

## AVS vs TC PER DECIDERE IL TRATTAMENTO NELL'IPERALDOSTERONISMO: STUDIO RANDOMIZZATO BASATO SUL RISULTATO

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### Introduzione

L'iperaldosteronismo primario (PA), principale causa di ipertensione arteriosa secondaria, ha una **prevalenza** del 5-10% tra la popolazione ipertesa generale e del 20% tra gli ipertesi resistenti. In oltre il 90% dei casi PA è dovuto a iperplasia surrenalica bilaterale o adenoma aldosterone-secerne, mentre di più raro riscontro sono iperplasia unilaterale, carcinoma surrenalico secernente o forme familiari.

Nel 2016 le nuove linee guida dell'*Endocrine Society* (1) hanno ampliato le categorie di pazienti da sottoporre a *screening* per PA (tabella).

Pazienti ipertesi da sottoporre a <i>screening</i> per PA	
Caratteristiche dell'ipertensione	Sostenuta (> 150/100 mmHg in ciascuna delle 3 misurazioni previste in giorni differenti) Controllata con almeno 4 farmaci Resistente
Ipertensione associata a	Ipokaliemia Incidentaloma surrenalico Sindrome delle apnee notturne
Familiarità	Ipertensione a esordio giovanile e/o <i>ictus</i> precoce Familiari di primo grado affetti da PA

In merito alla diagnostica differenziale dei sottotipi di PA, le linee guida raccomandano che tutti i pazienti siano sottoposti a TC dei surreni a strato sottile con mezzo di contrasto, per escludere il carcinoma surrenalico (1). La TC ha però dei limiti, poiché non è sufficientemente sensibile per diagnosticare microadenomi aldosterone-secerne (diametro < 1 cm) e non è in grado di distinguere tra adenoma funzionante e non.

**Nei pazienti candidabili all'intervento chirurgico**, le linee guida raccomandano l'esecuzione del **cateterismo venoso surrenalico** (AVS), da parte di un radiologo esperto, per distinguere le forme di PA unilaterali da quelle bilaterali. Un'**eccezione** è rappresentata da pazienti < 35 anni, con associate ipokaliemia spontanea, marcata secrezione di aldosterone e lesione unilaterale con caratteristiche di adenoma alla TC: questi potrebbero essere operati direttamente evitando il cateterismo (1).

Revisioni sistematiche che hanno confrontato AVS e TC 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'AVS è però una manovra invasiva, costosa, poco standardizzata, che richiede un radiologo interventista esperto (3,4).

Gli autori di questo articolo (5) hanno voluto invece confrontare l'*outcome* di pazienti affetti da PA trattati rispettivamente sulla base della sola TC o del solo AVS, per valutare quale sia il test migliore nella diagnostica differenziale di PA.

### Metodi

Studio controllato multicentrico su **200 pazienti con PA**, reclutati dal 2010 al 2013, **randomizzati per essere trattati, sulla base della sola TC o AVS:**

- in caso di adenoma unilaterale, con surrenectomia;
- in caso di iperplasia bilaterale, con antagonisti mineralcorticoidi (spironolattone o eplerenone).

**Criteri di inclusione:** età > 18 anni, ipertensione trattata con  $\geq 3$  farmaci a dosaggio adeguato o ipertensione associata a ipokaliemia spontanea o iatrogena. PA confermato con test al carico salino (orale o ev).

**Criteri di esclusione:** gravidanza, sospetto di carcinoma surrenalico, comorbilità severe, terapia interferente, sospetto di *glucocorticoid-remediable* PA.

I due gruppi randomizzati non differivano significativamente per età, sesso, valori pressori, intensità di trattamento anti-ipertensivo. Il 68% dei soggetti in entrambi i gruppi era ipokaliemico alla diagnosi.



L'AVS è stato eseguito in corso di infusione con ACTH, utilizzando questi **cut-off** (3):

- indice di selettività  $\geq 3$  (misura dell'adeguatezza dell'incannulamento delle vene surrenaliche);
- indice di lateralizzazione  $\geq 4$  (misura della lateralizzazione della produzione di aldosterone, per distinguere forme uni o bilaterali);
- indice di soppressione controlaterale  $\leq 1$ .

I pazienti sottoposti ad AVS avevano comunque eseguito una TC precedente per valutare l'anatomia dei vasi surrenalici.

Il *follow-up* a 1 anno è stato completato in 184 pazienti:

- 92 del gruppo trattato sulla base del risultato TC (in 46 surrenectomia, in 46 terapia farmacologica);
- 92 del gruppo trattato sulla base del risultato AVS (in 46 surrenectomia, in 46 terapia farmacologica).

**Endpoint primario:** dopo 1 anno di *follow-up*, intensità del trattamento anti-ipertensivo per ottenere valori pressori a *target*, intesi come  $< 135/85$  mmHg *daytime* all'Holter pressorio.

**Endpoint secondari:** qualità della vita (QOL, valutata con questionario RAND-36), rapporto costo/efficacia, esiti biochimici nei soggetti sottoposti a surrenectomia (che hanno ripetuto test da carico salino), eventi avversi.

### Risultati

Tra i due gruppi, rispettivamente trattati sulla base della TC o dell'AVS, **non sono state osservate differenze significative per l'endpoint primario e nemmeno per quanto riguarda la QOL e gli eventi avversi:**

- *target* pressorio raggiunto nel 42% dei trattati sulla base dei risultati TC vs il 45% dei trattati sulla base dei risultati AVS ( $p = 0.82$ );
- tra i sottoposti a surrenectomia, guariti dal punto di vista biochimico l'80% tra quelli trattati sulla base dei risultati TC vs l'89% dei trattati sulla base dei risultati AVS ( $p = 0.25$ ).

È stata osservata una piccola differenza non significativa dei *quality-adjusted life-years* a favore del gruppo AVS, ma a discapito di un incremento del costo per paziente. Inoltre, nel gruppo AVS gli autori hanno osservato circa un 50% di discordanza tra le conclusioni derivate da TC e AVS.

### Interpretazione risultati e commenti

Sulla base dei risultati di questo studio, gli autori sostengono che, considerando i benefici clinici e l'intensità del trattamento anti-ipertensivo a un anno di *follow-up*, **non vi sono differenze significative sul trattamento del PA basato sulla TC o sull'AVS** e suggeriscono che nessuna delle due metodiche possa essere considerata come *gold-standard* per identificare l'adenoma aldosterone-secrente.

Questa interpretazione, tuttavia, non è in accordo con le indicazioni delle correnti linee guida, che raccomandano di effettuare la TC in tutti i pazienti con diagnosi di PA e, in quelli candidabili all'intervento, anche l'esecuzione di AVS (a eccezione di alcuni casi citati sopra) (1).

### Bibliografia

1. Funder JW, 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. Monticone S, Mulatero P, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. Lancet Diabetes Endocrinol [2015, 3: 296-303](#).
3. Tabaro I, Reimondo G. Il cateterismo surrenalico nell'iperaldosteronismo primario. AME Flash [23/2015](#).
4. Monticone S, Tetti M, Veglio F, Mulatero P. L'iperaldosteronismo primitivo: dalla genetica alla terapia. L'endocrinologo [2016, 17: 90-6](#).
5. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJ, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. Lancet Diabetes Endocrinol [2016, 4: 739-46](#).