

IL CATETERISMO SURRENALICO NELL'IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

PREMESSE

L'iperaldosteronismo primario (IAP) è la **principale causa di ipertensione arteriosa secondaria**: ha una **prevalenza** fino al 5% nella popolazione ipertesa generale, 10% nei pazienti che afferiscono ai centri di ipertensione e 20% negli ipertesi resistenti. IAP è associato a rischio cerebro-cardiovascolare e danno d'organo aumentato rispetto ai pazienti con ipertensione essenziale, da cui deriva l'importanza di diagnosticarlo. In oltre il 90% dei casi è **causato** da iperplasia surrenalica bilaterale (l'eziologia più frequente) o da un adenoma aldosterone-secrente; più rari sono l'iperplasia unilaterale, il carcinoma surrenalico o le forme familiari.

Come indicato dalle Linee Guida dell'*Endocrine Society* del 2008 (1), la **diagnosi** di IAP comprende test di *screening*, test di conferma e differenziazione dei sottotipi. La diagnosi dei sottotipi comprende la TC del surrene ad alta risoluzione a strato sottile con mezzo di contrasto e il cateterismo delle vene surrenaliche (AVS). La TC ha però dei limiti, poiché non è sufficientemente sensibile per diagnosticare micro-adenomi secernenti aldosterone di diametro < 1 cm e non è in grado di distinguere tra adenoma funzionante e non secernente. Revisioni sistematiche che hanno confrontato le due metodiche hanno evidenziato che utilizzando solo la TC si rischierebbe di eseguire una surrenectomia inappropriata nel 15% dei casi e, al contrario, di escludere erroneamente dalla chirurgia circa un 19% di pazienti (2). **L'Endocrine Society raccomanda di eseguire l'AVS, tecnica gold standard per differenziare i sottotipi, nei pazienti con diagnosi di IAP potenzialmente candidabili all'intervento chirurgico di surrenectomia unilaterale, previa esecuzione di TC surrenalica.**

PROCEDURA

Di cosa si tratta

L'AVS selettivo consiste nella raccolta di campioni ematici da entrambe le vene surrenaliche e da una vena periferica (come la cava o l'iliaca), in cui si misurano le concentrazioni di aldosterone e cortisolo. È una procedura tecnicamente difficile, che richiede l'intervento di radiologi esperti, associata a una scarsa standardizzazione dei protocolli utilizzati, sia nell'esecuzione della procedura che nell'interpretazione dei risultati.

Al fine di ridurre il numero dei pazienti che necessitano di essere sottoposti ad AVS, alcuni studi hanno tentato di identificare una serie di criteri clinici-biochimici che permettano di distinguere tra adenoma e iperplasia bilaterale e quindi di predire le forme di IAP unilaterali. L'adenoma aldosterone-secrente tipico rispetto all'iperplasia bilaterale è risultato associato più frequentemente a livelli pressori più elevati, a maggiori concentrazioni di aldosterone, ipopotassiemia e a una mancata responsività ai test posturali, ma **nessun criterio o punteggio finora proposto è risultato sufficientemente specifico per evitare l'indicazione al cateterismo surrenalico** (2,3).

Condizioni preliminari

Prima di eseguire tale procedura, bisognerebbe innanzitutto considerare ed **escludere**, almeno nei pazienti giovani (< 20 anni) o con familiarità per iperaldosteronismo o *ictus* in età giovanile (< 50 anni), le **forme familiari** mediante test genetico. **AVS non è indicato nelle forme familiari tipo I e III** (4).

Prima di eseguire AVS, occorre **sospendere** almeno per 4 (ancor meglio 6) settimane **i farmaci interferenti**: antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, diuretici dell'ansa, diuretici tiazidici, amiloride, β -bloccanti. Nei casi di ipertensione arteriosa resistente, in cui non fosse possibile la sospensione di farmaci interferenti, gli ACE-inibitori, i sartani e i diuretici possono essere mantenuti se l'attività reninica plasmatica o la renina diretta persistono inibite (rispettivamente < 1 ng/mL/h o < 20 U/mL), poiché la renina può stimolare la ghiandola contro-laterale mascherando la lateralizzazione (2,4). **Per il controllo pressorio** durante tale periodo si consiglia di utilizzare farmaci α -bloccanti (es. doxazosina) e calcio-antagonisti, preferibilmente non diidro-piridinici (come diltiazem e verapamil) (4).



Inoltre, occorre **correggere l'eventuale ipopotassiemia**, altra possibile causa di risultati falsamente negativi.

Esecuzione

L'AVS non è ancora standardizzato e può essere eseguito:

- in condizioni basali o durante stimolazione con ACTH;
- simultaneamente nei 2 lati o in modo sequenziale. Il cateterismo simultaneo bilaterale evita le oscillazioni di aldosterone, ma rende l'esecuzione del cateterismo ancora più complesso (2).

Risulta particolarmente **difficoltoso l'incannulamento della vena surrenalica destra**, che generalmente drena direttamente nella vena cava inferiore ed è di dimensioni inferiori. Spesso il campione ematico è raccolto presso l'orifizio di sbocco della vena, dove la concentrazione di aldosterone e degli altri ormoni surrenalici può risultare diluita. L'effetto della diluizione può verificarsi anche a sinistra, per effetto della diluizione da parte della vena frenica inferiore; per evitare questo rischio, **la concentrazione ematica di aldosterone va sempre valutata in contemporanea alle concentrazioni di cortisolo**.

L'AVS, se eseguito in condizioni basali, andrebbe fatto **al mattino presto**, in cui la secrezione di ACTH è maggiore, dopo adeguato riposo notturno e **dopo almeno un'ora di clinostatismo** per evitare la stimolazione della secrezione di aldosterone da parte del sistema renina-angiotensina (2).

La **stimolazione con ACTH** è indicata per i pazienti allergici al mezzo di contrasto, che necessitano della preparazione con steroidi prima di eseguire la procedura (2). Molti centri utilizzano l'infusione continua di ACTH 1-24 (50 µg/h, iniziando 30 minuti prima) o il bolo (250 µg), per minimizzare le fluttuazioni dei livelli di aldosterone indotte dallo *stress* legato alla procedura e per massimizzare il gradiente di cortisolo tra la vena surrenalica e la periferica. In uno studio multicentrico nei pazienti stimolati con ACTH è stato osservato un incremento dell'indice di selettività e una non riduzione significativa dell'indice di lateralizzazione (5). Secondo Monticone et al (2), è preferibile l'infusione continua ai boli per evitare le fluttuazioni dei livelli di aldosterone. Rossi et al (4) sostengono che non ci siano ancora evidenze che la stimolazione con ACTH porti a un esito migliore e che in assenza di infusione di ACTH diventerebbe cruciale l'eseguire un cateterismo simultaneo, sebbene non ci siano dati sufficienti che supportino l'utilizzo del simultaneo piuttosto che il sequenziale o viceversa.

Recenti dati hanno portato l'attenzione sul **cateterismo venoso surrenalico segmentario (S-AVS)**, mediante micro-catetere coassiale, ovvero il cateterismo segmentario delle vene tributarie delle vene surrenaliche che drenano i diversi segmenti surrenalici. Questo metodo permetterebbe di localizzare la produzione intra-surrenalica di aldosterone e di distinguere tra ipersecrezione unilaterale e bilaterale, con almeno 1 segmento o senza segmenti soppressi (6). Con l'utilizzo del S-AVS nei casi di adenomi bilaterali si potrebbero eseguire interventi di surrenectomia parziale o terapie locali minimamente invasive se venissero identificati dei segmenti soppressi, risparmiando aree surrenaliche normo-funzionanti. Satoh et al (7) sostengono che in caso di adenomi localizzati distalmente rispetto alla vena surrenalica centrale potrebbe esserci una diluizione da parte del sangue che fluisce dai segmenti non tumorali che ridurrebbe l'indice di lateralizzazione; pertanto l'utilizzo del S-AVS è ritenuto utile in particolare in pazienti con adenomi bilaterali, o ricorrenti nei casi già sottoposti a surrenectomia, al fine di eseguire interventi di surrenectomia parziale preservando il tessuto ghiandolare non tumorale. Lo svantaggio consiste però in tempi e costi maggiori della procedura, maggior rischio di stravasamento ematico, oltre a richiedere competenze ancora più elevate da parte del radiologo.

Interpretazione dei risultati (tabella)

Il tasso di successo dell'incannulamento delle vene surrenaliche aumenta con l'esperienza del radiologo e può raggiungere il 96%, ma a causa della difficoltà esecutiva questa procedura non sempre è disponibile per tutti i pazienti.

L'adeguatezza dell'incannulamento è misurata dal rapporto tra il livello di cortisolo nella vena surrenalica e quello della vena periferica (**indice di selettività, SI**). Non c'è un consenso relativo al *cut-off* da utilizzare: per alcuni centri è sufficiente un SI > 1.1, altri usano criteri più restrittivi, quali SI > 2 (preferibilmente > 3) in condizioni basali e > 3 (preferibilmente > 5) durante l'infusione di ACTH (2,4). L'introduzione di metodiche di dosaggio rapido intra-procedurale del cortisolo permette al radiologo di ripetere subito il campionamento qualora l'incannulamento risulti scorretto, riducendo così la frequenza dei casi in cui è necessario ripetere l'intera procedura, i costi e il disagio per il paziente ed evitando inoltre il ritardo della diagnosi.

L'**indice di lateralizzazione (LI)** è il rapporto tra la concentrazione di aldosterone/cortisolo in una vena surrenalica e la concentrazione di aldosterone/cortisolo nella vena surrenalica contro-laterale. Anche in questo caso non vi è omogeneità di interpretazione, dal momento che il rapporto considerato diagnostico varia tra 2 e 5. Monticone et al. suggeriscono di utilizzare un indice di lateralizzazione > 4 come diagnostico di patologia unilaterale e considerare i valori tra 3 e 4 come indeterminati (2).

Alcuni centri al posto dell'indice di lateralizzazione utilizzano un **indice ipsi-laterale** (rapporto > 2 tra aldosterone/cortisolo di una vena surrenalica e quello di una vena periferica) **associato a un rapporto di soppressione contro-laterale** (rapporto tra aldosterone/cortisolo della vena surrenalica contro-laterale e aldosterone/cortisolo della vena periferica, **CLR**) < 1 (2). Per molti autori il CLR può essere utile nei pazienti in cui è stata incannulata una sola vena o che hanno un LI nella zona grigia. A oggi il ruolo del CLR è molto dibattuto, sia nell'indicazione alla surrenectomia che per la sua correlazione agli esiti clinici.

Diagnosi di sottotipo in base ai criteri di selettività e di lateralizzazione				
	Dosaggio	Significato clinico	Cut-off	
			In condizioni basali	Con ACTH
Indice selettività (SI)	$C_{surr.}/C_{v.periferica}$	Adeguatezza incannulamento vene surrenaliche	≥ 2 Monticone (2): meglio > 3	≥ 3 Monticone (2): meglio > 5
Indice lateralizzazione (LI)	$(A/C_{v.surr})/ (A/C_{v.surrcontrolat})$	Lateralizzazione della produzione aldosterone per distinguere forme uni o bilaterali	Rossi (4): ≥ 2 Monticone (2): • > 4: IAP unilaterale • < 3: IAP bilaterale • 3-4: zona grigia	Rossi (4): ≥ 4
Indice di soppressione contro-laterale (CLR)	$(A/C_{v.surr.nondominante})/ (A/C_{v.periferica})$	Inibizione della secrezione di aldosterone nella ghiandola non-dominante	CLR < 1 può essere indicativo di IAP unilaterale dal lato opposto e può essere usato se LI in zona grigia o se l'altra vena surrenalica non viene incannulata	
Rapporto ipsi-laterale (ILR)	$(A/C_{v.surr.dominante})/ (A/C_{v.periferica})$	Gradiente tra la ghiandola dominante e la vena periferica	ILR > 2 è richiesto con CLR < 1 in alcuni centri per diagnosi di IAP unilaterale	

Legenda

A: aldosterone

C: cortisolo

In caso di insuccesso, si può prendere in considerazione di ripetere l'AVS, trattare il paziente con farmaci antagonisti dei recettori dei mineral-corticoidi o eventualmente avviare il paziente all'intervento chirurgico basandosi su *imaging* e caratteristiche cliniche (1).

Complicanze dell'AVS

Il maggior rischio è l'**emorragia surrenalica**, che può essere minimizzato eseguendo preventivamente un'angiografia surrenalica e limitando l'utilizzo del mdc. Nei centri che dispongono di radiologi esperti, il tasso di rottura di una vena surrenalica è dello 0.61% ed è inversamente correlato con il numero di cateterismi eseguiti da ciascun radiologo (4).

Sono stati riportati anche casi di **dissezione**, **ematoma** e **trombosi venosa**, durante il cateterismo simultaneo bilaterale, poiché è maggiore il tempo di ostruzione del vaso da parte del catetere, finché non viene cateterizzato con successo anche il contro-laterale (4).

Queste possibili complicanze di solito vengono trattate in modo conservativo e non lasciano sequele a lungo termine.

CONCLUSIONI

In tutti i pazienti con IAP candidabili all'intervento chirurgico la differenziazione definitiva dei sottotipi di IAP è più attendibile con l'AVS. Tuttavia l'AVS non è disponibile in tutti i centri e secondo alcuni esperti **potrebbe essere evitato in alcuni casi selezionati, come (2):**

1. **pazienti < 40 anni**
2. **nodulo unilaterale di diametro > 1 cm**
3. **surrene contro-laterale normale alla TC.**

Infatti, alcuni lavori hanno evidenziato come l'intervento chirurgico sia sempre risultato risolutivo nei pazienti < 40 anni con un nodo unilaterale > 1 cm alla TC e aspetto normale del surrene contro-laterale. Questo dato è in accordo con la bassa prevalenza di adenomi surrenalici non secernenti in soggetti giovani (3,4). Riester et al (8) hanno osservato che su 28 pazienti con età < 40 anni, la presenza di nodo unilaterale > 1 cm e surrene contro-laterale normale alla TC prediceva una forma di iperaldosteronismo unilaterale con specificità dell'83% e sensibilità del 68%.

BIBLIOGRAFIA

1. 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](#).
2. Monticone S, Viola A, Rossato D, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 296-303](#).
3. 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](#).
4. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* [2014, 63: 151-60](#).
5. Monticone S, Satoh F, Giacchetti G, et al. Effect of adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Hypertension* [2012, 59: 840-6](#).
6. Satani N, Ota H, Seiji K, et al. Intra-adrenal aldosterone secretion: segmental adrenal venous sampling for localization. *Radiology* [2015, DOI: org/10.1148/radiol.2015142159](#).
7. Satoh F, Morimoto R, Seiji K, et al. Is there a role for segmental adrenal venous sampling and adrenal sparing surgery in patients with primary aldosteronism? *Eur J Endocrinol* [2015, 173: 465-77](#).
8. Riester A, Fischer E, Degenhart C, et al. Age below 40 or recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: E1035-9](#).
9. Pia A. Cateterismo selettivo delle vene surrenaliche. [Endowiki](#).