



Roma, 8-11 novembre 2018

Iperaldosteronismo Primitivo diagnosi sottotipo



ITALIAN CHAPTER



Meet the Expert 2

Iperaldosteronismo primario: come definire i sottotipi

Speaker: A. Pia

Discussants: M. Caputo,

P. Lardo

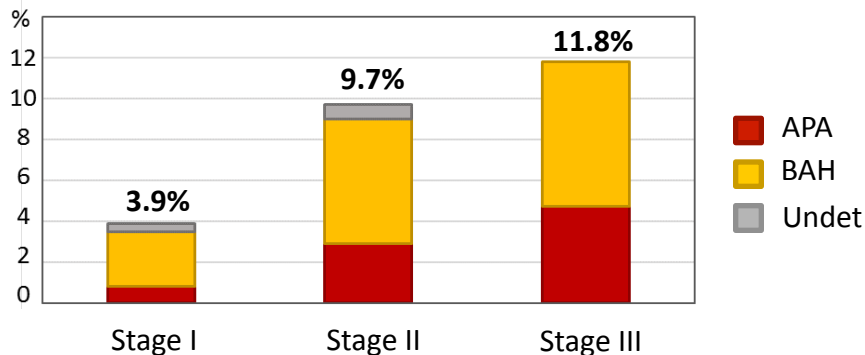
Sessione ECM

- ❑ L'importanza della diagnosi.....
- ❑ **Caso clinico**
- **Laboratorio:**
 - Renina diretta e PRA
 - I dati biochimici ci orientano sulla diagnosi di sede ?
- **Diagnosi TC e diagnosi con CVS**
 - Quando si può NON fare il CVS
 - Quando si deve fare il CVS
- ❑ Conclusioni del caso e ... THM

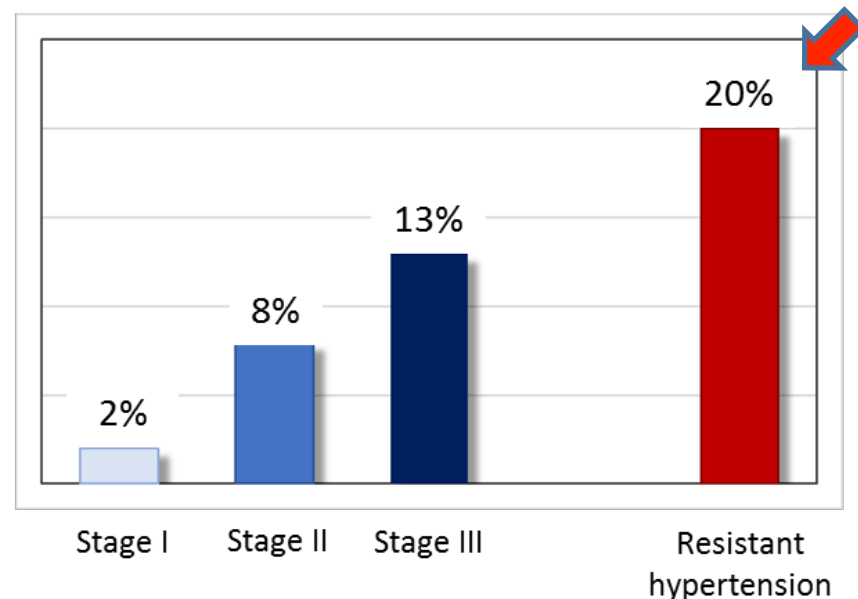


Prevalenza: 5-10% dei pazienti ipertesi Aumenta con la severità dell'ipertensione

PRIMARY CARE (5.9%)



Monticone S., PATO study, JACC 2017



Mosso L., Hypertension 2003

Calhoun D., Hypertension 2002



Roma, 8-11 novembre 2018

Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis

Monticone S et al



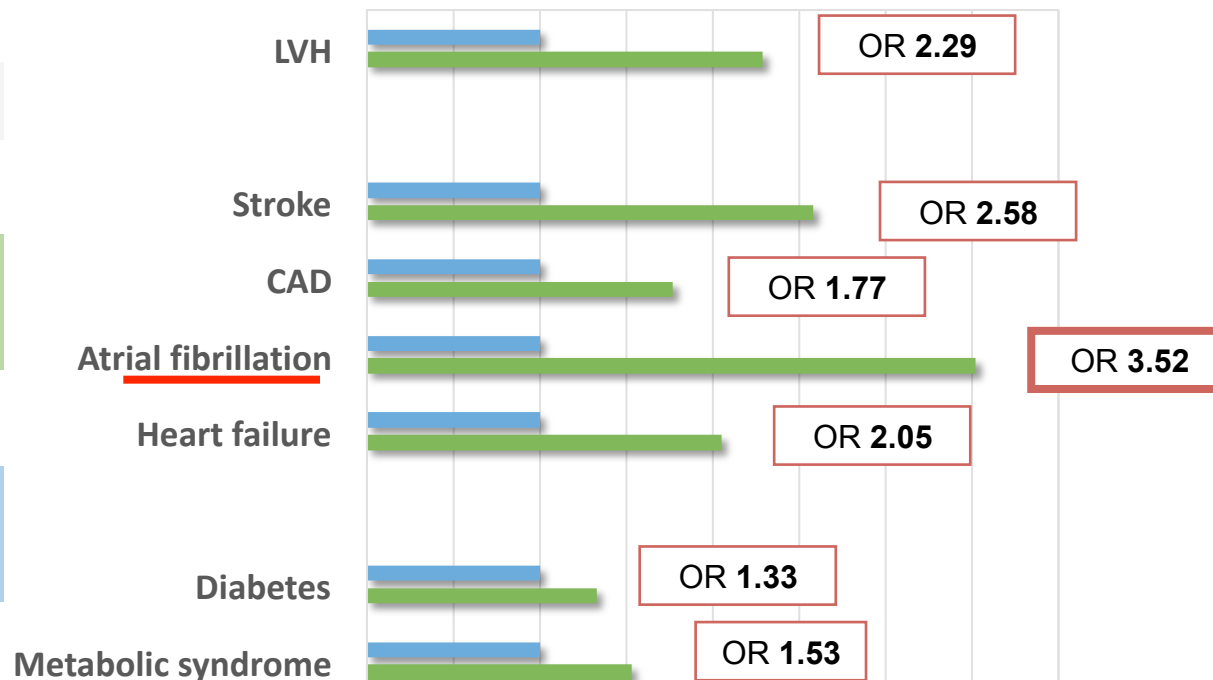
ITALIAN CHAPTER



31 studies

3838
PA patients

9284
EH patients



- ❑ Aumento dell'osteoporosi (Salcuni AS et al, EJE 2017)
- ❑ Aumento della depressione con ridotta QoL (Ahmed AH, JCEM 2011)



A chi lo screening ?



ITALIAN CHAPTER



➤ **PA > 150/100 mmHg** (LG del 2008: se ipertensione 2° o 3° grado)

➤ **Ipertensione resistente**



➤ **Ipertensione controllata (PA < 140/90 mmHg) con ≥ 4 farmaci**

➤ **Ipertensione ed ipopotassemia (spontanea o da diuretico)**

➤ **Ipertensione e incidentaloma surrenalico**



➤ **Ipertensione e OSAS**

➤ **Ipertensione e familiarità** per ipertensione ad esordio in giovane età e/o ictus precoce. **Familiarità** nota per iperaldosteronismo

Primary Aldosteronism Subtypes



PA subtype

Frequency

Therapy

PA subtype	Frequency	Therapy
Sporadic forms		
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aldosterone producing adenoma (APA) <i>Angiotensin II unresponsive</i> <i>Angiotensin II responsive</i> ➤ Unilateral adrenal hyperplasia (UAH) ➤ Bilateral adrenal hyperplasia (BAH) 	<p>30%-50% of PA 50%-70% of APA 30%-50% of APA</p> <p>Up to 20%</p> <p>50%-70% of PA</p>	<p>Unilateral adrenalectomy</p> <p>Unilateral adrenalectomy</p> <p>MRA</p>
Familial hyperaldosteronism (FH)		
FH-I (GRA)	< 1% of PA	Dexamethasone or MRA
FH-II	Unknown	MRA or unilateral adrenalectomy
FH-III	< 1% of PA	MRA or bilateral adrenalectomy
FH-IV	Very rare	MRA
PASNA syndrome	Very rare	MRA, CCBs
Other FH (unknown genetic basis)	3-5% of all PA	MRA, unilateral adrenalectomy

MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; CCBs = calcium channel blockers

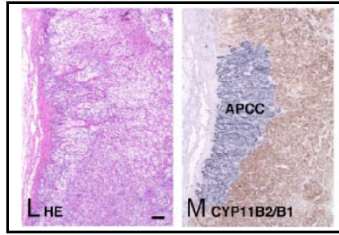


ALDOSTERONE PRODUCING CELL CLUSTERS (APCCs)



ITALIAN CHAPTER

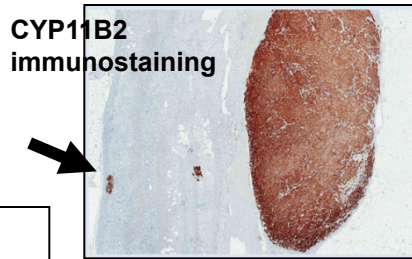
Roma, 8-11 novembre 2018



Subcapsular clusters of cells **positive for CYP11B2 and negative for CYP11B1**

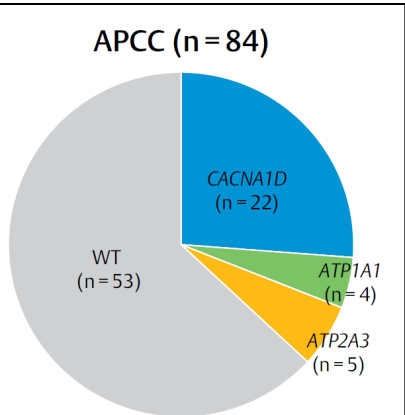
APCCs are common in **normal adrenals** and its prevalence increases with age

Nishimoto K., JCEM 2010



Can be found also in the adrenal cortex **adjacent to an APA**, suggesting that they might have **autonomous CYP11B2 expression and aldosterone production**

Monticone S., MCE 2015



Omata K., HMR 2017

Frequently harbor somatic mutations, most commonly **CACNA1D**

APCC as APA precursors?

Monticone S., Scuola Surrone- Orbassano 2018



PA subtypes: cortisol co-secretion



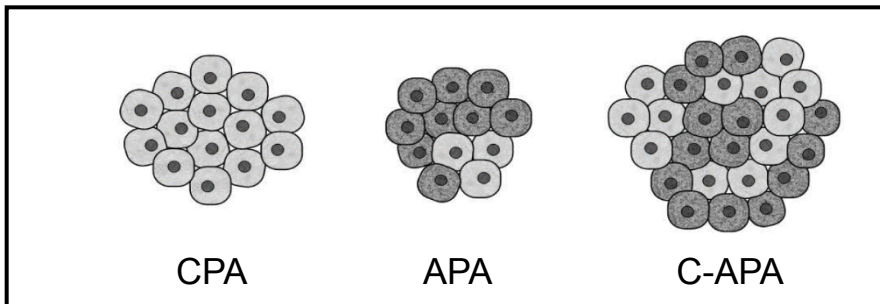
4% → 21% cortisol cosecreting APAs

Fallo et al, J Hypertens 2011

Lau JHG, Clin Endo 2012

Hiraishi K, Endo J 2011

Co-secretion is more frequent in APA of larger size (> 20 mm)



Späth M et al., EJE 2011

Conseguenze su:

➤ **interpretazione AVS**
➤ **management chirurgico**
(rischio iposurrenalismo)

➤ **Complicanze d'organo** (e scelta della terapia)



Cortisol excess in patients with PA impacts on LVH

Adolf C, et al. JCEM 2018



Luisa, anni 46



ITALIAN CHAPTER



Familiarità per ipertensione
Eumenorrea
Manager d'azienda. Stress +++
Sportiva, normopeso (BMI = 23), in dieta perenne

- **IPERTENSIONE** nota da 10 anni; in follow-up cardiologico
- **Cardiopatia ipertensiva** (IVsin, EF = 60%), extrasistolia.

TERAPIA: nebivololo 5, irbesartan 300 → nell'ultimo anno irbesartan + HCTZ

APP: Estate 2016 accesso in DEA per cefalea. PA = 190/100 K* = 2.5 mEq/l

Terapia consigliata: nebivolo, irbesartan + amlodipina 10 + KCL 2 cp



Luisa



ITALIAN CHAPTER

Visita endocrinologica: modificata terapia x screening

Nebivolo 5, irbesartan 300, amlodipina 10 + KCL 2 cp

doxazosina 2 mg x 2, irbesartan 300, amlodipina 10 + KCL 2 cp



K⁺ = 3.6 mEq/L, Renina = 3.2 mUI/L (vn 4.4-46), **Aldosterone = 460 pg/ml**

Prelievo in fase luteale



Roma, 8-11 novembre 2018

Luisa







ITALIAN CHAPTER



Renina = 3.2 mUI/L, **Aldosterone = 460** pg/ml, AARR = 143.7



-  Ripeto prelievo in fase follicolare
-  Richiedo test d'infusione salina
-  Richiedo TAC con mdc
-  Richiedo TAC senza mdc



IperAldo: diagnosi sottotipo



ITALIAN CHAPTER



Domande al Medico di Laboratorio



- Come interpreto il rapporto ARR con la renina diretta?
- La fase del ciclo mestruale può influire ?

➤ **Gli esami biochimici come ci possono aiutare nell'orientamento diagnostico ?**



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni **NON** ho avuto rapporti diretti di finanziamento con nessun soggetto portatore di interessi commerciali in campo sanitario.

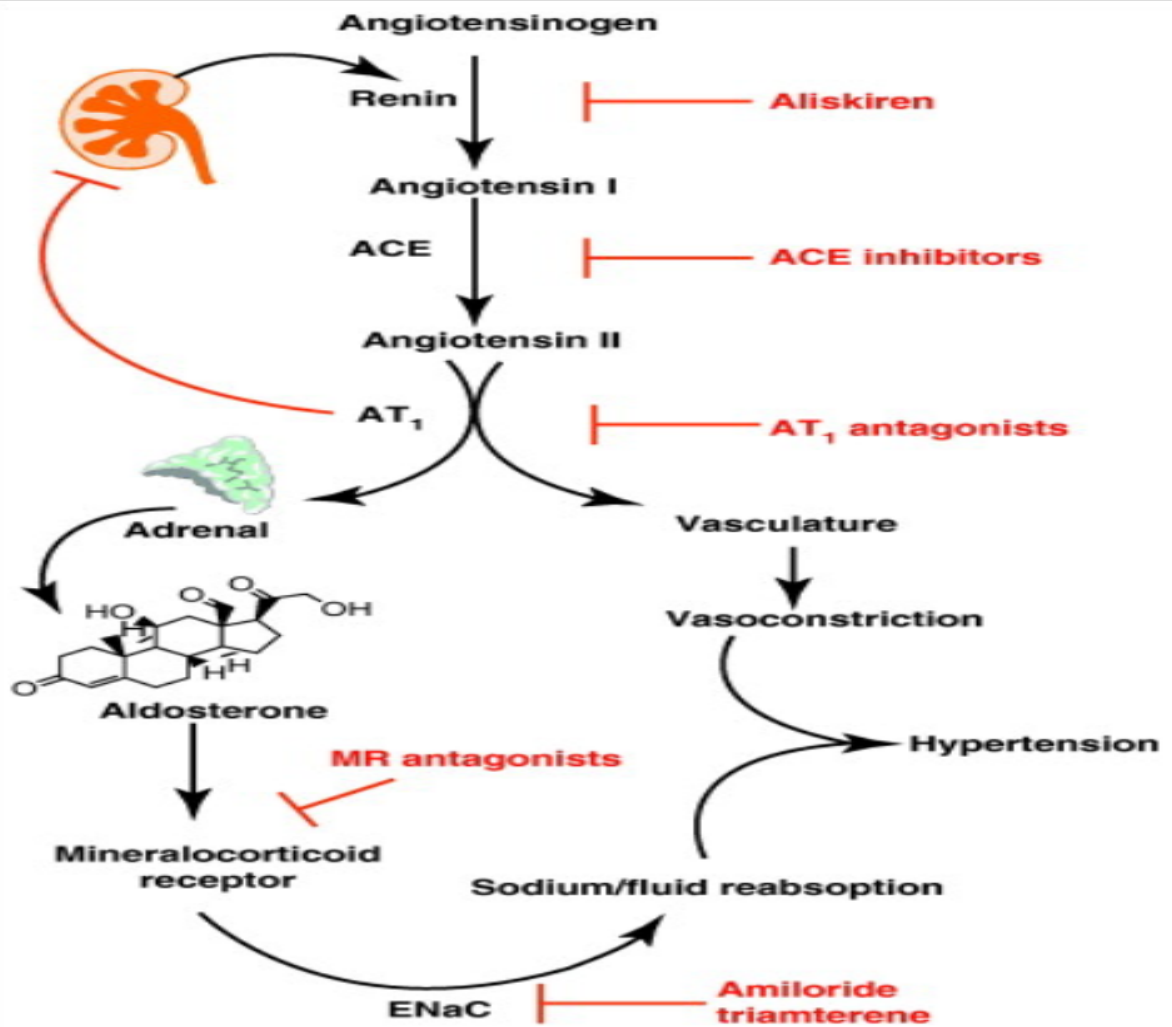
Marco Caputo



Roma, 8-11 novembre 2018



ALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

II «Classico»: PRA – Plasma Renin Activity



ITALIAN CHAPTER



Necessari 2 dosaggi RIA:

37°C

4°C

1 ora

pH 5,7

AT I GENERATA

AT I ENDOGENA

$PRA = AT I G - AT I E \text{ (ng/mL/h)}$



Il «Classico»: PRA – Plasma Renin Activity



Roma, 8-11 novembre 2018

❑ Punti critici:

- Concentrazione substrato (Angiotensinogeno)
- Incubazione a pH fisso (generazione AT I)
- Inibitore ACE per evitare AT II
- Esperienza operatore
- Risultato come calcolo matematico:

$$\text{PRA} = \text{AT I G} - \text{AT I E} \text{ (ng/mL/h)}$$



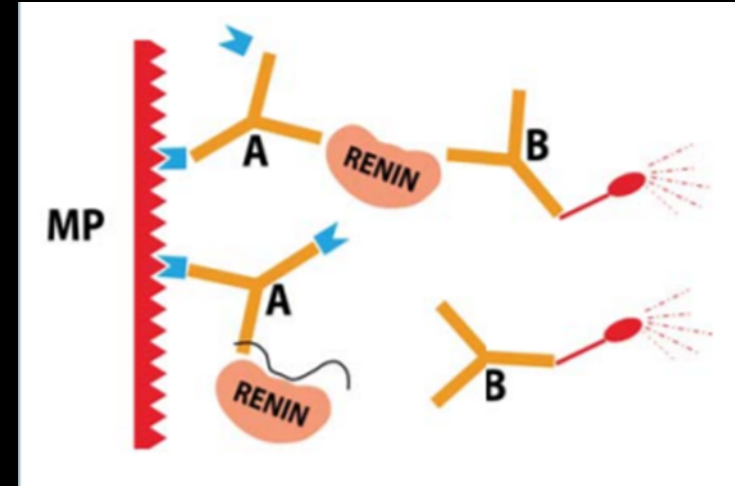
Misura «Diretta»



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Non dipende da:
 - pH
 - incubazione
 - concentrazione di substrato
 - presenza di inibitori.
- Automatizzata (> 150 campioni/h)
- Calibrata su standard WHO (IS 68/356)
- Miglior confronto interassay.





Fattori interferenti (ES, 2016)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Factor	Aldosterone	Direct Renin	Effect on ARR
Medications			
Beta-adrenergic blockers	↓	↓↓	↑
Central alpha-2 agonists (e.g., clonidine, alpha-methyldopa)	↓	↓↓	↑
NSAIDS	↓	↓↓	↑
Potassium-wasting diuretics	→↑	↑↑	↓
Potassium-sparing diuretics	↑	↑↑	↓
ACE inhibitors	↓	↑↑	↓
angiotensin II type 1 receptor blockers	↓	↑↑	↓
Ca ²⁺ blockers	→↓	↑	↓
Renin inhibitors	↓	↑	↓
Oestrogen containing oral contraceptives	→↑	↓	↑
SSRIs	↑	↑↑	↓



Roma, 8-11 novembre 2018

Rapporto Aldosterone/Renina

Preparazione del paziente e informazioni



ITALIAN CHAPTER



- Correggere ipokaliemia (se presente)
- Sospendere diuretici (incluso spironolattone) almeno per 6 settimane
- Se possibile, sospendere almeno per 2 settimane (meglio se 4 sett.):
 - beta-bloccanti, clonidina, metildopa, FANS, ACE-inibitori, ARB e calcio-antagonisti.



Roma, 8-11 novembre 2018

Rapporto Aldosterone/Renina

Preparazione del paziente e informazioni



ITALIAN CHAPTER



- Se necessario a controllare l'ipertensione, ricorrere a farmaci a minor impatto su RAA (es. verapamil lento rilascio, idralazina e prazosin)
- Se in terapia estroprogestinica, assicurare il ricorso a metodo anticoncezionale alternativo efficace.
- Prelievo a metà mattina, alzati da almeno 2 ore e dopo 5' - 15' di riposo seduti;



Rapporto Aldosterone/Renina: interpretazione



Roma, 8-11 novembre 2018

- Test di «screening»: vuol dire che privilegia la sensibilità sulla specificità e minimizza i falsi negativi a costo di avere dei «falsi positivi»...
- In caso di positività borderline, meglio sempre ripeterlo prima di procedere a test di conferma.
- Utilizzare Unità Internazionali:
 - per ALDO = pmol/L
 - per REN = mUI/L.



Analyte	Reference Interval, Conventional Units	Reference Interval, SI Units
Aldosterone (P)	5–30 ng/dL	140–830 pmol/L
Renin (P)	1–4 (ng/mL/h-1)	8–34 mU/L
Aldosterone/renin ratio (P)	<30	<100



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Clinical Endocrinology (2015) 83, 303–307

doi: 10.1111/cen.12705

ORIGINAL ARTICLE

Should aldosterone suppression tests be conducted during a particular phase of the menstrual cycle, and, if so, which phase? Results of a preliminary study

Ashraf H. Ahmed*, Richard D. Gordon*, Gregory Ward†, Martin Wolley*, Cynthia Kogovsek* and Michael Stowasser*

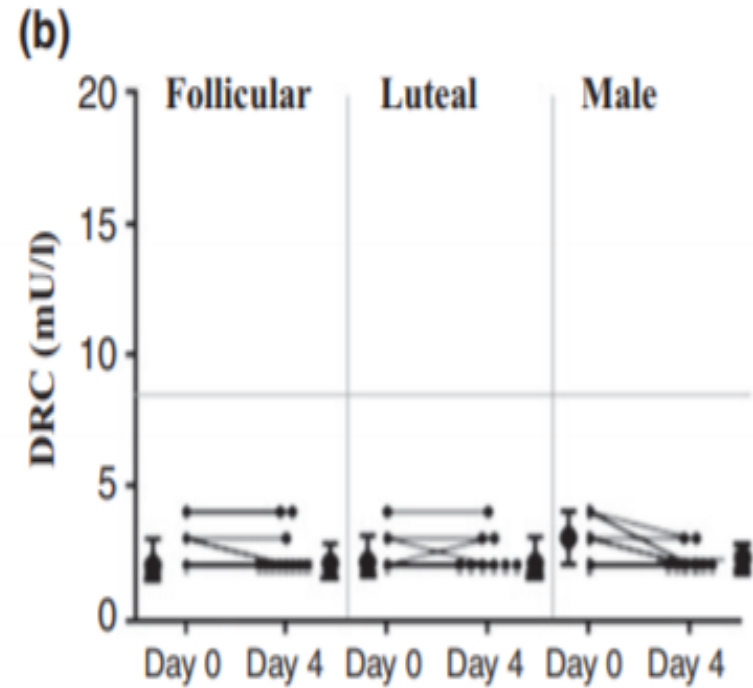
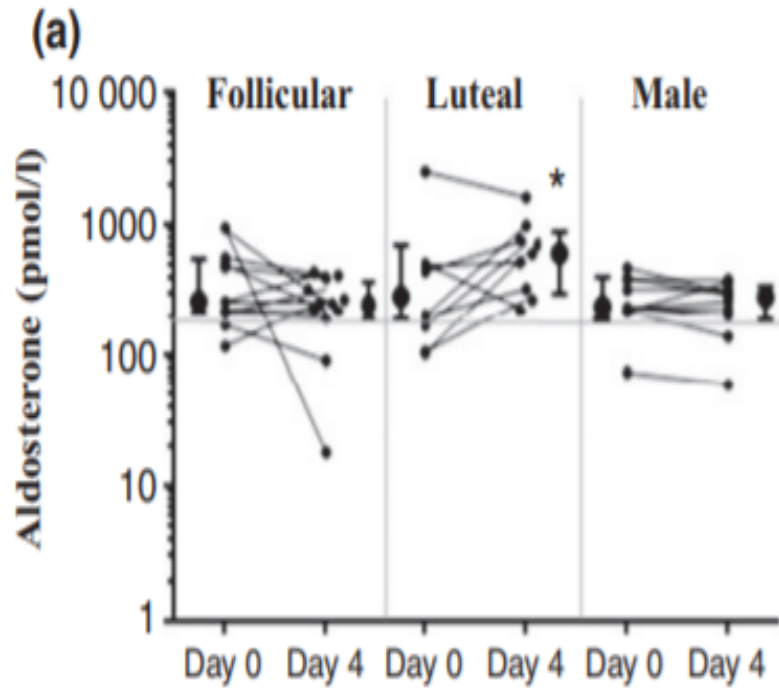
**Endocrine Hypertension Research Centre, University of Queensland School of Medicine, Greenslopes and Princess Alexandra Hospitals, and †Sullivan & Nicolaidis Pathology, Brisbane, Qld, Australia*



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Conclusioni



Roma, 8-11 novembre 2018

- “I risultati di questo studio suggeriscono che le alterazioni ormonali mestruali potrebbero interferire con i test di soppressione e la loro interpretazione.
- Per ora è prematuro raccomandare un periodo ottimale del ciclo sulla base di questi dati preliminari ...”



Cortisolo intra-operatorio ?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Nel cateterismo delle vene surrenali, spesso si incontrano grandi difficoltà soprattutto a destra;
- Un metodo «rapido» per la cortisolemia può aiutare il radiologo.
- Turn-around-time $\leq 25'$



Roma, 8-11 novembre 2014

Rapid Cortisol Assay during Adrenal Vein Sampling in Patients with Primary Aldosteronism, *Giulio Mengozzi,^{1*} Denis Rossato,² Chiara Bertello,³ Corrado Garrone,⁴ Alberto Milan,³ Roberto Daqui,¹ Franco Vecchio,³ and Paolo Mulatero³*

• Nel c

CLINICAL STUDY

Intraprocedural Cortisol Levels in the Evaluation of Proper Catheter Placement in Adrenal Venous Sampling

ol-
ty,
ce
S.
ly;
it)

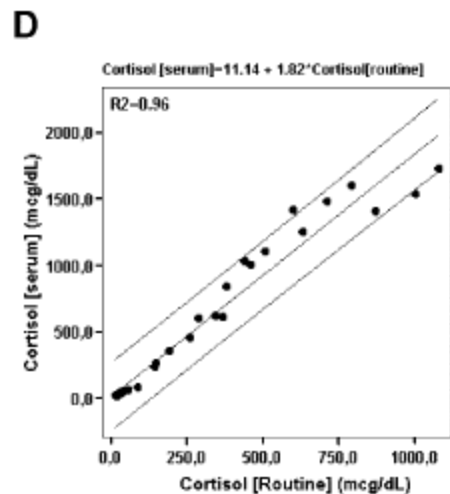
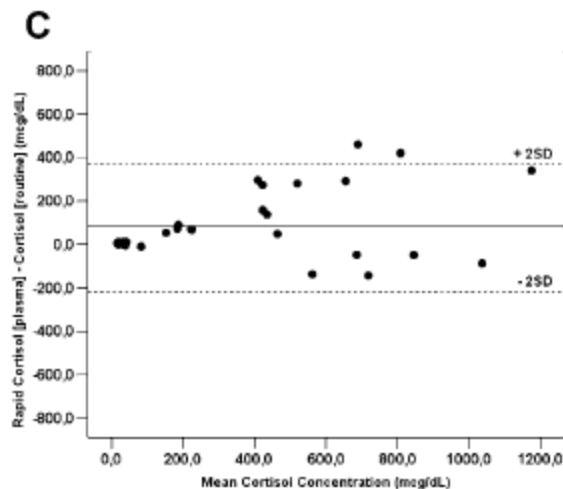
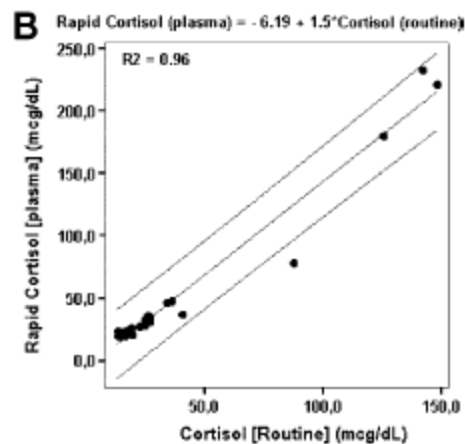
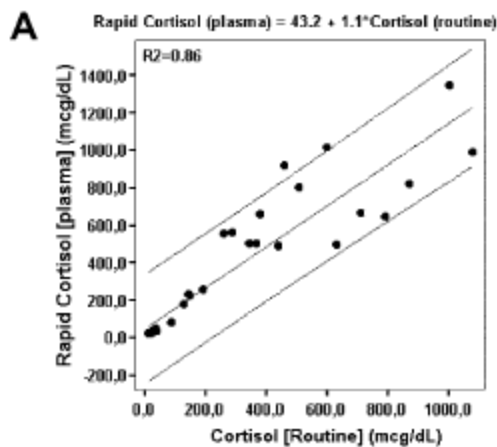
Michael A. Reardon, MD, John F. Angle, MD, Nadine Abi-Jaoudeh, MD, David E. Bruns, MD, Doris M. Haverstick, PhD, Alan H. Matsumoto, MD, and Robert M. Carey, MD



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Luisa



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Iperensione con ipopotassiemia, in terapia con sartano: **interpretiamo i dati**

Aldosterone = 460 pg/ml (vn 25 - 390)

Renina Diretta = 3.2 mUI/l (vn 4.4 - 46)



ARR = 143,7



= **PRA 0.25 ng/ml/h**
ARR= 1840

Aldosterone in pg/ml: $ARR > 37 \rightarrow ARR > 300$
Aldosterone in ng/dl: $ARR > 3.7 \rightarrow ARR > 30$

JW Funder et al, JCEM 2016

Fattore di conversione PRA – renina c/o lab. Torino:
1 ng/ml/h PRA = 12.6 mUI/L DRC



Endocrine Society Guideline



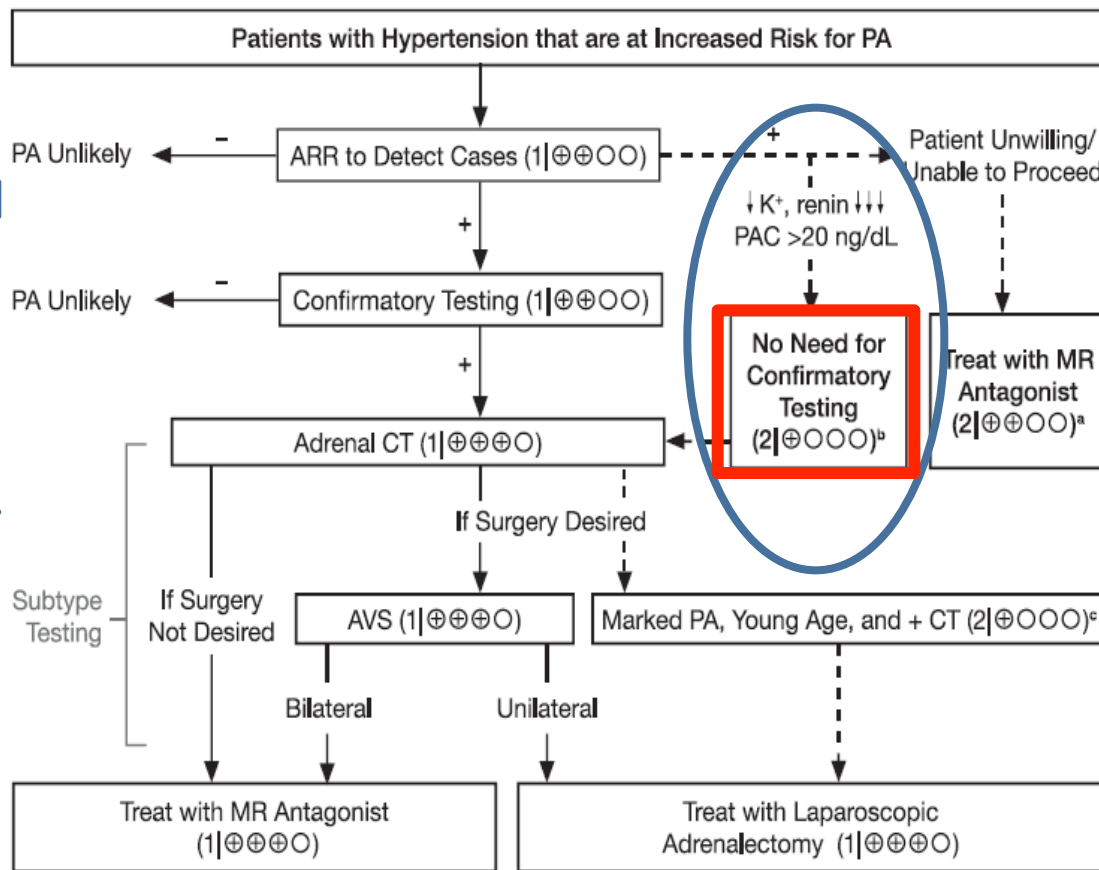
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

SCREENING TEST

CONFIRMATORY TESTING

SUBTYPE DIAGNOSIS





IperAldo: diagnosi sottotipo



8.2016

Renina = 3.2 mUI/L, **Aldosterone = 460** pg/ml, AARR = 143.7



Ripeto prelievo in fase follicolare

Richiedo test d'infusione salina

Richiedo TAC con mdc

Richiedo TAC senza mdc

TEST di conferma IS

- in fase follicolare,
- posizione seduta



Aldosterone basale = 320 pg/ml

Aldosterone + 240' = 210 pg/ml

Luisa, anni 46



ITALIAN CHAPTER



TAC surrene: surrene dx con formazione nodulare di 26 mm, HU < 10



AVS ?



SI



NO



Roma, 8-11 novembre 2018

IperAldo: diagnosi sottotipo



ITALIAN CHAPTER

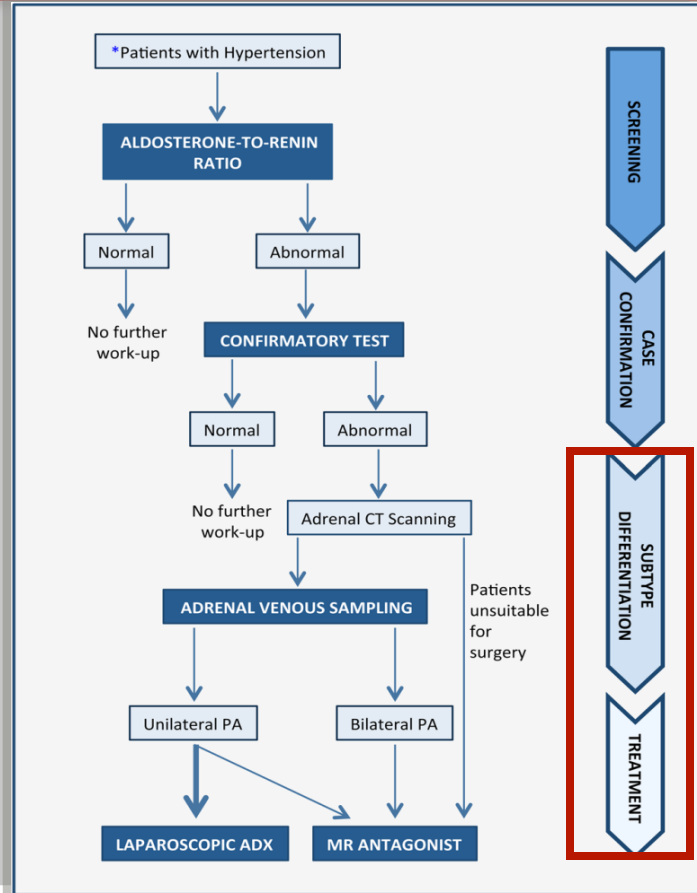


Può bastare l'immagine TC ?

Devo fare il cateterismo (AVS)?



PA: diagnosi sottotipo



- ❑ La distinzione tra lesione uni e bilaterale è fondamentale per il management terapeutico
- ❑ L'obiettivo è selezionare i pazienti che possono beneficiare della chirurgia (PA unilaterale) e quelli da trattare con MRA
- ❑ Il trattamento adeguato è necessario per ridurre i rischi associati all'iperaldosteronismo
- ❑ L'opzione chirurgica offre maggiori possibilità di completa remissione clinica e biochimica



IMAGING



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

3.1 We recommend that all patients with PA undergo adrenal computed tomography (CT) as in the initial study in subtype testin

➤ INFORMAZIONI MORFOLOGICHE

- distinzione micro-macroadenomi/iperplasia uni-bilaterale
- individuazione lesioni con caratteristiche sospette (> 4 cm)

Lesioni possono co-secernere aldosterone e cortisolo (grandi con caratteristiche di benignità)

➤ INFORMAZIONI ANATOMICHE utili per eventuale AVS e/o chirurgia



IMAGING



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

TC

Limitata sensibilità

- ✓ identificare microadenomi ≤ 10 mm (25-50% APAs < 10 mm)
- ✓ distinguere tra microadenomi ed iperplasia surrenalica
- ✓ diagnosticare l'iperplasia micronodulare uni o bilaterale

Limitata specificità

- ✓ distinzione tra incidentalomi non secernenti (frequenti > 35 aa) ed aldosteronomi

...RM



TC vs AVS



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Table 1. Summary of Systematic Reviews Addressing Management of PA

Question	Outcomes	Studies	Certainty in Evidence
Adrenalectomy vs MR antagonists (5)	Adrenalectomy was more effective in reducing BP with no difference in LV mass reduction	Four studies enrolling 355 patients with long-term follow-up (average, 4 y)	BP control (⊕⊕⊕○); no difference in LV mass reduction (⊕⊕○○)
Prevalence of PA (6)	Weighted mean prevalence of elevated ARR and PA in primary care (prevalence of high ARR, 16.5%; prevalence of PA, 4.3%) and referred patients (prevalence of high ARR, 19.6%; prevalence of PA, 9.5%)	11 Observational studies	NA
Accuracy of CT and MRI in diagnosing laterality of aldosterone secretion (adrenal vein sampling is the "gold standard") (7)	Diagnostic accuracy outcome: in 37.8% of patients (359 of 950), CT/MRI results did not agree with AVS results	38 Observational studies (950 patients)	(⊕⊕○○)



TC vs AVS



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

(AVS) diagnosi di lesione unilaterale

(Imaging)



39.9% lesioni bilaterali
30.9% assenza di lesioni
17% lesione controlaterale
% forme bilaterali non specificate

Ann Intern Med.2009

✓ **AVS: sensibilità 95%, specificità 100%**

✓ **TC: sensibilità 87%, specificità 71%**

JW Funder et al, JCEM 2016



Cateterismo surrenalico



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

JW Funder et al, JCEM 2016

- ❑ Gold standard nel management terapeutico del PA
- ❑ Informazioni funzionali che permettono di diagnosticare lesioni unilaterali (APA o UAH) e bilaterali (IAH)

➤ **Indicato** in tutti i casi potenzialmente trattabili chirurgicamente

➤ **Può essere evitato:**

10% PA

Pz giovane (< 35 aa)

Adenoma unilaterale (≥ 10 mm) e normale ghiandola controlaterale

Fenotipo marcato

(ipokaliemia e valori elevati di aldosterone “ > 30 ng/dL [0.831 nmol/L] ”)



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



CLINICAL ENDOCRINOLOGY

ORIGINAL ARTICLE

Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism

Hironobu Umakoshi, Tatsuki Ogasawara, Yoshiyu Takeda, Isao Kurihara, Hiroshi Itoh, Takuyuki Katabami, Takamasa Ichijo, Norio Wada, Yui Shibayama, ... [See all authors](#) ▾

Clin Endocrinol 2018

Studio multicentrico retrospettivo

➤ **Obiettivo:** accuratezza TC determinata da AVS e/o outcome chirurgico (< 35 aa)

✓ **concordanza tra TC/AVS** 90% (27/30) < 35 aa, 79% (31/39) 35-40 aa, 69% (198/289) ≥ 40aa

✓ **accuratezza diagnostica** TC 100% se < 35 aa, 87% 35-40 aa

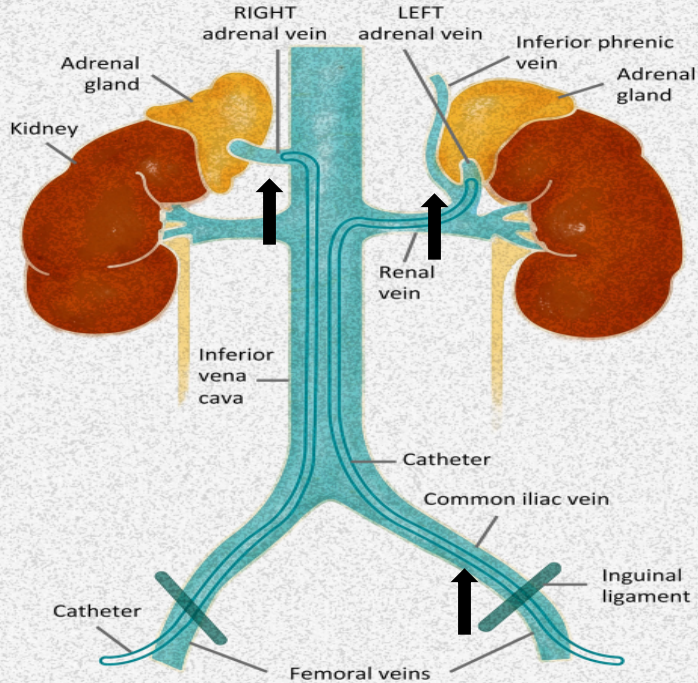


Roma, 8-11 novembre 2018

AVS



ITALIAN CHAPTER



▪ Selectivity index (SI): (≥ 2)

cortisolo (vs)/cortisolo (vp)

▪ Lateralization index (LI): (2-4)

rapporto A/C (vsd) e A/C (vsc)

▪ Controlateral ratio (CLR): ($\text{CLR} \leq 1$)

rapporto A/C (vsc) e A/C (vp)



INTERPRETAZIONE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

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 unilaterali o bilaterali	> 4 : IP unilaterale < 3 : IP bilaterale 3-4: zona grigia	≥ 2 in c.b. ≥ 4 con ACTH

Table 4 Different protocols and interpretation of adrenal venous sampling.

Referral center	Unstimulated or ACTH infusion	Successful AVS	Diagnosis of unilateral PA
Munich, Paris	Unstimulated	$SI \geq 2$	$LI \geq 4$
Torino	Unstimulated + continuous ACTH infusion	$SI \geq 3$	$LI \geq 4$ or $LI \geq 3$ and $CLR \leq 1$
Brisbane	Unstimulated	$SI \geq 3$	$LI \geq 2.5$ and $CLR \leq 1$
Rochester	Continuous ACTH infusion	$SI \geq 5$	$LI \geq 4$
Sendai	Bolus ACTH infusion	$SI \geq 5$	$LI \geq 2.6$
Yokohama City	Bolus + continuous ACTH infusion	$(Cortisol)_{AV} > 200 \mu g/dL^*$	$(PAC)_{ipsilateral,AV} > 1400 ng/dL^*$



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Impact of Different Diagnostic Criteria During Adrenal Vein Sampling on Reproducibility of Subtype Diagnosis in Patients With Primary Aldosteronism

Hypertension. 2010

Paolo Mulatero, Chiara Bertello, Norlela Sukor, Richard Gordon, Denis Rossato, Nicholas Daunt, David Leggett, Giulio Mengozzi, Franco Veglio, Michael Stowasser

- Impatto dei diversi criteri nel definire il successo di incannulamento e di lateralizzazione
- $SI \geq 1$ concordanza diagnosi solo nel 35% dei pz
- $SI \geq 2$ 50% pz
- $SI > 2.7$ 100%
- Uso di cut-off stringenti si associa a maggiore riproducibilità e successo chirurgico



TRE PROTOCOLLI

- I. AVS sequenziale o simultaneo bilaterale senza stimolo
- II. AVS sequenziale o simultaneo bilaterale senza stimolo, seguito da bolo di corticotropina (ACTH 250 μ g)
- III. AVS sequenziale bilaterale con infusione continua di corticotropina (50 μ g/h) 30 minuti prima e durante la procedura



Roma, 8-11 novembre 2018

AVS con stimolo



ITALIAN CHAPTER



VANTAGGI

- Massimizzare gradiente cortisolo vs/vp (IS)

(aumento selettività bilaterale: 67% condizioni basali, 92% dopo stimolo)

- Assenza di evidenze su superiorità nel determinare lateralizzazione

(concordanza tra AVS basale/ACTH infusione 88% casi e con ACTH in bolo 78%)



Roma, 8-11 novembre 2018

AVS con stimolo



ITALIAN CHAPTER



INDICAZIONI

- ✓ Allergia anestetico
- ✓ Pz trattati con basse dosi di glucocorticoidi
- ✓ Ipercortisolismo sub-clinico per stimolare la produzione cortisolo controlaterale



AVS: limiti



ITALIAN CHAPTER

- ❖ Procedura ed interpretazione dei risultati non standardizzata
- ❖ Limitata disponibilità (*centri di terzo livello*)
- ❖ Costo
- ❖ Operatore-dipendente
- ❖ Expertise



Roma, 8-11 novembre 2018

AVS: limiti



ITALIAN CHAPTER



- Difficoltà incannulamento vena surrenalica destra

- Tasso complicanze (emorragia) $\leq 2.5\%$ (personale qualificato)

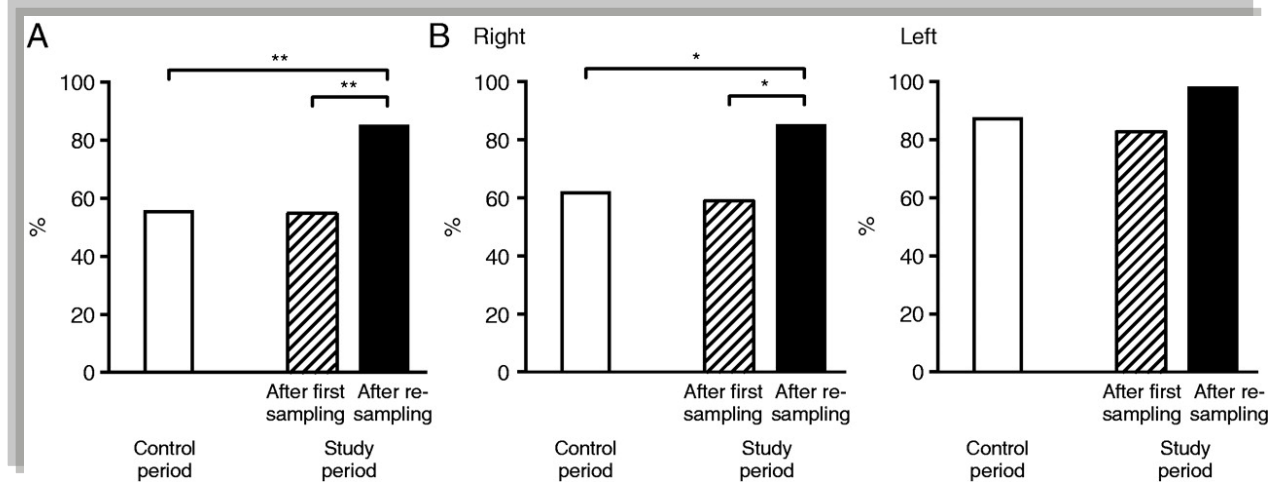
Rottura vena surrenalica (0.6%)

Rischio tromboembolico basso



Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates

Matthias J Betz, Christoph Degenhart¹, Evelyn Fischer, Anna Pallauf, Volker Brand, Ulrich Linsenmaier¹, Felix Beuschlein, Martin Bidlingmaier and Martin Reincke



**% di successo AVS
(55% vs 85%)**

↑ % successo dx (85% vs 62%)

↑ % successo sx (98% vs 87%)



Roma, 8-11 novembre 2018

Effetto self-training



ITALIAN CHAPTER



L'aumento globale del successo:

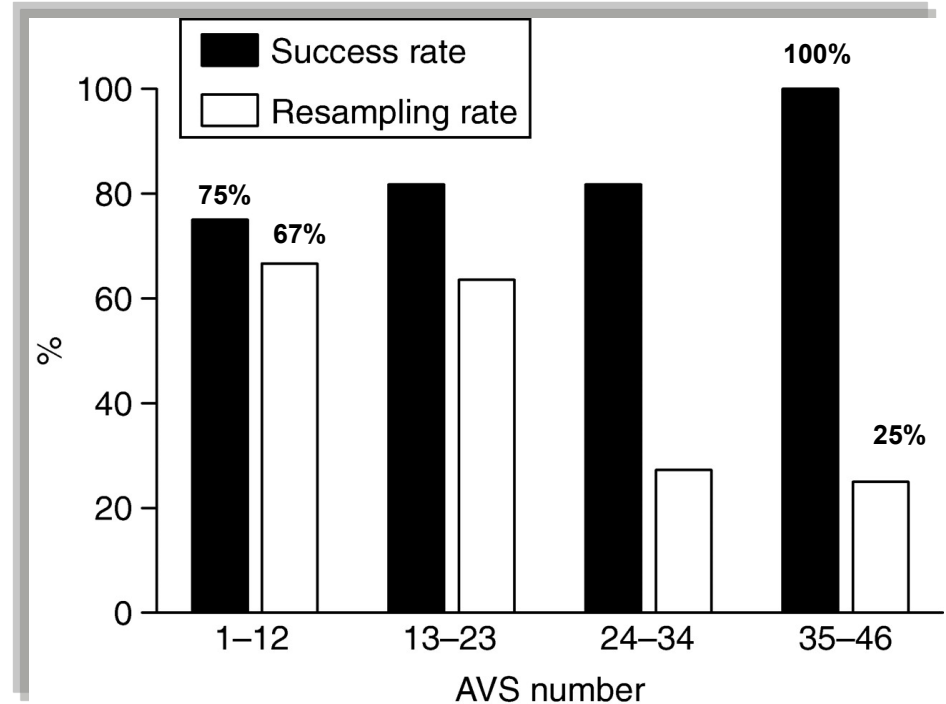
- aumento % incan. VS dx
- effetto self-training

↑ % *successo*

75% primi 12 AVS
100 % ultimi 12 AVS

↓ % *ripetizione:*

67% primi 12 AVS
25% ultimi 12 AVS





TC vs AVS



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

► **Table 1** Advantages and disadvantages of the methods for subtyping of patients with primary aldosteronism.

	Advantages	Disadvantages
Computed tomography	<ul style="list-style-type: none">- widely available- non-invasive- high spatial resolution- relatively cheap	<ul style="list-style-type: none">- not specific: anatomical information- limited sensitivity- radiation exposure moderate- contraindication if contrast allergy
Adrenal venous sampling	<ul style="list-style-type: none">- functional test- highly predictive of outcome	<ul style="list-style-type: none">- limited availability- laborious and technically demanding- not standardized procedure- radiation exposure significant- contraindication if contrast allergy

Numerosi studi volti a limitare la necessità di eseguire AVS



SPARTACUS



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

(Subtyping Primary Aldosteronism: A Randomized Trial Comparing Adrenal Vein Sampling and Computed Tomography Scan)

ARTICLES | [VOLUME 4, ISSUE 9, P739-746, SEPTEMBER 01, 2016](#)

Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial

[Tanja Dekkers, MD](#) • [Aleksander Prejbisz, MD](#) • [Prof Leo J Schultze Kool, MD](#) • [Hans J M M Groenewoud, MSc](#) • [Marieke Velema, MD](#) • [Wilko Spiering, MD](#) • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Confronto outcome post-chirurgico in pz sottoposti ad esame pre-intervento TC o AVS

- **Endpoint primario:** intensità trattamento anti-ipertensivo (dose/dì) per ottenere target pressorio dopo 1 anno di follow-up
- **Endpoint secondari:** outcomes biochimici, qualità di vita, eventi avversi (*post adx*)



Roma, 8-11 novembre 2018

SPARTACUS: risultati



ITALIAN CHAPTER



- ✓ Non differenze dose quotidiana anti-ipertensivo nei 2 gruppi (*media 2 drugs*)
- ✓ Target pressorio 39 pz AVS (42%) and 41 pz TC (45%)
- ✓ Biochimicamente 37 pz TC (80%) e 41 pz AVS (89%) risoluzione iperaldosteronismo
- ✓ Non differenze qualità di vità né eventi avversi
- ✓ 5 pz (11%) AVS e 9 pz (20%) TC persistenza iperaldosteronismo
- ✓ Costo medio per pz 60% in più con AVS

follow-up. This finding challenges the current recommendation to perform AVS in all patients with primary aldosteronism.”²



Roma, 8-11 novembre 2018

SPARTACUS: limiti



ITALIAN CHAPTER



Adrenal Venous Sampling Versus Computed Tomographic Scan to Determine Treatment in Primary Aldosteronism (The SPARTACUS Trial)

A Critique

Gian Paolo Rossi, John W. Funder

Hypertension. 2017

- ✓ Dose farmaco/die end-point non appropriato
- ✓ Criteri inclusione non considerano fenotipo mild
- ✓ Coorte (Spartacus) non rappresentativa del PA generale
- ✓ Numero del campione esaminato non adeguato



Roma, 8-11 novembre 2018

CONCLUSIONI



ITALIAN CHAPTER



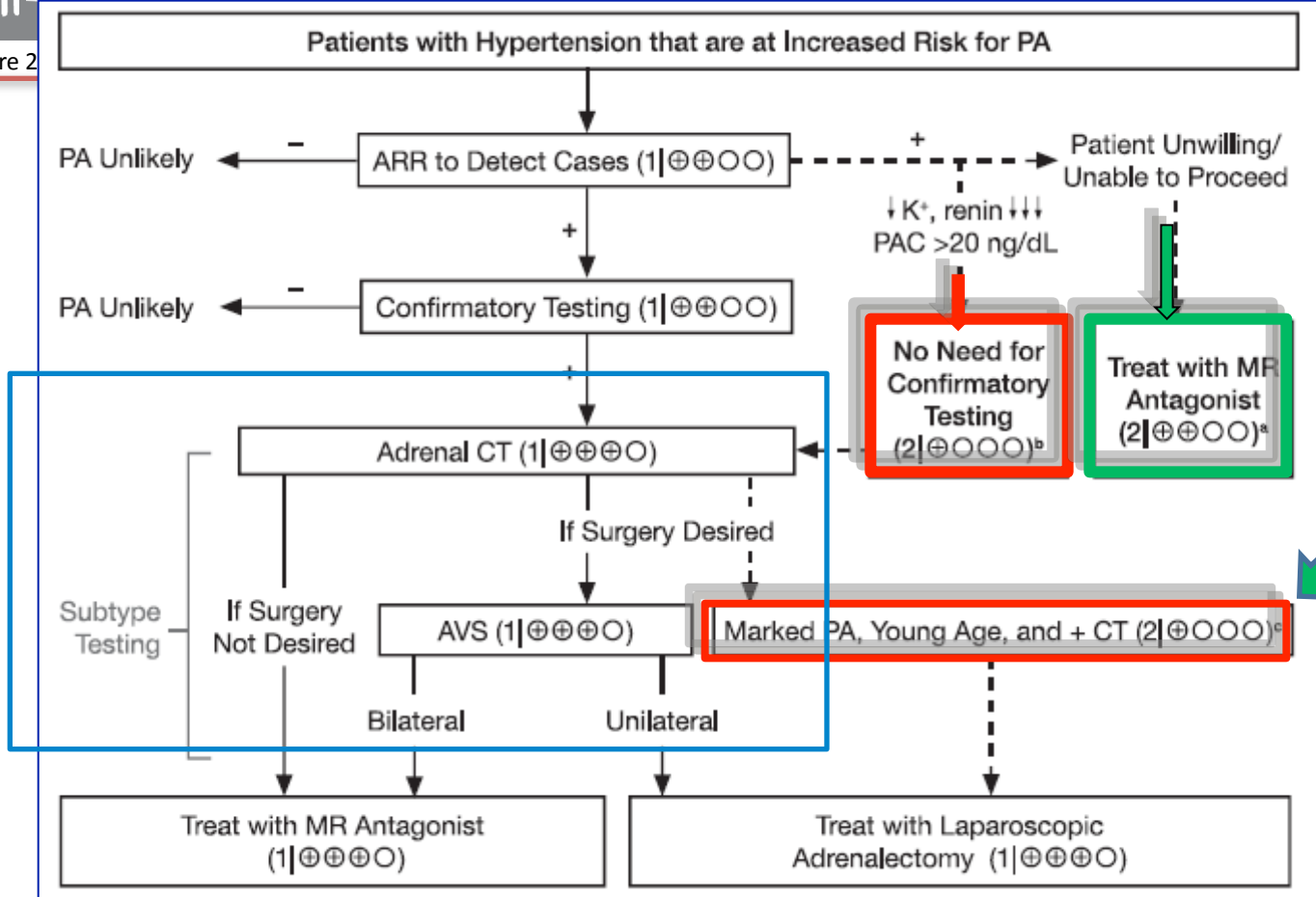
- La gestione del PA deve considerare vantaggi e limiti delle metodiche disponibili
- Interpretazione dei dati deve essere sempre riferita al caso clinico in esame

Endocrine Society Guideline 2016



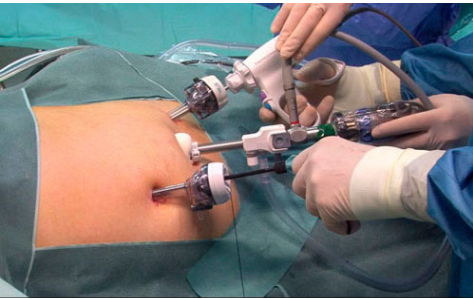
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2016



DIAGNOSI Sottotipo

LUISA
46 anni
NO AVS ?



Luisa → intervento



ITALIAN CHAPTER

Preparazione all'intervento: ottimizzazione PA e K+

Dieta iposodica + canreonato 50, irbesartan 300, amlodipina 10

INTERVENTO

Post.op: K+ = 3.3 mEq/L, PA = 160/90 mmHg

Dimissione: Kcl R 1 cp, doxazosina 2 mg, irbesartan 300, amlodipina 10



Persistenza di malattia? Diagnosi sottotipo errata?



SI



No



Luisa → post-intervento

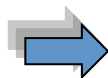


ITALIAN CHAPTER



Post.op: K⁺ = 3.4 mEq/L, PA = 160/90 mmHg

Dimessa con: KCL R 1, doxazosin 4 mg, irbesartan 300, amlodipina 10



Istologico= adenoma a cellule chiare

Dopo 10 gg dall'intervento sospende KCL e amlodipina

2 mesi post-int (con irbesartan 300, doxazosin 4 mg): PA=130/90

↑creatinina 1.4 mEq/L, K⁺ = 5.5 mEq/l → sospende sartano

Valutazione **OUTCOME** post- surrenectomia

Risposta clinica: parziale (miglioramento dell'ipertensione)

Risposta biochimica: completa



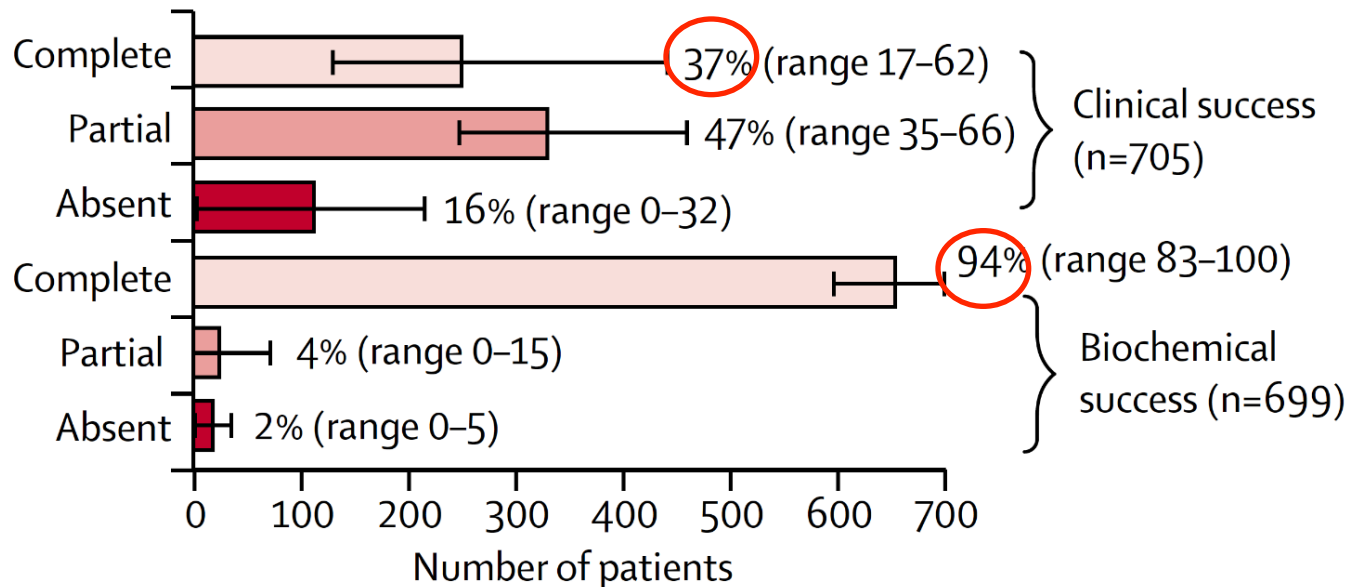
Roma, 8-11 novembre 2018

Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort

(PASO study)



ITALIAN CHAPTER



■ Absent success ■ Complete success
■ Partial success ┆ Range of outcome

Parametri clinici:

- pressione arteriosa

Parametri biochimici:

- K⁺ (se ipoK⁺ pre.int)
- ARR



BASELINE FACTORS ASSOCIATED WITH COMPLETE CLINICAL SUCCESS



Logistic regression : complete *versus* (partial + absent) success

	Clinical outcome			
	Unadjusted analysis		Adjusted analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)	p value
Complete success versus partial plus absent success				
Età	0.94 (0.92–0.95)	<0.001	0.95 (0.93–0.98)	<0.001
Lowest serum potassium ion concentration (per 1 mmol/L)	1.64 (1.22–2.21)	0.001	1.43 (0.95–2.15)	0.086
Numero/dose di farmaci	0.68 (0.62–0.75)	<0.001	0.80 (0.70–0.90)	<0.001
eGFR (per 1 mL/min per 1.73 m ²)	1.02 (1.01–1.03)	<0.001	1.01 (1.00–1.02)	0.083
Systolic blood pressure (per 1 mm Hg)	0.98 (0.98–0.99)	<0.001	0.99 (0.98–1.01)	0.287
BMI (per 1 kg/m ²)	0.90 (0.87–0.93)	<0.001	0.98 (0.94–1.03)	0.380
Sesso (femminile)	4.37 (3.16–6.07)	<0.001	2.25 (1.40–3.62)	0.001
Ipertrofia Vsin (assente)	2.53 (1.71–3.76)	<0.001	1.61 (1.01–2.59)	0.047



18

Luisa → fattori prognostici



ITALIAN CHAPTER

CONTRO

Familiarità per
ipertensione

**Durata di malattia
(> 5 anni)**

**N° > 2-3 farmaci
antiipertensivi**

**Complicanze
d'organo (IVsin)**



PRO

Età / BMI < 25

Livelli di ARR elevati pre-int.

Risposta pre-int alla
terapia con MRA

Funzione renale (> 90 ml/min)



Roma, 8-11 novembre 2018

DOMANDE



ITALIAN CHAPTER



TAKE HOME MESSAGE



ITALIAN CHAPTER

18

AVS quando? Score clinici predittivi del sottotipo APA versus BAH

- TC positiva per nodo
- Età < 35 aa
- ↓↓ K+
- ↓↓ Renina soppressa
- ↑↑ Aldosterone (> 200 pg/ml)

- TAC negativa 3 punti
- K+ > 3.9 mEq/L 4 punti
- K+ 3.5- 3.9 mEq/L 3 punti
- Aldosterone < 210 pg/ml 2 punti
- ARR < 620 2 punti
- Sesso F 1 punto

Valore predittivo pos. 93.5% per BAH **se** ≥ 8

Kobayashi H et al, J Hypertension 2018

BAH: risposta a dosi basse di MRA

Funder JW, ES Guideline JCEM 2016



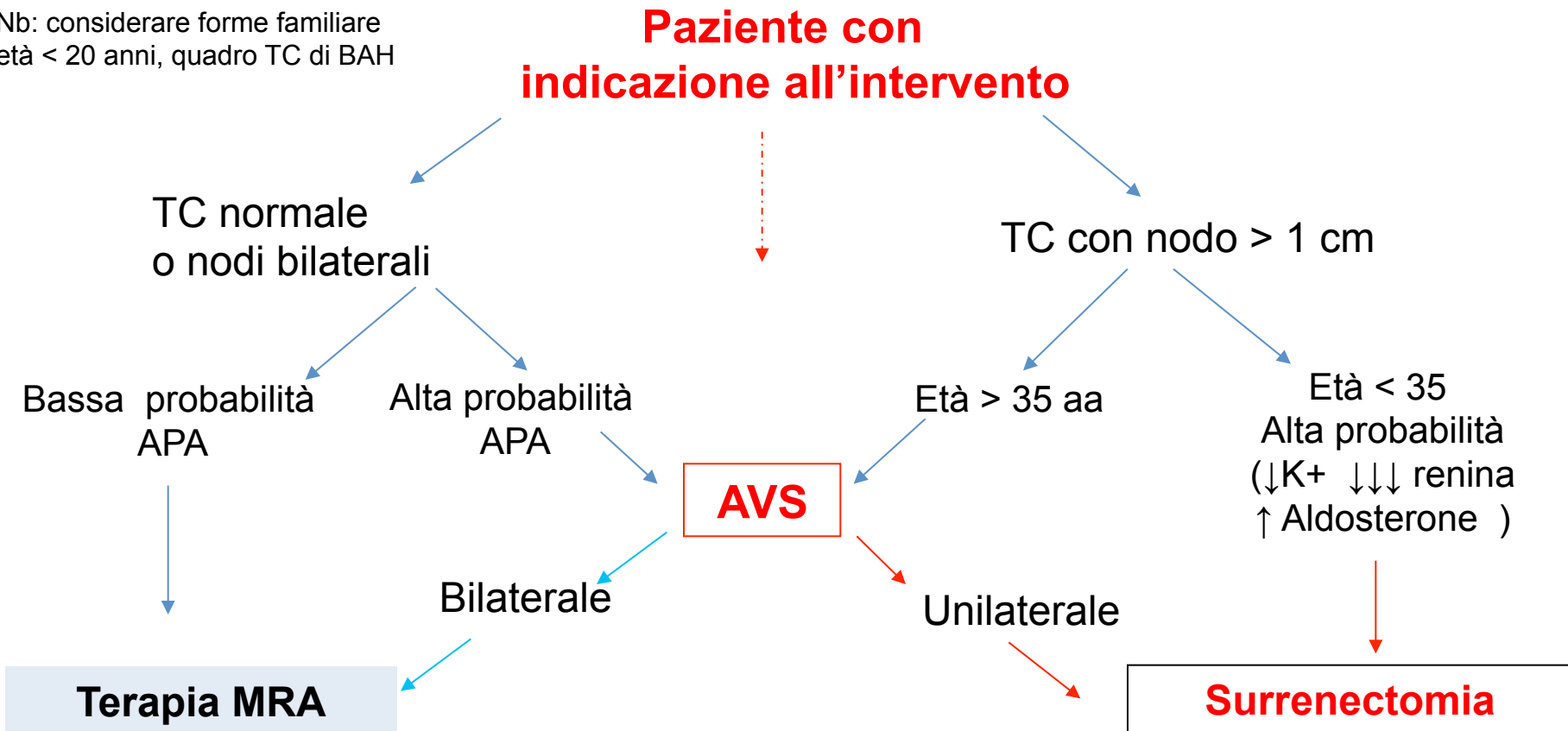
TAKE HOME MESSAGE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

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



TAKE HOME MESSAGE



ITALIAN CHAPTER

018

- ❑ Importante diagnosi precoce e valutazione sottotipo per definire la terapia
- ❑ Fondamentale il **laboratorio di «riferimento»** per definire il fenotipo biochimico

❖ **Diagnosi sottotipo con AVS: vantaggi/limiti**

- va fatto solo nei pazienti candidati all' intervento
- in centri con esperienza (↑ % successo per effetto self training e con dosaggio rapido cortisolo)

Terapia chirurgica versus terapia medica: **Valutare pre-intervento (e pre-AVS):**

- la risposta a MR antagonista (dose/effetti collaterali ≠ in base ad età e sesso)
- fattori prognostici di guarigione
- se adenoma > 2 cm: test di Nugent (per escludere co-secrezione di cortisolo)

Se opzione medica: va ottimizzata la terapia con MR antagonista; per ridurre il danno d'organo (specie FA) la renina non deve restare soppressa!

TAKE HOME MESSAGE



ITALIAN CHAPTER

018

- ❑ Importante diagnosi precoce e valutazione sottotipo per definire la terapia
- ❑ Fondamentale il **laboratorio di «riferimento»** per definire il fenotipo biochimico

❖ **Diagnosi sottotipo con AVS: vantaggi/limiti**

- va fatto solo nei pazienti candidati all' intervento
- in centri con esperienza (↑ % successo per effetto self training e con dosaggio rapido cortisolo)

Terapia chirurgica versus terapia medica: **Valutare pre-intervento (e pre-AVS):**

- la risposta a MR antagonista (dose/effetti collaterali \neq in base ad età e sesso)
- fattori prognostici di guarigione
- se adenoma > 2 cm: test di Nugent (per escludere co-secrezione di cortisolo)

Se opzione medica: va ottimizzata la terapia con MR antagonista; per ridurre il danno d' organo (specie FA) la renina non deve restare soppressa !



Roma, 8-11 novembre 2018

IperAldo: diagnosi sottotipo



ITALIAN CHAPTER



GRAZIE PER L'ATTENZIONE