

## IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO: COME DEFINIRE I SOTTOTIPI?

**Coordinatore**

Vincenzo Toscano

**Editors**

Marco Caputo &amp; Renato Cozzi

### DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E CATETERISMO

La diagnosi del sottotipo prevede sempre l'esecuzione di TC surrenalica (o RM) e, nei casi in cui è prospettata una soluzione chirurgica, il cateterismo delle vene surrenaliche (AVS) (1).

### TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)

Rappresenta l'esame iniziale per la diagnosi del sottotipo e può essere sostituita dalla RM surrenalica nei casi in cui la TC è contro-indicata (es. in gravidanza). Le due metodiche hanno sensibilità e specificità simili, tuttavia la TC è da preferire perché ha migliore risoluzione spaziale, minor tempo di acquisizione delle immagini e costi minori. L'esame radiologico va sempre eseguito per escludere lesioni sospette (diametro > 4 cm, densità > 10 HU), oltre che per valutare la presenza di micro-macroadenomi o di iperplasia uni-bilaterale (1).

### Limiti della TC

Anche quando valutata da radiologi esperti, l'accuratezza della TC non è ottimale. A causa della bassa sensibilità (87%), la TC non è in grado di identificare:

- piccoli adenomi (< 10 mm), che rappresentano il 20-25% degli APA;
- un'iperplasia surrenalica mono o bilaterale.

A causa della limitata specificità (71%), la TC non è in grado di distinguere:

- tra un APA e un incidentaloma non secernente, la cui frequenza aumenta progressivamente con l'età, a partire dai 30-35 anni, con possibilità di falsi positivi;
- in presenza di lesioni surrenaliche bilaterali, un'iperplasia macro-nodulare da noduli surrenalici a diversa attività secretoria (alcuni pazienti possono avere un aldosteronoma in un surrene e una lesione non secernente nella ghiandola contro-laterale).

### Confronto TC/AVS

Diversi studi hanno segnalato la **possibile discordanza tra TC e AVS**. Una revisione sistematica comprendente 38 studi, per un totale di 950 pazienti con IAP, ha riportato una discordanza nel 38% dei casi (359/950) tra la diagnosi basata su esami radiologici (TC/RM) e i risultati dell'AVS (2). Sulla base dei soli risultati di TC/RM alcuni pazienti avrebbero ricevuto un trattamento inappropriato:

- il 19% (181/950) avrebbe ricevuto una terapia medica anziché un trattamento chirurgico (TC/RM compatibile con una forma bilaterale mentre l'AVS evidenziava una lateralizzazione);
- il 14.6% (139/950) sarebbe stato sottoposto a una surrenectomia monolaterale non risolutiva (TC/RM con evidenza di una massa unilaterale, mentre l'AVS evidenziava una secrezione bilaterale);
- Il 4% (37/950) sarebbe stato sottoposto a surrenectomia nella sede sbagliata (con AVS evidenza di secrezione nel surrene controlaterale rispetto a quello dove era la lesione evidenziata da TC/RM).

Queste osservazioni sottolineano l'importanza dell'AVS quale momento essenziale nella diagnosi, **da eseguire prima di procedere all'intervento chirurgico. L'AVS può essere non eseguito nei giovani con fenotipo compatibile per IAP severo e TC positiva per adenoma** (1).

Un recente studio retrospettivo (3) su 358 pazienti con IAP conclamato (ipertensione con ipopotassiemia, marcata elevazione dell'aldosterone) ed evidenza di adenoma alla TC, ha confermato un'accuratezza diagnostica della TC del 100% nei pazienti di età < 35 anni e dell'87% nei pazienti di età compresa tra 35-40 anni. La **concordanza tra TC e AVS** risultava **proporzionale all'età**: 90% se < 35 anni (27/30 pazienti), 79% tra 35 e 40 anni (31/39 pazienti) e 69% se > 40 anni (198/289).

In uno studio monocentrico prospettico di confronto TC vs AVS nella diagnosi di sottotipo, il reperto TC di surreni normali correlava nel 95% dei casi con un riscontro all'AVS di secrezione bilaterale di aldosterone, se la TC veniva eseguita con strumentazione di ultima generazione e valutata da radiologi esperti (4).



Anna Pia ([pia.anna.to@gmail.com](mailto:pia.anna.to@gmail.com))

SCDU Medicina Interna 1, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), Università di Torino

### CATETERISMO DELLE VENE SURRENALICHE

L'AVS permette di evidenziare un gradiente secretorio di aldosterone tra i due surreni ed è considerato il **gold standard per la diagnosi del sottotipo di IAP**, con una sensibilità diagnostica del 95% e una specificità del 100% (8).

La procedura consiste nel prelevare campioni di sangue refluo dalle vene surrenaliche e dalla vena cava per il dosaggio di aldosterone e cortisolo, in condizioni basali e/o sotto stimolo di ACTH (infusione continua o bolo di 250 µg ev).

Il successo dell'AVS, determinato dall'adeguato incannulamento delle vene surrenaliche, è misurato dall'**indice di selettività (SI)**, che è il rapporto tra i livelli di cortisolo in ciascuna vena surrenalica e quelli nella vena periferica (vena cava inferiore). Non c'è consenso sul *cut-off* da utilizzare: alcuni centri utilizzano un SI > 2 in condizioni basali e > 3 dopo stimolo con ACTH, altri preferiscono criteri più restrittivi, con SI > 3 in condizioni basali e > 5 dopo stimolo. La concentrazione ematica di aldosterone va sempre valutata contemporaneamente a quella di cortisolo, in quanto consente di evitare errori determinati dalla diluizione del sangue refluo surrenalico, nel caso in cui un catetere non sia posizionato perfettamente all'interno della vena surrenalica (5).

L'**indice di lateralizzazione (LI)** permette, invece, di individuare il surrene responsabile dell'ipersecrezione di aldosterone e viene calcolato facendo il rapporto tra i livelli di aldosterone/cortisolo in una vena surrenalica e quelli aldosterone/cortisolo nella vena surrenalica contro-laterale. Anche per LI non vi è omogeneità di interpretazione dei risultati, con valori considerati diagnostici > 2.5 ma anche > 5. Monticone *et al.* suggeriscono di utilizzare LI > 4 come diagnostico di patologia unilaterale e considerare i valori tra 3 e 4 come indeterminati. Valori < 2 indicherebbero una secrezione bilaterale (6).

Recentemente è stata proposta la determinazione delle metanefrine come strumento per determinare selettività e lateralizzazione durante l'AVS.

#### Limiti dell'AVS

- Procedura costosa, invasiva, operatore-dipendente che necessita di personale esperto (difficile soprattutto l'incannulamento della vena surrenalica destra, spesso piccola, a immissione diretta nella cava inferiore piuttosto che nella vena renale).
- Esame eseguibile solo in pochi centri con diagnostica di 3° livello.
- Procedura e interpretazione dei risultati non ben standardizzate.
- Può avere complicanze, anche se sono < 2.5% in centri di riferimento.

La percentuale di successo varia nelle diverse casistiche (dal 75 al 96%) e molti studi hanno dimostrato che il successo dell'esame dipende dall'esperienza del radiologo nell'eseguire la procedura e dal numero di AVS eseguiti dallo stesso operatore. Una maggiore accuratezza dell'esame deriva poi dalla possibilità di eseguire intra-procedura il dosaggio rapido del cortisolo, per verificare un'eventuale incannulamento inadeguato, con possibilità di ripetere il solo campionamento, anziché l'intera procedura (6).

#### 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. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* [2009, 151: 329-37](#).
3. Umakoshi H, Ogasawara T, Takeda Y, et al. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol* [2018, 88: 645-51](#).
4. 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](#).
5. Puglisi S, Pia A. Cateterismo selettivo delle vene surrenaliche. [Endowiki](#).
6. Monticone S, Viola A, Rosato D, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 296-303](#).
7. Puglisi S, Pia A. Iperaldosteronismi primari. [Endowiki](#).