

## TEST AL CAPTOPRIL COMBINATO A CARICO SALINO MIGLIORA L'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA NELL'IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

### Premessa

La **diagnosi** di iperaldosteronismo primario (PA) prevede **tre fasi** (1):

1. **screening**: determinazione del rapporto aldosterone/renina (ARR);
2. **conferma**: un test a scelta tra test di soppressione con fludrocortisone (FST), test da carico salino (SIT) e test al captopril (CCT);
3. **identificazione del sottotipo**: valutazione radiologica tramite TC ed eventuale cateterismo selettivo delle vene surrenaliche.

Nella pratica clinica il **test di conferma più utilizzato è il SIT per via endovenosa**. Secondo le linee guida (LG) dell'*Endocrine Society* (2), al termine delle 4 ore in cui viene somministrata soluzione salina 0.9%, **la diagnosi è:**

- **esclusa** se la concentrazione di **aldosterone plasmatico** (PAC), è **< 5 ng/dL** (< 140 nmol/L);
- **molto probabile** con valori di PAC **> 10 ng/dL** (> 277 nmol/L);
- **né confermata né esclusa** se i valori di PAC sono compresi **tra 5 e 10 ng/dL**, il che pone al clinico importanti dubbi diagnostici.

### Metodologia dello studio

Per valutare se la combinazione del SIT con un altro test, in particolare il CCT, possa migliorare l'accuratezza diagnostica, è stato recentemente condotto uno studio monocentrico (3) in pazienti con sospetto PA.

Il **razionale** dell'uso combinato dei due test risiede nel loro diverso meccanismo di azione: il SIT sopprime la produzione di aldosterone tramite i meccanismi regolatori conseguenti al carico salino e all'espansione della volemia, mentre la somministrazione di captopril nel CCT inibisce direttamente l'enzima di conversione dell'angiotensina, riducendo la produzione di aldosterone.

### Criteri di inclusione:

- ipertensione con alto rischio di PA sulla base dei criteri stabiliti dalle LG *dell'Endocrine Society* (2);
- valutazione ARR eseguita dopo opportuna sospensione dei farmaci interferenti;
- accettazione del paziente di eseguire tutti i 3 test di conferma (SIT, CCT, FST).

Sono stati invece **esclusi** i pazienti con ipertensione secondaria da altra causa o con comorbilità quali tumori maligni e gravi patologie cardio-vascolari (classe NYHA 3-4).

Sono stati così **selezionati 280 pazienti**, che sulla base dei risultati del FST (considerato lo *standard* di riferimento per la diagnosi di PA) sono stati distinti in due gruppi: 161 affetti da PA e 119 da ipertensione essenziale (EH).

### Risultati e conclusioni

Utilizzando il **SIT** con i *cut-off* sovra-riportati stabiliti dalle LG (2), la diagnosi di PA era:

- esclusa in 88 pazienti, 7 PA e 81 EH (in base all'FST);
- molto probabile in 127, 124 PA e 3 EH;
- indeterminata in 65, 30 PA e 35 EH.

Nei 65 pazienti con **risultato indeterminato veniva effettuato anche CCT**, e usando come *cut-off* il valore di PAC > 11 ng/dL (definito dagli autori come ottimale), la diagnosi di PA veniva:

- esclusa in 35 pazienti, 8 PA e 27 EH (sulla base dell'FST);
- considerata altamente probabile in 30, 22 PA e 8 EH.

Quindi, nei 65 pazienti con risultato indeterminato al SIT, l'aggiunta di CCT permetteva di diagnosticare "correttamente" (cioè in accordo con FST) EH in 27 pazienti (con 8 falsi negativi) e PA in 22 (con 8 falsi positivi). Utilizzando invece per il SIT la soglia di PAC > 8 ng/dL (definita dagli autori come *cut-off* ottimale), il numero di pazienti che "realmente" (cioè in accordo con FST) avevano PA era 134 (veri positivi), mentre i falsi negativi erano 27. Aggiungendo il CCT (usando come *cut-off* PAC > 11 ng/dL), i veri positivi aumentavano da 134 a 147 e i falsi negativi si riducevano da 27 a 14 (13 pazienti in più "correttamente" diagnosticati).



Il **miglioramento dell'accuratezza diagnostica** veniva confermato anche utilizzando il parametro dell'area sotto la curva ROC, che era maggiore **con l'aggiunta del CCT rispetto al solo SIT**: 0.91 (0.87-0.94) vs. 0.87 (0.83-0.91) ( $P = 0.041$ ). La differenza, in particolare, risultava statisticamente significativa **in termini di sensibilità** [0.91 (0.86-0.95) vs. 0.83 (0.76-0.89),  $P = 0.028$ ], mentre la specificità era simile [0.92 (0.85-0.96) vs. 0.91 (0.84-0.95),  $P = 0.724$ ]. Inoltre, considerando l'area sotto la curva ROC solo nei 65 pazienti inizialmente risultati indeterminati, il PAC post-SIT aveva scarsa accuratezza diagnostica [ $AUC_{SIT} = 0.58$  (0.45-0.70),  $P = 0.264$  per diagnosi di PA], mentre combinando il CCT e usando il PAC post-CCT questa aumentava significativamente [ $AUC_{combinata} = 0.79$  (0.67-0.88),  $P < 0.001$  per diagnosi di PA;  $P = 0.007$  rispetto a  $AUC_{SIT}$ ].

Venivano infine forniti alcuni dati sull'**esito post-chirurgico**: 77 pazienti classificati come PA unilaterale avevano una completa remissione biochimica. Tutti questi pazienti avevano avuto un FST positivo ( $> 8$  ng/dL), mentre 4 tra loro avevano mostrato dopo SIT un risultato indeterminato (PAC 6.92, 5.21, 6.41 e 8.56 ng/dL), di cui 3 erano stati classificati come ad alta probabilità di avere PA dopo CCT (PAC 21.20, 7.96, 15.5 e 16.24 ng/dL, *cut-off* 11 ng/dL).

**L'aggiunta di CCT a SIT permetterebbe, quindi, a un numero maggiore di pazienti di escludere la diagnosi o di essere considerati con alta probabilità affetti da PA.**

### Commento

Lo studio è interessante, poiché, oltre a essere il primo a valutare l'accuratezza diagnostica della combinazione tra CCT e SIT, ha il merito di aver confrontato i risultati di 3 test di conferma in maniera sequenziale, in un campione piuttosto ampio.

Tuttavia, ci sono alcuni importanti **limiti** che vanno evidenziati.

- Innanzitutto, lo studio utilizza come riferimento il FST, che non può essere considerato il *gold standard* e per il quale non ci sono sufficienti studi che ne dimostrino in modo definitivo l'accuratezza diagnostica (2).
- Poiché non tutti i pazienti avevano subito l'intervento di surrenectomia dopo la diagnosi di PA, non per tutti era disponibile una diagnosi verificata con assoluta certezza.
- Da notare poi che il SIT veniva effettuato su pazienti sdraiati, mentre ci sono dati di letteratura che riportano una maggiore sensibilità se effettuato in posizione seduta (4).
- Si tratta inoltre di uno studio monocentrico condotto su una popolazione cinese piuttosto omogenea e pertanto sarebbe necessario, affinché i risultati ottenuti possano considerarsi di valenza universale, uno studio multicentrico su popolazione più ampia e stratificata.
- Infine, va ricordato che ci sono pazienti che possono saltare completamente la fase di conferma: se il paziente ha ipopotassiemia spontanea, bassi valori di renina plasmatica e PAC  $> 20$  ng/dL non deve effettuare nessuno dei test di conferma (2).

**In conclusione, laddove ci siano dei dubbi diagnostici, lo studio apre alla possibilità di utilizzare in combinazione diversi test di conferma (SIT e CCT), poiché questo sembra migliorare l'accuratezza diagnostica per PA.** Tuttavia, servono ulteriori conferme prima di utilizzare questo approccio nella pratica clinica.

### Bibliografia

1. Puglisi S, Pia A. Iperaldosteronismi primari: clinica e diagnostica generale. [Endowiki](#).
2. 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](#).
3. Lin C, et al. A combination of captopril challenge test after saline infusion test improves diagnostic accuracy for primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2020, 92: 131-17](#).
4. Stowasser M, et al. Comparison of seated with recumbent saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 4113-24](#).