

IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO: TEST POSTURALE PER LA DIAGNOSI DI SOTTOTIPO

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Background

L'iperaldosteronismo primitivo (PA) è la forma più comune di ipertensione endocrina (1). La diagnosi differenziale tra forme unilaterali (più frequentemente rappresentate dall'adenoma secernente aldosterone, APA) e bilaterali (determinate solitamente dall'iperplasia micro-nodulare bilaterale, BAH) è fondamentale per la scelta terapeutica: PA unilaterale può essere potenzialmente curato con l'intervento chirurgico, mentre i pazienti con BAH richiedono un trattamento *life-long* con antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (2). Il cateterismo delle vene surrenaliche (AVS) attualmente rappresenta il *gold standard* per la diagnosi differenziale tra APA e BAH. Tuttavia, è un esame invasivo, costoso, dipendente dall'esperienza dell'operatore, fonte di esposizione a radiazioni e non sempre disponibile (3).

Test di stimolazione posturale

Il test di stimolazione posturale (PST) è stato proposto per la prima volta negli anni '70 per la differenziazione dei sottotipi di PA (4).

Il **razionale** per il suo utilizzo è che i pazienti con BAH sembrano mostrare un aumento dell'aldosterone a causa di una maggiore sensibilità alle variazioni dell'angiotensina II indotte dall'ortostatismo, diversamente dai pazienti con APA, che in alcuni casi presenterebbero una riduzione dell'aldosterone.

Modalità di esecuzione. Il PST deve essere effettuato dopo sospensione della terapia anti-ipertensiva o utilizzando farmaci con limitata interferenza sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (antagonisti del recettore α_1 o calcio-antagonisti), con un primo prelievo di sangue al mattino (tra le 8.00 e le 9.00) e un secondo prelievo dopo 4 ore in posizione eretta, valutando nei due momenti i livelli di aldosterone, renina e cortisolo. Il dosaggio di quest'ultimo è giustificato dal fatto che il test utilizza, oltre alla stimolazione posturale, anche lo stimolo indotto sull'aldosterone da parte dell'ACTH, responsabile di valore più alto al mattino e successiva riduzione. Pertanto, il PST si dovrebbe considerare valido se si verifica anche una riduzione del cortisolo.

Interpretazione: in passato un aumento di aldosterone > 30% era definito come indicativo di BAH e una riduzione > 30% suggestiva di APA, ma con tali soglie l'accuratezza diagnostica era scarsa (5).

Lo studio

Uno studio monocentrico **retrospettivo di coorte** (6) ha recentemente rivalutato l'utilità diagnostica del PST nella diagnosi differenziale del PA, analizzando **106 PST** eseguiti tra il 2008 e il 2020. La diagnosi di PA era stata effettuata secondo le linee guida dell'*Endocrine Society* (2), mediante l'utilizzo di test di infusione salina, AVS, *imaging* pre-operatorio, e sulla base dell'esito dopo il trattamento medico o chirurgico. Tra 106 pazienti con diagnosi confermata di PA, 55 presentavano forme unilaterali, 29 bilaterali, mentre l'AVS non era dirimente oppure veniva rifiutato dai pazienti in 22 casi.

Questi i principali risultati:

- effettuando il PST, la concentrazione plasmatica di aldosterone dopo 4 ore in ortostatismo non differiva significativamente rispetto alla posizione supina per i pazienti con PA unilaterale, mentre mostrava un significativo aumento nei pazienti con BAH;
- utilizzando la soglia del 30% per la riduzione dell'aldosterone dopo 4 ore in posizione eretta, il PST mostrava una specificità del 100% e una sensibilità del 34.5% per la diagnosi di PA unilaterale;
- l'analisi ROC rivelava che una riduzione di aldosterone > 28% forniva ancora una specificità del 100% con leggero miglioramento della sensibilità al 36.4% (area sotto la curva —AUC = 0.72, IC 95% 0.62-0.83, p = 0.001);
- considerando solo 53 pazienti con test validi (caduta di cortisolo > 10% dopo 4 ore), la sensibilità del PST saliva al 51.4%, con specificità sempre del 100% (AUC = 0.77, IC 95% 0.65-0.90, p = 0.001).



Conclusioni

I principali **limiti** di questo studio sono da attribuire alla sua natura retrospettiva, con una lunga durata (12 anni) in cui inevitabilmente si verificano cambiamenti nella procedura AVS e nell'esperienza acquisita dagli operatori. Gli stessi autori riportano che negli anni è anche cambiata nel loro centro la metodica per il dosaggio dell'aldosterone, anche se la valutazione della variazione percentuale dovrebbe essere meno inficiata da tali cambiamenti. Inoltre, non in tutti i pazienti si è ottenuta una diagnosi certa di lateralità e la casistica selezionata è risultata sbilanciata a favore delle forme unilaterali.

Tenendo conto di questi *bias* e del riscontro di alta specificità ma bassa sensibilità del PST per la diagnosi delle forme unilaterali, si può concludere che **il PST non può sostituire completamente l'AVS**. Tuttavia, considerando che si tratta di un test semplice, economico e poco invasivo, laddove l'accesso all'AVS sia limitato o il paziente lo rifiuti, **potrebbe essere di ausilio per la diagnosi eziologica** di PA.

Le linee guida attuali suggeriscono di eseguire la surrenectomia in pazienti affetti da PA con età < 35 anni, ipokaliemia ed evidenza di adenoma surrenalico all'*imaging*, senza effettuare l'AVS, vista l'elevata probabilità di malattia unilaterale (2). L'utilizzo del PST potrebbe essere di supporto nei restanti casi, che pur non presentando tutti i criteri, hanno elevata probabilità di APA.

Sono quindi auspicabili ulteriori studi per confermare questi dati, che potrebbero in futuro modificare l'approccio clinico al paziente con PA.

Bibliografia

1. Funder JW. Primary aldosteronism. Mutations, mechanisms, prevalence, and public health. *Hypertension* [2019, 74: 458-66](#).
2. 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](#).
3. Deinum J, Prejbisz A, Lenders JWM, van der Wilt GJ. Adrenal vein sampling is the preferred method to select patients with primary aldosteronism for adrenalectomy. Con side of the argument. *Hypertension* [2018, 71: 10-4](#).
4. Ganguly A, Melada GA, Luetscher JA, Dowdy AJ. Control of plasma aldosterone in primary aldosteronism: distinction between adenoma and hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* [1973, 37: 765-75](#).
5. Lau JHG, Sze WCC, Reznick RH, et al. A prospective evaluation of postural stimulation testing, computed tomography and adrenal vein sampling in the differential diagnosis of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2012, 76: 182-8](#).
6. Fuss TC, Brohm K, Fassnacht M, et al. Reassessment of postural stimulation testing as a simple tool to identify a subgroup of patients with unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* [2022, 107: e865-73](#).