (OSAS);**
- associata a **storia familiare di ipertensione a esordio giovanile e/o ictus in soggetti < 40 anni;**
- con un **familiare di I grado affetto da IP.**

Commento

Un'importante novità delle attuali LG rispetto alle precedenti è lo screening nei pazienti ipertesi affetti da OSAS. Questo, insieme all'abbassamento della soglia dei valori tensivi ritenuti sospetti (attualmente > 150/100 mmHg, in precedenza > 160/100 mmHg), determina un consistente ampliamento della popolazione oggetto di screening.



R 1.2

Il test diagnostico **per lo screening** è rappresentato dal **rapporto aldosterone/renina (ARR)**.

A tutt'oggi non c'è uniformità nei protocolli diagnostici e nelle metodiche di dosaggio, con conseguente variabilità dei *cut-off* in uso. Valori al di sopra del *cut-off* suggeriscono una condizione di IP, che va approfondita con ulteriori test. Nella tabella 1 sono indicati i *cut-off* più comunemente utilizzati, differenziati in base all'utilizzo della concentrazione della renina diretta (DRC) o dell'attività reninica plasmatica (PRA), ed espressi sia in unità convenzionali, sia utilizzando le unità del Sistema Internazionale.

Tabella 1				
Cut-off di ARR con le diverse tecniche di misurazione e unità di misura				
	PRA (ng/mL/h)	PRA (pmol/L/min)	DRC (mU/L)	DRC (ng/L)
PAC (ng/dL)	30	2.5	3.7	5.7
PAC (pmol/L)	750	60	91	192

Il dosaggio della PRA si avvale del metodo enzimatico, fondato sulla generazione di angiotensina I, che offre il vantaggio dell'amplificazione del segnale con accumulo del prodotto di reazione e conseguente possibilità di stimare accuratamente anche piccole quantità di renina, ma presenta la limitazione dei lunghi tempi di esecuzione e dei costi. La misurazione della DRC, basata sulla quantificazione diretta della renina, garantisce maggiore rapidità e semplicità di esecuzione. Tale metodica inizialmente era penalizzata da una bassa sensibilità, dovuta principalmente a problemi di *cross*-reattività anticorpale, tipici delle tecniche immunoradiometriche, ma questo ostacolo è stato superato grazie all'introduzione della metodica chemi-luminometrica, che garantisce accuratezza diagnostica anche per bassi valori di renina.

Una limitazione dell'ARR potrebbe palesarsi in casi con bassi valori di renina (PRA < 0.1 ng/mL/h): in tal caso l'ARR potrebbe risultare elevato (falso positivo) anche con bassi livelli di aldosterone (non compatibili con una condizione di IP). Per tale motivo, è stato suggerito l'uso di un minimo *cut-off* dell'aldosterone (> 15 o 10 ng/dL), che potrebbe però essere gravato dal rischio di falsi negativi, soprattutto nei pazienti con iperplasia surrenalica.

Note metodologiche

Il prelievo per aldosterone e renina andrebbe eseguito al mattino, a distanza di 2 ore dal risveglio e dopo 5-15 minuti in posizione seduta.

Per evitare falsi positivi o falsi negativi, prima del prelievo:

- dieta con libera assunzione di sodio (la restrizione sodica può dare falsi negativi);
- supplementazione con potassio se necessaria (ipopotassiemia responsabile di falsi negativi);
- almeno 4 settimane prima del prelievo, sospensione di MRA (spironolattone, eplerenone, amiloride, triamterene), diuretici potassio-disperdenti e prodotti derivati dalla liquirizia (rischio di falsi negativi);
- almeno 2 settimane prima del prelievo, sospensione di:
 - ACE-inibitori, sartani, inibitori della renina e calcio-antagonisti diidropiridinici (rischio di falsi negativi);
 - β -bloccanti, α -agonisti centrali e FANS (rischio di falsi positivi);
 - inibitori della renina (abbassano la PRA, ma aumentano la DRC dando, a seconda di cosa si dosa, rispettivamente falsi positivi o falsi negativi).

Nel paziente con difficile controllo pressorio, è **possibile utilizzare alcuni farmaci anti-ipertensivi con minori effetti** sul sistema renina-angiotensina-aldosterone: verapamil *slow-release*, idralazina, prazosina, doxazosina, terazosina.

Se il wash-out dai farmaci anti-ipertensivi precedentemente utilizzati e il passaggio a questi farmaci consigliati si presentano **problematici**, l'ARR deve essere comunque dosato e l'interpretazione del risultato dovrà tenere conto dei fattori interferenti già citati, cui possono aggiungersi **altre condizioni che possono determinare falsi positivi** (età > 65 anni, fase luteale nelle donne in età fertile, insufficienza renale) **o falsi negativi** (gravidanza, ipertensione nefro-vascolare o ipertensione maligna).

La tabella 2 riassume gli effetti dei fattori citati sui livelli di aldosterone e renina e su ARR.

Tabella 2			
Effetto dei fattori interferenti sui livelli di aldosterone, renina e ARR			
Fattori	Aldosterone	Renina	ARR
β-Bloccanti	↓	↓↓↓	↑ (FP)
α ₂ -agonisti centrali	↓	↓↓↓	↑ (FP)
FANS	↓	↓↓↓	↑ (FP)
Diuretici K ⁺ -disperdenti	→↑	↑↑	↓ (FN)
Diuretici K ⁺ -risparmiatori	↑	↑↑	↓ (FN)
ACE-inibitori	↓	↑↑	↓ (FN)
Sartani	↓	↑↑	↓ (FN)
Calcio-antagonisti diidropiridinici	→↓	↑	↓ (FN)
Inibitori della renina	↓	↓ o ↑	↑ (FP) o ↓ (FN)
Ipotassiemia	↓	→↑	↓ (FN)
Iperpotassiemia	↑	→↓	↑ (FP)
Restrizione del sodio	↑	↑↑	↓ (FN)
Aumento apporto sodico	↓	↓↓↓	↑ (FP)
Età avanzata	↓	↓↓↓	↑ (FP)
Fase luteale	→↑	↓	↑ (FP)
Insufficienza renale	→	↓	↑ (FP)
Gravidanza	↑	↑↑	↓ (FN)
Iperensione nefro-vascolare	↑	↑↑	↓ (FN)
Iperensione maligna	↑	↑↑	↓ (FN)

FP = falsi positivi; FN = falsi negativi

2. FASE DI CONFERMA DIAGNOSTICA

R 2.1

I pazienti **con ARR positivo** devono essere sottoposti a **test di conferma**. Tuttavia, in caso di ipopotassiemia spontanea, bassi livelli plasmatici di renina e valori plasmatici di aldosterone > 20 ng/dL (550 pmol/L), si suggerisce la possibilità che il test di conferma non sia necessario.

Commento

Una novità introdotta dalle LG del 2016 è la possibilità di valutare solo l'ARR, evitando il test di conferma e passando direttamente alla diagnostica strumentale, qualora il paziente presenti caratteristiche biochimiche che conferiscano un certo grado di sicurezza, allo scopo di rendere più rapido l'iter diagnostico.

I test di conferma disponibili sono riassunti nella tabella 3.

Il più comunemente utilizzato è il test di infusione salina.

Le risposte ai test sono valutate principalmente sulla base dei valori di aldosterone. Il dosaggio del potassio è fondamentale per evitare i rischi connessi all'ipopotassiemia (sia in termini di ricadute cliniche per il soggetto, sia in termini di falsi negativi diagnostici). Il dosaggio della renina serve a confermarne la fisiologica soppressione dopo somministrazione dei farmaci o carico salino. Il dosaggio del cortisolo permette di escludere alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che possano influenzare i valori di aldosterone.

Tabella 3
Test di conferma per la diagnosi di IP

Test	Procedura	Interpretazione	Limitazioni e commenti
Carico orale di sodio	<p>Introito di sodio > 200 mmol/die (circa 6 g/die) per 3 giorni (controllato con sodiuria 24 h) e supplementazione di KCl a lento rilascio (obiettivo: normopotassiemia). Misurazione dell'aldosterone urinario delle 24 h dalla mattina del 3° giorno alla mattina del 4°.</p>	<p>Diagnosi di IP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poco probabile se aldosterone urinario < 10 µg/24 ore (27.7 nmol/die) in assenza di patologie renali; • molto probabile se aldosterone urinario elevato (> 12 µg/24h o 33 nmol/die secondo Mayo Clinic, > 14 µg/24h o 38.8 nmol/die secondo Cleveland Clinic). 	<p>Non eseguire in pazienti con ipertensione severa e non controllata, insufficienza renale o cardiaca, aritmie cardiache o ipopotassiemia grave. Limiti della raccolta urine 24h. Limiti RIA per dosaggio aldosterone urinario (preferibile spettrometria di massa HPLC). Interferenza patologie renali nell'escrezione di aldosterone.</p>
Infusione salina	<p>Infusione ev di 2 L di soluzione fisiologica 0.9% in 4 ore (inizio tra le h 8 e 9.30) con paziente in posizione supina da almeno un'ora prima e durante il test. Prelievi per renina, aldosterone, cortisolo e K⁺ al tempo zero e dopo 4 ore, con monitoraggio PA e FC durante il test.</p>	<p>Aldosterone post-infusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 ng/dL: IP poco probabile; • > 10 ng/dL: IP molto probabile; • tra 5 e 10 ng/dL: indeterminato. 	<p>Non eseguire in pazienti con ipertensione severa e non controllata, insufficienza renale o cardiaca, aritmie cardiache o ipopotassiemia grave.</p>
Soppressione con fludrocortisone	<p>Somministrazione di 0.1 mg di fludrocortisone per os ogni 6 ore per 4 giorni, con supplementi di KCl a lento rilascio (ogni 6 h, obiettivo potassiemia circa 4 mmol/L, misurata 4 volte/die), di NaCl a lento rilascio (30 mmol x 3 volte/die ai pasti) e sufficiente introito dietetico di sale (obiettivo: mantenere sodiuria > 3 mmol/kg). Al 4° giorno, alle h 7.00 dosaggio cortisolemia e alle h 10.00 dosaggio cortisolemia, aldosterone e PRA.</p>	<p>IP confermato da aldosterone plasmatico > 6 ng/dL alle ore 10 del 4° giorno, accertandosi contestualmente che la PRA sia soppressa (< 1 ng/mL·h) e che il ritmo circadiano del cortisolo sia mantenuto (cortisolemia delle h 7 > di quella delle h 10), per escludere eventuali oscillazioni dell'ACTH che possano influenzare l'aldosterone.</p>	<p>Alcuni centri richiedono ospedalizzazione. Secondo i suoi sostenitori, è il test di conferma più sensibile, meno invasivo del test di infusione salina e sicuro in mani esperte.</p>
Captopril	<p>Somministrazione di 25-50 mg di captopril per os dopo un'ora in posizione ortostatica o seduto. Prelievi per PRA, aldosterone e cortisolo al T 0' e dopo 1 o 2 ore dall'assunzione di captopril (paziente seduto durante tutto il test).</p>	<p>L'aldosterone plasmatico è normalmente soppresso dal captopril (> 30%), mentre nei pazienti con IP la riduzione è assente o modesta e la PRA tende a rimanere soppressa. Nei pazienti con IP idiopatico possono manifestarsi modificazioni più marcate di aldosterone e PRA con riduzione dell'ARR.</p>	<p>Numerosi falsi negativi o risultati equivoci.</p>

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. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 3266-81](#).
3. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies - a review of the current literature. *Horm Metab Res* [2012, 44: 157-62](#).
4. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* [2005, 45: 1243-8](#).