



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE,  
CLINICHE E SPERIMENTALI

Indirizzo: Metodologia Clinica e Scienze Endocriologiche  
Ciclo: XXIV

### **Tesi di Dottorato**

**Ruolo del cateterismo delle vene surrenaliche nell'iperaldosteronismo primitivo. Impatto di differenti criteri diagnostici nella diagnosi di sottotipo.**

**Direttore della Scuola :** Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.mo Prof. Roberto Vettor

**Supervisore :**Ch.mo Prof. Franco Mantero

**Dottoranda:** Dott.ssa Cicala Maria Verena

Anno Accademico 2010/2011

## **ABSTRACT**

In patients with primary aldosteronism (PA), adrenal vein sampling (AVS) is considered the gold standard to distinguish between unilateral and bilateral autonomous production of aldosterone, while diagnostic imaging tests by CT scan or MRI are useful but often inconclusive for the diagnosis of PA. To date agreement is lacking on the best criteria indicating successful cannulation and lateralization.

The aim of the study was to evaluate the impact of different diagnostic criteria for the successful cannulation and lateralization on subtype diagnosis and to compare the difference of the findings between adrenal CT scan and AVS.

Sixty-six patients with confirmed PA underwent AVS. The different diagnosis of PA subtype reached using AVS data assessed by more permissive (type 1) and strict (type 2) criteria were compared. All patients performed CT scan before AVS and imaging results were compared with results of AVSs (using both criteria).

Using Type 1 criteria AVSs were successful in 86,3% of patients, while they were successful in only 66,6% using type 2 criteria. Type 1 criteria also led to a higher rate of diagnosis of unilateral PA (80,7% of successful procedures) than type 2 (75% of successful procedures). There was considerable disparity in the diagnosis reached using the 2 different criteria, with a concordance in only 50% of patients. In conclusion more permissive criteria for successful cannulation and lateralization on AVS can lead to incorrect diagnosis and accordingly to inappropriate treatment options.

In the selected group of patients with successful AVS, CT findings correlated with AVSs findings and correctly identified unilateral or bilateral disease in 57,9% of patients using type 1 criteria and in 47,7% using type 2 criteria. Final diagnosis was based on histological results in 29 patients (43,9 %) which underwent adrenalectomy based on AVSs findings. On the basis of CT findings alone 17,5% of patients from the first group and 31,8% of patients of the second group probably would have been incorrectly bypassed as candidates for adrenalectomy. CT scanning lacks sensitivity and specificity and should, therefore, be followed by AVS, which is the only reliable means of differentiating unilateral from bilateral PA and lateralizing APAs preoperatively. However, there are still controversies to be solved by large prospective studies on the criteria to adopt for defining the most appropriate cut off for both correct cannulation and lateralization.

## RIASSUNTO

Il Cateterismo venoso surrenalico (AVS) è considerato ad oggi il gold standard per distinguere tra una ipersecrezione aldosteronica unilaterale o bilaterale in pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo (PA); mentre procedure di imaging, quali TAC o RMN pur essendo molto utili spesso risultano inconclusive per la diagnosi. Tuttavia manca ancora un accordo su quale criterio diagnostico usare per identificare un corretto incanalamento ed una corretta lateralizzazione al AVS.

Scopo principale del presente studio è di valutare l'impatto di differenti criteri utilizzati per definire il successo di incanalazione e la lateralizzazione nella diagnosi di sottotipo e di analizzare il ruolo del cateterismo delle vene surrenaliche nella diagnosi e nella conseguente scelta di trattamento di iperaldosteronismo primitivo, comparando risultati di imaging ottenuti tramite TAC surrenalica con l'esito dei cateterismi venosi surrenalici.

66 pazienti con diagnosi di PA sono stati sottoposti ad AVS. I risultati ottenuti sono stati interpretati usando due criteri per l'identificazione di incanalamento e di lateralizzazione diversi, uno più permissivo (Tipo 1) e l'altro più restrittivo (Tipo 2). Tutti i pazienti hanno eseguito una TAC surrenalica prima del AVS e le immagini sono state confrontate con i risultati ottenuti al cateterismo (usando entrambi criteri).

Usando il criterio tipo 1 il cateterismo è stato eseguito con successo nel 86,3% dei pazienti, mentre ha avuto successo solamente nel 66,6% dei casi usando il criterio di interpretazione tipo 2. Il criterio tipo 1 ha portato ad identificare un numero maggiore di APA (80,7% delle procedure eseguite con successo) rispetto al criterio tipo 2 (75% delle procedure eseguite con successo). Una diagnosi concorde usando i due criteri si è ottenuta solamente nel 50% dei pazienti. In conclusione criteri più permissivi per valutare il successo di incanalamento e la lateralizzazione al AVS possono portare a diagnosi incorrette e conseguentemente a scelte terapeutiche inappropriate.

Nel gruppo di pazienti in cui il cateterismo è stato eseguito con successo, la TAC correlava con i risultati del AVS identificando correttamente lesione uni- o bilaterali nel 57,9% dei casi usando il criterio di tipo 1, e nel 47,7% dei casi usando il criterio tipo 2. La diagnosi finale è basata sull'analisi isto-patologica in 29 pazienti (43,9%) sottoposti a surrenectomia monolaterale. Sulla base della sola immagine TAC il 17,5% dei pazienti del primo gruppo e il 31,8% del secondo gruppo sarebbe stato sottoposto erroneamente a surrenectomia. La TAC presenta minore sensibilità e specificità e dovrebbe precedere un AVS, che rappresenta il metodo più idoneo nell'identificare un PA unilaterale o bilaterale. Tuttavia permangono tutt'ora delle controversie che dovrebbero essere risolte da studi prospettici a largo spettro per definire i cut-off più appropriate per identificare un corretto incanalamento e corretta lateralizzazione.

## INDICE GENERALE

<b>Introduzione</b>	
Definizione e Prevalenza	4
Cause di Iperaldosteronismo Primitivo	5
Adenoma unilaterale aldosterone-secrente (APA)	5
Iperplasia bilaterale Idiopatica (IHA)	6
Carcinoma surrenalico aldosterone-secrente (APAC)	6
Iperaldosteronismo Primitivo familiare (FH)	6
Clinica dell'Iperaldosteronismo Primitivo	8
Diagnosi dell'Iperaldosteronismo Primitivo	9
Test di Screening	9
Test di Conferma	13
Diagnosi di Sottotipo	14
Terapia dell'Iperaldosteronismo Primitivo	18
Terapia chirurgica per APA ed iperplasia surrenalica unilaterale	18
Trattamento farmacologico	18
<b>Obiettivi dello studio</b>	21
<b>Metodi</b>	21
<b>Risultati</b>	23
Caratteristiche cliniche ed endocrine	23
TAC surrenalica	23
Cateterismo delle vene surrenaliche	24
Confronto tra immagini TAC e risultati del AVS	25
Diagnosi finale e follow-up	27
<b>Discussione</b>	30
<b>Conclusione</b>	34
<b>Riferimenti bibliografici</b>	35

## DEFINIZIONE E PREVALENZA

L'Iperaldosteronismo primitivo (PA) è considerato la più comune causa d'ipertensione secondaria e fu descritta per la prima volta da Jerome Conn nel 1955.<sup>1</sup> Questa patologia è caratterizzata da eccessiva produzione di aldosterone da parte delle zone glomerulosa della corticale del surrene, iperproduzione inappropriata e almeno parzialmente autonoma e non sottoposta al controllo del sistema renina-angiotensina, associata a iporeninemia e ipokaliemia. Un'inappropriata secrezione di aldosterone determina riassorbimento di sodio a spese di escrezione di potassio ed idrogenioni determinando una secondaria ritenzione di acqua ed espansione di volume extracellulare. Causa oltre alla sintomatologia classica caratterizzata da ipertensione arteriosa ed ipokaliemia anche danni cardiovascolari e renali.

Già nel 1964 Conn J suggeriva l'Iperaldosteronismo primitivo come causa comune d'ipertensione arteriosa, ma non trovò all'epoca forte sostegno tra i suoi colleghi e per molti anni PA fu ritenuto una patologia molto rara e considerata solamente se il paziente che presentava ipertensione associata a ipokaliemia.<sup>2</sup> Tuttavia è ora riconosciuto che molti pazienti affetti da Iperaldosteronismo possono anche non presentare la caratteristica ipopotassiemia.<sup>3</sup> Infatti, si è riconosciuta un'elevata prevalenza di tale patologia tra la popolazione ipertesa con percentuali che variano tra il 5-10%.<sup>4,5,6</sup> dopo l'introduzione del rapporto tra la concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC) e dell'attività reninica plasmatica (PRA) come metodo di screening per l'Iperaldosteronismo primitivo.

La prevalenza di Iperaldosteronismo primitivo aumenta con l'aumentare della severità dell'ipertensione. Infatti, in una popolazione con ipertensione arteriosa di stadio 1 (classificata secondo i criteri del "Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC) che prevede tre differenti stadi: Stadio 1: SBP 140-159 mmHg, DBP 90-99 mmHg; Stadio 2: SBP 160-179 mmHg, DBP 100-109 mmHg, Stadio 3: SBP >180 mmHg, DBP >110 mmHg)<sup>5</sup> la prevalenza di Iperaldosteronismo primitivo è stimata attorno al 2%, nello stadio 2 è attorno al 8%, mentre nello stadio 3 si stima una prevalenza di Iperaldosteronismo primitivo di circa il 13%.

Nei pazienti ipertesi con ipertensione arteriosa resistente, definita da valori di SBP >140 mmHg e DBP >90 mmHg, nonostante un trattamento con almeno tre farmaci antiipertensivi varia dal 17-23%.<sup>7</sup> Nei pazienti con incidentaloma surrenalico (definito come massa surrenalica identificata incidentalmente durante esame d'imaging eseguito per ragioni non surrenaliche) la prevalenza di Iperaldosteronismo primitivo è stimata attorno al 2% con un range che varia dall'1.1% al 10%.

Mantero e collaboratori<sup>8</sup> in uno studio retrospettivo su 1004 pazienti con incidentaloma surrenalico, identificò la presenza di adenoma aldosterone-secerne in 1,6% dei pazienti.

## CAUSE DI IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO

Le cause più comuni di Iperaldosteronismo primitivo sono un unico piccolo adenoma surrenalico aldosterone-secerne (APA) o l'iperplasia surrenalica bilaterale idiopatica (IHA).

Altre forme più rare causanti l'PA includono (Tabella 1):

- iperplasia surrenalica unilaterale
- adenomi aldosterone-secernti atipici (bilaterali o multipli)
- carcinoma surrenalico aldosterone-secerne
- Iperaldosteronismo primitivo familiare (Tipo I e Tipo II)
- tumori ovarici produttori aldosterone
- adenomi o carcinomi ectopici secernenti aldosterone.

	<b>FREQUENZA</b>
<b>Adenoma unilaterale aldosterone-secerne (APA)</b>	35%
<b>Iperplasia surrenalica bilaterale idiopatica (IHA)</b>	60%
<b>Iperplasia surrenalica unilaterale</b>	2%
<b>Carcinoma surrenalico aldosterone-secerne</b>	<1%
<b>Iperaldosteronismo primitivo familiare (FH)</b>	
- <b>FH Tipo I (Iperaldosteronismo sopprimibile con glucocorticoidi (GRA))</b>	<1%
- <b>FH Tipo II (APA o IHA)</b>	<2%
<b>Adenomi o carcinomi ectopici secernenti aldosterone</b>	<0.1%

**Tabella 1: Cause di Iperaldosteronismo primitivo e rispettive frequenze.**

### *Adenoma unilaterale aldosterone-secerne (APA)*

Tra le causa più comune di PA vi è sicuramente l'adenoma unilaterale aldosterone-secerne con una frequenza del 35%. Insorgono per lo più tra la 3° e 6° decade di vita e sembrano essere più frequenti nel sesso femminile. Nella maggior parte dei casi si tratta di adenomi piccoli, unilaterali non responsivi ad ACTH e/o angiotensina II. Sono adenomi benigni che anatomicamente appaiono

di colore giallo per l'elevato contenuto di colesterolo. Alla TAC si visualizzano ipointensi con basso valore di UH.

### ***Iperplasia surrenalica bilaterale idiopatica (IHA)***

Una delle cause più frequenti di PA è l'iperplasia surrenalica idiopatica (IHA) con una incidenza del 60% dei casi di Iperaldosteronismo primitivo. L'iperplasia è bilaterale nella maggior parte delle volte e può essere associata ad iperplasia micro- o macronodulare. Non vi sono differenze di prevalenza tra il sesso maschile e femminile. La fisiopatologia di tale sindrome non è nota anche se la secrezione di aldosterone è molto sensibile all'angiotensina II piuttosto che all'ACTH.

### ***Carcinoma surrenalico aldosterone-secerne (APAC)***

I carcinomi surrenalici sono molto rari con un'incidenza che varia dal 0.5-2% per milione per anno e l'incidenza di carcinoma surrenalico aldosterone-secerne è ancora meno frequente (>1%), anche se probabilmente tale prevalenza è sottostimata. Presentano un'incidenza maggiore nella 4° decade di vita e sono più frequenti nei soggetti femminili. Carcinomi surrenalici causanti ipertensione arteriosa con una esclusiva ipersecrezione di aldosterone sono molto rari e spesso vi è una concomitante secrezione di steroidi, come glucocorticoidi, estrogeni, androgeni che causano sindrome di Cushing, virilizzazione o femminilizzazione. La sintomatologia clinica di APAC è molto variabile anche se è comune a tutti una prognosi infausta e sopravvivenza media breve. APAC si presentano nella maggior parte dei casi come masse di dimensioni maggiori a 2 cm anche se sono stati riportati carcinomi surrenalici maligni di dimensioni inferiori ad un centimetro.<sup>9</sup>

### ***Iperaldosteronismo primitivo familiare (FH)***

La forma familiare di Iperaldosteronismo primitivo è molto rara. Si distinguono due tipi differenti:

#### **1. FH di Tipo I : Iperaldosteronismo sopprimibile con glucocorticoidi (GRA)**

Si tratta di una sindrome autosomica dominante responsabile di meno del 1% dei casi di Iperaldosteronismo primitivo. GRA si presenta in forma molto variabile con pazienti normotesi oppure pazienti che presentano Iperaldosteronismo sopprimibile con desametasone, insorgenza precoce di ipertensione arteriosa refrattaria, PRA soppressa. Nelle sindrome GRA viene descritta una elevata incidenza di eventi cardiovascolari, in particolare ictus. In bambini e giovani adulti con ipertensione arteriosa di grado severo ed una storia familiare positiva per insorgenza precoce di ipertensione arteriosa la probabilità di GRA è molto elevata.<sup>10</sup>

La base molecolare di tale patologia fu spiegata da Lifton et al <sup>11</sup> una volta identificati i geni responsabili dell'aldosterone-sintasi (CYP11B2) e dell'11-beta-idrossilasi responsabile della secrezione di cortisolo (CYP11B1). Entrambi i geni, che si trovano sul cromosoma 8q sono localizzati in posizioni adiacenti, condividono il 95% della loro sequenza. I pazienti con GRA presentano un gene chimerico, formato per crossing over diseguale durante meiosi, composta da una parte del gene CYP11B1, comprendente la regione regolatrice ACTH dipendente ed una parte del gene CYP11B2 comprendente la regione codificante dell'attività enzimatica deputata alla sintesi dell'aldosterone. Ne risulta pertanto un enzima con attività di aldosterone sintasi espresso nella zona fascicolata invece che nella glomerulosa e stimolabile dall'ACTH invece che dall'angiotensina II.

Test genetici con Southern Blot o long-PCR sono molto sensibili e specifici nell'identificare GRA e dovrebbero essere eseguite in pazienti con Iperaldosteronismo primitivo con familiarità di PA o eventi ischemici in età giovane ed in pazienti con insorgenza di ipertensione arteriosa in età pediatrica (<20 anni).<sup>12</sup>

## **2. FH di Tipo II**

L'iperaldosteronismo familiare di tipo II è una patologia a carattere autosomico dominante e geneticamente eterogenea. Al contrario di FH tipo I il tipo II non è sopprimibile con desametasone ed i test genetici per le mutazioni di GRA risultano negativi. Famiglie con FH tipo II possono presentare APA, IHA o entrambi e sono clinicamente non distinguibili da pazienti con Iperaldosteronismo primitivo non familiare.<sup>13</sup> L'FH tipo II è più frequente del tipo I tuttavia la prevalenza non è del tutto nota e viene ipotizzata attorno al 2% dei pazienti affetti da Iperaldosteronismo primitivo. La base molecolare non è nota anche se numerose analisi di linkage hanno evidenziato una associazione con la regione cromosomica 7p22.<sup>14</sup>



## CLINICA DELL' IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO

La diagnosi di Iperaldosteronismo primitivo viene abitualmente posta in pazienti di età tra la 3° e 6° decade di vita. L'ipertensione in pazienti affetta da PA è di grado medio-severo, raramente di tipo maligno e spesso è refrattaria ai comuni farmaci antiipertensivi. Pazienti affetti da PA causato da adenoma aldosterone-secerne presentano spesso valori pressori maggiori rispetto a quelli affetti da IHA.

Per molti anni l'ipopotassiemia è stata ritenuto il sintomo principale di Iperaldosteronismo primitivo, ma recenti studi hanno dimostrato che solo una percentuale minore di pazienti affetti da PA presentano anche ipopotassiemia (dal 9-37%).<sup>3</sup> L'ipertensione normokaliemica è la manifestazione più comune nell' Iperaldosteronismo primitivo e l'ipopotassiemia si manifesta solamente nei casi più gravi. Nel 50% dei pazienti con APA e nel 17% dei pazienti con Iperaldosteronismo idiopatico presentano concentrazioni plasmatiche di potassio < 3.5 mmol/L.<sup>15</sup> Infatti la presenza di ipopotassiemia ha sensibilità e specificità bassa e basso valore predittivo per la diagnosi di PA. Una manifestazione clinica molto rara è rappresentata da tetania associata ad una diminuzione del calcio ionizzato ed alcalosi ipokaliemica marcata. Poliuria e nicturia sono causati da difetto di concentrazione renale dovuta all'ipopotassiemia. La concentrazione plasmatica di sodio tende ad essere medio-alta o lievemente superiore ai limiti di norma per compensazione renale. La paralisi è un sintomo estremamente raro in pazienti di razza caucasica ma è descritto in modo frequente in pazienti di razza asiatica.<sup>16</sup>

Recenti studi hanno dimostrato che l'eccesso di aldosterone può determinare danno cardiaco e renale indipendentemente dalla pressione arteriosa, angiotensina II e il sistema renina-angiotensina. Milliez e collaboratori<sup>17</sup> ha documentato in un recente lavoro retrospettivo che in pazienti affetti da iperaldosteronismo vi è un incremento marcato di eventi cardiovascolari. Questo include un notevole incremento del rischio relativo (RR) di arresto cardiaco (RR 4.2, confidence interval (CI) 2.0–8.6), infarto miocardico (RR 6.5, CI 1.5–27.4) e fibrillazione atriale (RR 12.1, CI 3.2–45.2). In altri studi è stato dimostrato che l'iperaldosteronismo primitivo è associato ad una ipertrofia ventricolare sinistra più marcata rispetto a pazienti affetti da ipertensione essenziale, a disfunzione diastolica e alterazioni del riempimento ventricolare,<sup>18</sup> oltre ad allungamento dell'intervallo PQ all'ECG, aumento della parete vascolare di grossi vasi, fibrosi tissutale, aumentato deposito di collagene.<sup>19</sup>

L'effetto negativo dell'ipersecrezione aldosteronica sulle funzioni cardiache è evidente anche in pazienti affetti da GRA che manifestano un'ipertrofia ventricolare sinistra e ridotta funzione sistolica rispetto a ipertesi essenziali comparati per età e sesso.

L'evidenza clinica di un possibile ruolo dell'aldosterone nell'indurre disfunzione renale è minore rispetto a quanto emerso per il sistema cardiovascolare.<sup>20,21,22</sup> Studi condotti su pazienti affetti da nefropatia diabetica o insufficienza renale cronica hanno dimostrato un effetto benefico dei farmaci anti-aldosteronici sulla proteinuria<sup>23</sup>; mentre in altri studi è stata dimostrata la presenza di aumentata albuminuria e ridotta filtrazione glomerulare in pazienti con iperaldosteronismo primitivo.<sup>24</sup> Secchi e collaboratori dimostrò il miglioramento della funzionalità renale in pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo dopo rimozione dell'eccesso di aldosterone. La rapida regressione della disfunzione renale dopo trattamento dell'eccesso di aldosterone suggerisce che l'aumentata albuminuria e ridotta filtrazione glomerulare siano dovuti per lo più ad un difetto dinamico piuttosto che strutturale. Tuttavia vi è in alcuni pazienti la persistenza di albuminuria, anche dopo trattamento, probabilmente dovuta alla presenza di danno strutturale irreversibile dovuto per lo più all'ipertensione presente da un lungo periodo.

## **DIAGNOSI DELL' IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO**

L'approccio diagnostico nell'Iperaldosteronismo primitivo può essere suddiviso in tre fasi:

- **Test di screening**
- **Test di conferma**
- **Diagnosi di sottotipo**

### ***Test di Screening***

A tutt'oggi è ancora argomento di dibattito se sottoporre tutti i pazienti ipertesi allo screening per l'Iperaldosteronismo primitivo. Tuttavia è ragionevole sottoporre a screening le seguenti categorie di pazienti:

- Pazienti con ipertensione severa.<sup>25</sup>
- Pazienti con ipertensione arteriosa resistente nonostante terapia con tre farmaci antiipertensivi a pieno dosaggio.<sup>26</sup>
- Pazienti con ipopotassiemia "spontanea" o indotta da basse dosi di diuretici.
- Pazienti con familiarità per ipertensione o eventi cerebrovascolari in età giovanile (<30anni).
- Pazienti con incidentaloma surrenalico.<sup>8</sup>

Nel 1981 Hiramatsu et al <sup>27</sup> ha proposto per la prima volta l'uso del rapporto (ARR) tra la concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC) e dell'attività reninica plasmatica (PRA). Un elevato valore di ARR in ortostatismo è considerato un fattore molto sensibile nell'identificare un' Iperaldosteronismo primitivo. Molti valori di ARR sono stati proposti come cut-off anche se questo dovrebbe esser calcolato sulla base dei range di normalità per aldosterone e PRA dei differenti centri. Considerando la concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC) in ng/dl e la PAR in ng/ml/h un rapporto ARR maggiore di 20 con una PAC di almeno 15ng/ml è considerata sospetta per PA. Un rapporto ARR maggiore di 40 con livelli di PRA di almeno 0,2 ng/ml/h mostra una sensibilità del 100% , una specificità del 84.4%, un valore predittivo positivo del 80.3% ed un valore negativo predittivo del 100% nello screening per Iperaldosteronismo primitivo.<sup>28</sup>

Il rapporto ARR dovrebbe essere valutato in campioni sanguigni raccolti al mattino dopo almeno 2 ore di ortostatismo e successivamente 5-15 minuti di posizione seduta. Deve essere inoltre valutata anche l'interferenza con l'ARR della dieta, l'introito di sale e della terapia antiipertensiva che possono determinare falsi positivi o falsi negativi. Infatti è importante notare che i valori di aldosterone e renina possono essere modificati significativamente da parte di numerosi fattori come livelli di sale introdotti con la dieta, momento del dosaggio, postura e terapia (vedi Tabella 2). L'ARR dovrebbe pertanto essere considerato un semplice test di screening ed essere eseguito più di una volta prima di procedere con test di conferma.<sup>29</sup>

I farmaci che influiscono maggiormente su aldosterone e renina e di conseguenza su ARR sono i farmaci antiipertensivi. I beta-bloccanti possono essere responsabili di un aumento dei falsi positivi all'ARR in quanto riducono la PRA più di quanto riducano l'aldosterone.<sup>30</sup> Metildopa, clonidina e antiinfiammatori non steroidei possono determinare falsi positivi poiché riducono i livelli di renina. Falsi negativi possono risultare in pazienti che assumono farmaci che stimolano la produzione di renina, quali diuretici calcio-antagonisti diidropiridinici, ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II. I diuretici determinano una riduzione di ARR con aumento della proporzione di falsi negativi a causa sia della perdita di potassio cui consegue una riduzione dei valori plasmatici di aldosterone che dell'aumento dei valori di PRA. Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi dovrebbero essere sospesi almeno 6 settimane prima dell'esecuzione del test di screening ed in caso ottimale si dovrebbe sospendere qualunque tipo di trattamento antiipertensivo 2-3 settimane prima della valutazione di ARR. In caso di ipertensione severa una sospensione del trattamento antiipertensivo non è possibile; in tal caso alfa-bloccanti e calcio-antagonisti non diidropiridinici possono essere usati senza che venga modificato la PAC e PRA (Tabella 3) .

FATTORE	EFFETTO SU	EFFETTO SU	EFFETTO SU
	PAC	PRA	ARR
<b>FARMACI</b>			
- Beta-bloccanti	↓	↓↓	↑ (FP)
- Alfa2-agonisti	↓	↓↓	↑ (FP)
- FANS	↓	↓↓	↑ (FP)
- Diuretici risp. K+	↑	↑↑	↓ (FN)
- ACE- inibitori	↓	↑↑	↓ (FN)
- Antagonisti Recettor ATII	↓	↑↑	↓ (FN)
- Calcio-antagonisti (DHPs)	→ ↓	↑	↓ (FN)
- Inibitori Renina	↓	↓↑	↑ (FP)
<b>CONCENTRAZIONI K+</b>			
- IpoK+	↓	→ ↑	↓ (FN)
- IperK+		→ ↓	↑ (FP)
<b>INTROITO SODIO</b>			
- Dieta povera Na+	↑	↑↑	↓ (FN)
- Dieta ricca Na+	↓	↓↓	↑ (FP)
ETA' AVANZATA	↓	↓↓	↑ (FP)
<b>ALTRO</b>			
- Insufficienza renale	→	↓	↑ (FP)
- Pseudoipoadosteronismo tipo II	→	↓	↑ (FP)
- Gravidanza	↑	↑↑	↓ (FN)
- Ipertensione renale	↑	↑↑	↓ (FN)
- Ipertensione maligna	↑	↑↑	↓ (FN)

Tabella 2: Fattori che possono influenzare il rapporto ARR dando falsi positivi (FP) o falsi negativi (FN).<sup>24</sup>

FARMACO	CLASSE	DOSE
Verapamile a lento rilascio	Calcio-antagonista non diidropiridinico	90-120 mg/ 2 v. die
Idralazina	Vasodilatatore	10-12.5mg/ 2 v. die
Prazosina Idrocloride	Alfa-bloccante	0.5-1mg / 2-3 volte die
Doxazosina	Alfa-bloccante	1-2 mg die
Terazosina	Alfa-bloccante	1-2 mg die

**Tabella 3: Farmaci che hanno minimi effetti su concentrazione plasmatica di aldosterone e possono essere utilizzati durante test di screening e di conferma.** <sup>24</sup>

Recentemente alcuni studi hanno proposto il calcolo del rapporto ARR mediante l'utilizzo della concentrazione reninica diretta (DRC) piuttosto che dell'attività reninica plasmatica. LA DRC misura la concentrazione dell'enzima attivo mentre la PRA è una misura radioimmunologica dell'angiotensina I. Recenti studi hanno dimostrato che esiste una buona correlazione tra i valori di DRC e PRA<sup>31</sup>. Tuttavia tale correlazione è minore in caso di valori bassi. In caso di misurazione di DRC con metodi immunometrici un valore di PRA di 1 ng/ml/h è convertito in circa 8.2 mU/L di DRC. Tuttavia le tecniche di misurazione per la concentrazione reninica diretta sono ancora in evoluzione e questi fattori di conversione probabilmente cambieranno.

In Tabella 4 sono elencati i valori di cut-off per ARR usando le unità di misura convenzionali ed internazionali per PAC, PRA e DRC.

	PRA (ng/ml/h)	PRA (pmol/L/min)	DRC (mU/L)	DRC (ng/L)
PAC (ng/dL)	20	1.6	2.4	3.8
	<b>30</b>	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
PAC pmol/L)	<b>750</b>	60	91	144
	1000	80	122	192

**Tabella 4: valori di cut-off per ARR. I valori di cut-off più usati sono evidenziati.**

## ***Test di Conferma***

Un elevato rapporto ARR non è diagnostico per PA ma indica la necessità di eseguire ulteriori test per confermare l'inappropriata secrezione di aldosterone. Infatti in una percentuale variabile tra il 30 e 50% di soggetti con ARR elevata i valori di aldosterone vengono normalmente soppressi durante un test di conferma<sup>32</sup>. Alcuni centri usano ancora la misurazione di aldosterone dopo carico salino orale ma a tutt'oggi i test di conferma più usati comprendono:

- **Carico salino endovenoso**
- **Test di soppressione al fludrocortisone**
- **Test al Captopril**

Il principio sottostante a tali test è di aumentare il volume intravascolare per dimostrare che la secrezione di aldosterone non viene normalmente soppressa in pazienti con Iperaldosteronismo primitivo. Non vi è attualmente in letteratura un test indicato come "gold standard". Anche se è evidente che i vari test differiscono per sensibilità, specificità ed attendibilità la scelta di un test di conferma rispetto ad un altro è determinata da compliance e clinica del paziente, costi, routine di laboratorio ed esperienza locale.

**Il test al carico salino endovenoso** è uno dei test più usati nella diagnosi di conferma per PA. Consiste nell'infusione di 2 litri di soluzione fisiologica isotonica (NaCl 0.9%) in 4 ore (500ml/h) mentre il paziente è in posizione supina e nella successiva misurazione della concentrazione plasmatica di aldosterone, renina, cortisolo e potassio. I valori di cut-off proposti variano da 5 a 10 ng/dl per la concentrazione plasmatica di aldosterone<sup>3,33</sup>. La presenza di Iperaldosteronismo primitivo è molto improbabile per valori di PAC < 5 ng/dl mentre diviene molto probabile con valori >10 ng/dl. Valori tra 5 e 10 ng/dl non possono essere interpretati in modo univoco. Nello studio PAPY, che è stato recentemente pubblicato, viene dimostrato che la sensibilità di una concentrazione di aldosterone plasmatico dopo carico salino di 6.8 ng/dl era del 83% mentre la specificità era del 75%<sup>34</sup>. Il test non dovrebbe essere eseguito in pazienti con ipertensione severa incontrollata, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, aritmie cardiache o ipokaliemia severa.

**Il Test di soppressione al fludrocortisone** è considerato il test di riferimento nella diagnosi di PA. L'esecuzione del test richiede il ricovero del paziente che riceve 0,1 mg di fludrocortisone ogni 6 ore per 4 giorni con un supplemento di NaCl di 20-30mmol ogni 8 ore. La potassiemia deve essere accuratamente monitorizzata e corretta con supplementazione orale di potassio.

Viene eseguito il dosaggio di aldosterone plasmatico a tempo 0, al terzo e al quarto giorno. Una soppressione di aldosterone incompleta superiore a 6 ng/dl conferma la diagnosi di Iperaldosteronismo primitivo<sup>35</sup>. Tuttavia questo test non viene molto usato per l'elevato rischio di ipopotassiemia severa ed ipertensione, che richiede lo stretto monitoraggio per tutta la durata del test.

Un ulteriore test che può essere utilizzato nella conferma di PA è il **Test al Captopril**. Il test consiste nella somministrazione di 25 mg o 50 mg di Captopril e la misurazione dell'aldosterone plasmatico all'inizio e dopo un'ora dalla somministrazione. Nel soggetto normale l'aldosterone plasmatico viene soppresso. Un rapporto ARR maggiore di 20 è molto indicativo di Iperaldosteronismo primitivo, mentre un valore superiore a 30 in un paziente con già noto elevato valore di ARR al basale conferma la diagnosi di PA. Rossi et al<sup>28</sup> in uno studio recente ha comparato il test al Captopril con il test ad infusione salina per escludere la presenza di un adenoma aldosterone secernente e per valutare l'effetto di introito di sodio sui due test. L'accuratezza dei due test per confermare PA causato da un adenoma (APA) è risultata simile in pazienti con normale-elevato introito di sodio, e risultati falsi positivi e falsi negativi emergono in egual misura in entrambi i test. Essendo il test al Captopril facilmente eseguibile e più economico, può rappresentare una alternativa pratica al test al carico salino endovenoso.

### ***Diagnosi di sottotipo***

Una volta confermata la diagnosi di PA è fondamentale distinguere tra un sottotipo unilaterale (APA) o bilaterale (IHA), in quanto una forma unilaterale può essere curata ( o migliorata notevolmente) tramite un intervento di surrenectomia laparoscopica,<sup>36</sup> mentre pazienti con un'iperplasia surrenalica bilaterale vengono trattati con farmaci antialdosteronici.

**La TAC ad alta risoluzione**, a strato sottile (2-3mm) è la tecnica radiologica che mostra la migliore sensibilità nell'identificare la presenza di noduli surrenalici. Adenomi aldosterone-secernente appaiono solitamente come piccoli noduli ipodensi di dimensioni inferiori a 2 cm, mentre in caso di iperplasia surrenalica idiopatica (IHA) le ghiandole surrenaliche appaiono normali o mostrano conformità nodulari. Carcinomi secernenti aldosterone nella maggior parte dei casi si presentano di dimensioni maggiori di 4cm con fenotipo sospetto. Tuttavia la TAC addominale presenta alcune limitazioni. Adenomi piccoli di dimensioni inferiori a 1cm possono essere interpretati erroneamente come IHA e dunque portare poi a successivo trattamento inadeguato. Macroadenomi unilaterali non secernenti sono una manifestazione comune

soprattutto in pazienti anziani e non possono essere distinti da un'APA con la sola TAC. Un'iperplasia surrenalica unilaterale può anche non essere identificata con TAC, poiché la ghiandola surrenalica può apparire normodensa.

In uno studio recente <sup>37</sup> in pazienti sottoposti sia a TAC addominale che a sampling surrenalico (AVS) solo il 54% dei casi erano concordanti. In un altro studio <sup>38</sup> 203 pazienti con sospetto di PA sono stati sottoposti a TAC e AVS; la TAC era indicativa solo nel 53% dei casi; sulla base del solo riscontro TAC il 22% sarebbe stato erroneamente escluso dalla surrenectomia, mentre il 25 % sarebbe stato sottoposto a surrenectomia non necessaria o inappropriata.

La TAC dunque è molto utile nell'identificare lesioni di dimensioni maggiori ad 1 cm ed è necessaria in pazienti in previsione di analisi di secondo livello come l'AVS.

**La Risonanza Magnetica** non mostra maggiore sensibilità rispetto alla TAC e dovrebbe essere riservata solo a quei pazienti che presentano controindicazioni all'uso di mezzo di contrasto.

**La scintigrafia con iodocolesterolo** con [131I]-19-iodocolesterolo è stata usata per la prima volta nel 1970; successivamente nel 1977 fu poi introdotto il [6β-131I]- iodomethyl-19norcolesterolo (NP-59) tutt'ora in uso <sup>39</sup>. Questo tipo di scintigrafia eseguita con precedente soppressione con desametasone ha il vantaggio di correlare la funzionalità metabolica con le anomalie anatomiche precedentemente evidenziate alla TAC. Tuttavia la specificità di tale tecnica dipende dalle dimensioni dell'adenoma <sup>40</sup>. Il tracciante viene captato poco da noduli di dimensioni inferiori a 1.5cm, pertanto tale tecnica non è molto utile nell'interpretare microdonuli identificati con TAC. In molti centri non viene più usata nella diagnosi di sottotipo.

**Il cateterismo venoso delle vene surrenaliche** (AVS, *adrenal venous sampling*) è considerato ad oggi il “gold standard” nella diagnosi di sottotipo di PA, spesso usato in associazione a TAC o RMN. E' considerato il metodo migliore nell'identificare la lateralizzazione della secrezione di aldosterone e mostra una sensibilità del 95% ed una specificità del 100% in patologie unilaterali.<sup>32</sup> L'utilizzo del cateterismo per distinguere tra forme unilaterali e bilaterali è stato proposto dapprima da Melby e suoi collaboratori nel 1967. <sup>41</sup> Tuttavia con i cateteri e le tecniche angiografiche presenti a quei tempi venne usato poco e sostituito con metodi meno invasivi man mano vennero introdotti (scintigrafia con NP59, test di stimolazione posturale, concentrazione plasmatica di 18-==H-corticosterone), e nei primi anni 80 divenne la TAC surrenalica il metodo di scelta per la diagnosi di sottotipo. Tuttavia ad oggi numerosi studi hanno dimostrato la minore accuratezza della TAC nell'identificare il sottotipo di



iperaldosteronismo primitivo rispetto al cateterismo venoso, che oggi è considerato uno step obbligato in pazienti candidati al trattamento chirurgico.<sup>29</sup>

Il cateterismo delle vene surrenaliche consiste nel prelievo di sangue refluo delle vene surrenaliche e della vena cava con dosaggio di aldosterone e cortisolo. L'incanalamento delle vene surrenaliche è ottenuto con approccio percutaneo, attraverso la vena femorale. La posizione della punta del catetere è verificata con l'iniezione di una piccola quantità di mezzo di contrasto, sotto controllo radiologico. Dovrebbe essere eseguito al mattino in pazienti a digiuno ed in posizione supina da almeno 1 ora. Come per qualsiasi altro test di conferma per l'iperaldosteronismo primitivo anche il cateterismo delle vene surrenaliche dovrebbe essere eseguito in situazione di normokaliemia, dato che l'ipopotassiemia riduce la secrezione di aldosterone. Inoltre deve essere evitata l'interferenza farmacologica; tuttavia, dato il rischio di ipertensione severa in caso di sospensione del trattamento antiipertensivo in questi pazienti, molti devono essere sottoposti al cateterismo sotto terapia antiipertensiva. Farmaci che possono aumentare la secrezione di renina (antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi [spironolattone, eplerenone], amiloride ad alte dosi, inibitori diretti della renina [aliskiren]) dovrebbero essere sospesi almeno 4 settimane prima. Se in un paziente in terapia con antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi si riscontrano livelli di renina non soppressi, vi è il rischio che il surrene controlaterale normale produca aldosterone sufficiente da non determinare la lateralizzazione durante il cateterismo e da portare così ad una diagnosi erronea di IHA. Trattamenti antiipertensivi alterantivi che possono essere usati in queste situazioni includono verapamile e inibitori dei recettori adrenergici  $\alpha_1$  (doxazosina, terazosina).

L'AVS è una procedura di difficile esecuzione; in letteratura la frequenza di successo varia tra il 97 e 63% ed è strettamente dipendente dall'esperienza, dedizione e ripetizione del radiologo interventista; può essere dunque ipotizzata come diagnostica di secondo livello solamente in centri specializzati.<sup>35</sup> Un protocollo centrospecifico, elaborato da endocrinologi, radiologi e laboratoristi è mandatorio. Una supervisione dovrebbe assistere ad ogni cateterismo per evitare errori di etichettatura delle provette nell'ambito radiologico e per prevenire scambi di provette in laboratorio.

La vena surrenalica destra si collega alla vena cava inferiore posteriormente qualche centimetro sopra la vena renale destra. E' più difficile da cateterizzare rispetto alla vena surrenalica sinistra per varie ragioni: è più corta, più sottile e spesso presenta un'angolatura causando la perforazione dell'intima con il catetere rendendo l'aspirazione sanguigna difficile. Essendo così corta spesso non permette di lasciare inserito il catetere. Raramente si presenta congiunta ad una vena epatica e si necessita di un catetere specifico. Il campione della vena surrenalica sinistra è

facilmente ottenibile essendo la vena facile da cateterizzare. Il campione sanguigno finale deve essere prelevato da una vena isolata da ogni possibile contaminazione del drenaggio surrenalico. Tradizionalmente si preleva il sangue dalla vena cava inferiore, anche se alcuni centri preferiscono il prelievo dalla vena iliaca esterna.<sup>42</sup> Per ridurre il tempo di esecuzione si consiglia di cateterizzare dapprima la vena surrenalica destra, essendo più dispendioso l'incanalamento di questa vena, seguito poi dalla cateterizzazione della vena surrenalica sinistra ed infine della vena periferica. Questo approccio permette di ottenere i tre campioni nel minor tempo possibile. Aldosterone e cortisolo vengono dosati dal sangue ottenuto dalle 3 vene (surrenalica destra, surrenalica sinistra e vena periferica). I campioni dovrebbero essere dosati tramite diluizione 1:1, 1:10, 1:50; valori assoluti sono mandatori. Accurate analisi di laboratorio per cortisolo e aldosterone sono fondamentali per una corretta interpretazione del cateterismo. In centri con elevata esperienza di cateterismo le complicazioni variano dal 2 al 5% o meno, e possono includere ematomi, emorragia surrenalica, dissezione delle vene surrenaliche.<sup>42</sup>

Il successo del cateterismo è calcolato tramite il rapporto della concentrazione di cortisolo surrenalico e della vena cava. Tuttavia manca a oggi un accordo universale su quali criteri dovrebbero essere usati per definire un incanalamento di successo, vedendo alcuni centri usare dei criteri più permissivi ( $C_{\text{cortisolo vena surrenalica}} / C_{\text{vena cava inferiore}} > 1.1$ )<sup>43</sup> ed altri usare criteri più restrittivi ( $C_{\text{cortisolo vena surrenalica}} / C_{\text{vena cava inferiore}} > 3.0$  senza stimolazione con ACTH<sup>44</sup> oppure  $C_{\text{cortisolo vena surrenalica}} / C_{\text{vena cava inferiore}} > 4.0$  con stimolazione a basse dosi di ACTH)<sup>45</sup>. Alcuni centri eseguono l'infusione continua con ACTH durante cateterismo per: i) minimizzare le fluttuazioni della secrezione di aldosterone indotte dallo stress in cateterismi non simultanei; ii) per massimizzare il gradiente di cortisolo tra vena surrenalica e vena cava inferiore; e iii) per massimizzare la secrezione di aldosterone da un APA.<sup>46,47</sup> È stato ipotizzato che se somministrato in bolo e se il cateterismo delle vene surrenaliche viene eseguito simultaneamente, l'infusione di cosinotropina non aumenta l'accuratezza diagnostica del cateterismo.<sup>55</sup>

I valori di cortisolo vengono anche usati per calcolare il rapporto aldosterone/ cortisolo (A/C) che serve per "correggere" i livelli di aldosterone delle vene surrenaliche per differenziare i gradi di diluizione del sangue venoso surrenalico da sangue venoso non surrenalico. Inoltre i criteri per definire la lateralizzazione non sono uniformi: alcuni centri usano criteri più permissivi ( $[A/C]_{\text{vena surrenalica}} / [A/C]_{\text{vena surrenalica controlaterale}} \geq 2.0$ <sup>16</sup>), ed altri criteri più restrittivi ( $[A/C]_{\text{vena surrenalica}} / [A/C]_{\text{vena periferica}} \geq 2.0$  e  $[A/C]_{\text{vena surrenalica controlaterale}} / [A/C]_{\text{vena periferica}} \leq 1.0$  senza stimolazione con ACTH e  $[A/C]_{\text{vena surrenalica controlaterale}} / [A/C]_{\text{vena periferica}} > 4.0$  dopo stimolazione a basse dosi di ACTH).<sup>18</sup>

## TERAPIA DELL' IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO

Scopo principale del trattamento dell'Iperaldosteronismo è di prevenire la morbidità e mortalità legata all'ipertensione arteriosa, ipopotassiemia e danno cardiaco. Target principale della terapia antialdosteronica non è solo la normalizzazione di pressione arteriosa e ipokaliemia ma anche di abbassare i livelli di aldosterone plasmatico circolante per prevenire danni d'organo dovuti all'eccesso di aldosterone stesso, essendo i recettori per i mineralcorticoidi espressi anche a livello cardiaco, renale, cerebrale nonché a livello di vasi sanguigni e colon. La causa di Iperaldosteronismo determina il trattamento appropriato che è suddivisa in:

- 1. Terapia chirurgica per APA ed iperplasia surrenalica unilaterale**
- 2. Trattamento farmacologico per iperplasia surrenalica idiopatica e GRA.**

### ***Terapia chirurgica per APA ed iperplasia surrenalica unilaterale***

La surrenectomia unilaterale laparoscopica è il trattamento di scelta in pazienti con adenoma surrenalico aldosterone-secernente o iperplasia surrenalica unilaterale. Una normalizzazione di pressione arteriosa e potassiemia è documentata nel 100% dei pazienti nel post-operatorio anche se a lungo termine una guarigione (definita come valori pressori <140/90 mmHg senza terapia antiipertensiva) avviene nel 50% (range 35-60%) dei pazienti con APA sottoposti a surrenectomia. Un'ipertensione persistente dopo surrenectomia è correlata con ipertensione di 2° o più grado, trattamento pre-operatorio con più di 2 antiipertensivi, età avanzata, ipercreatininemia, durata dell'ipertensione ed è spesso legata ad una coesistente ipertensione essenziale.<sup>48</sup> Nel postoperatorio si ha una normalizzazione della pressione arteriosa tra 1-6 mesi circa.

Nei confronti di una surrenectomia aperta quella laparoscopica presenta meno complicazioni e tempi di degenza più brevi ed è dunque la tecnica più usata.

Pazienti presentanti APA o iperplasia surrenalica unilaterale che non vengono sottoposti a surrenectomia dovrebbero iniziare un trattamento farmacologico con spironolattone o amiloride.

### ***Trattamento farmacologico***

Pazienti che presentano un'iperplasia surrenalica bilaterale (IHA), APA bilaterali o GRA vanno incontro a trattamento farmacologico. Una dieta povera di sodio (<100mEq di sodio al giorno), mantenimento di peso corporeo ideale, assenza di fumo ed attività fisica regolare aumentano il successo di un trattamento farmacologico.

Antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi rappresentano il farmaco di scelta e più effettivo nel controllo pressorio e nella prevenzione di danni d'organo.

## **Spironolattone**

Rappresenta il farmaco di scelta nel trattamento farmacologico dell'Iperaldosteronismo primitivo da oltre 40 anni. Numerosi studi eseguiti in pazienti con IHA hanno riportato una riduzione di pressione sistolica del 25% e di pressione diastolica del 22% in risposta a trattamento con spironolattone 50-400mg /die per 1-96 mesi <sup>49</sup> , mentre l'ipopotassiemia è corretta immediatamente. Effetti collaterali di spironolattone possono essere ginecomastia (33%), crampi muscolari (29%), riduzione della libido (13%) e più raramente disfunzioni erettili e mestruali. La dose iniziale dovrebbe comprendere 12.5-25mg/die anche se è opportuno determinare nel tempo la minima dose efficace.

## **Eplerenone**

Si tratta di un antagonista dei recettori dei mineralcorticoidi più recente che non presenta effetti anti-androgenici ed agonisti al progesterone e riduce dunque notevolmente gli effetti collaterali del spironolattone. Presenta il 60% di attività antagonista ai recettori dei mineralcorticoidi rispetto allo spironolattone anche se non sono ad oggi pubblicati studi che mostrano una ridotta efficacia di Eplerenone rispetto allo spironolattone.

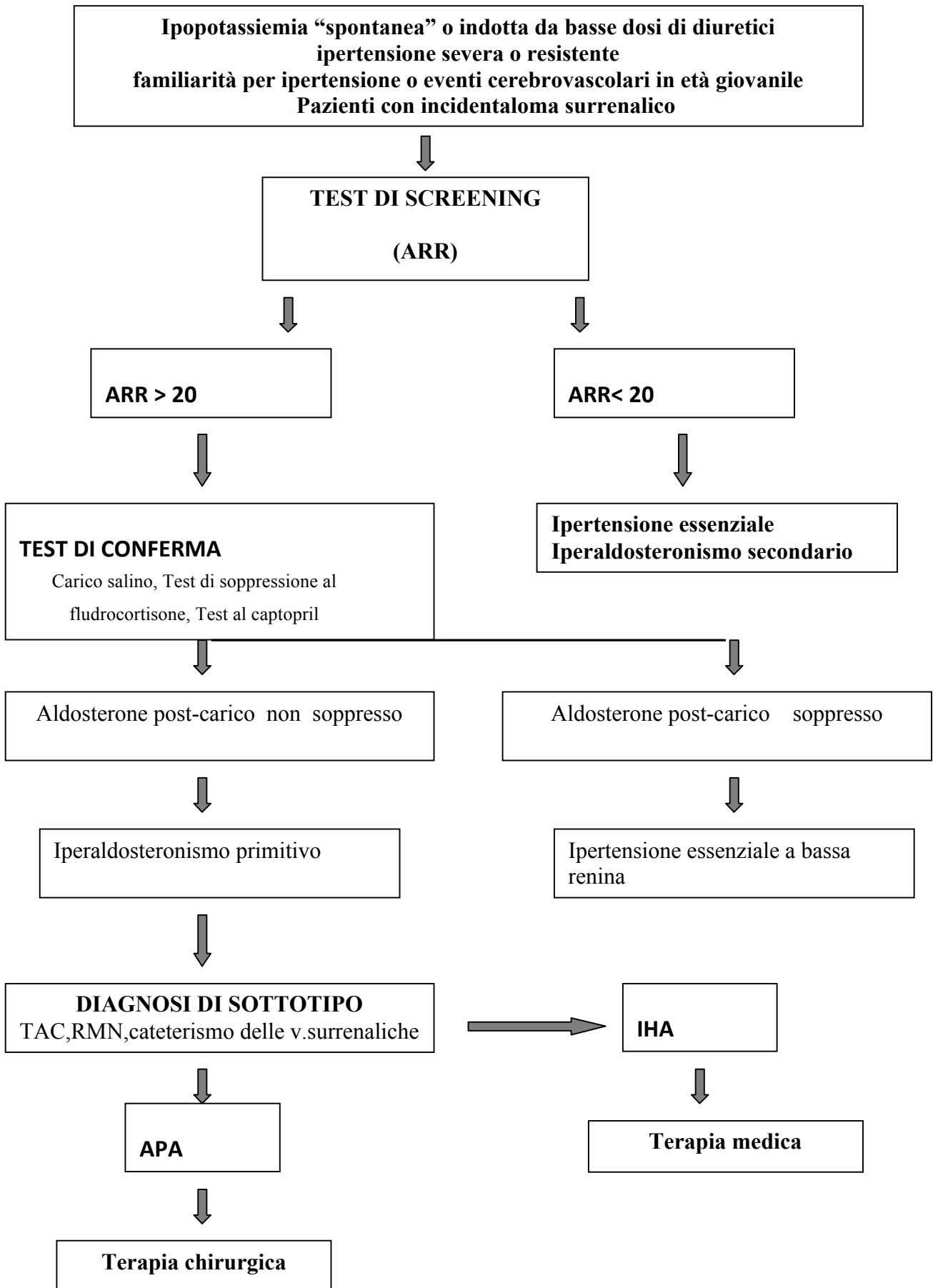
Effetti collaterali includono cefalea, infaticabilità, diarrea, ipertrigliceridemia ed aumento delle transaminasi. La dose iniziale è di 25-50mg/die.

## **Altri Agenti**

Uno dei meccanismi principali attraverso il quale l'aldosterone agisce sulla concentrazione plasmatica di potassio e sodio è la diminuzione dell'attività del canale del sodio nel tubulo distale. **Amiloride** è un farmaco antagonista del canale del sodio e costituisce dunque una buona alternativa nel trattamento dell'ipertensione da eccesso di aldosterone, anche se meno efficace rispetto allo spironolattone e senza gli effetti benefici per la funzione endoteliale.<sup>50</sup> Essendo un diuretico risparmiatore di potassio amiloride migliora sia l'ipertensione arteriosa che l'ipopotassiemia ed è generalmente ben tollerato.

Pazienti affetti da GRA devono essere sottoposti a trattamento con **glucocorticoidi** (desametasone o prednisone) per sopprimere la secrezione ipofisaria di ACTH. La valutazione di PRA ed aldosterone indicano l'andamento della terapia.

**Figura 1: Iter diagnostico dell'iperaldosteronismo primitivo**



## **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Scopo principale del presente studio è di valutare l'impatto di differenti criteri utilizzati per definire il successo di incanalazione e la lateralizzazione nella diagnosi di sottotipo (iperaldosteronismo primitivo unilaterale *verso* iperaldoosteronismo primitivo bilaterale) e di analizzare il ruolo del cateterismo delle vene surrenaliche nella diagnosi e nella conseguente scelta di trattamento di iperaldoosteronismo primitivo, comparando risultati di imaging ottenuti tramite TAC surrenalica con l'esito dei cateterismi venosi surrenalici, con l'ipotesi che il cateterismo venoso surrenalico è essenziale prima di un intervento di surrenectomia, anche in pazienti con noduli di 10mm riscontrati alla TAC.

## **METODI**

### ***Pazienti***

Nello studio sono stati inclusi 66 pazienti consecutivi afferiti alla nostra unità di ipertensione secondaria dell'UO di Endocrinologia dal gennaio 2005 a dicembre 2011 con il sospetto di iperaldoosteronismo primitivo. Seguendo le raccomandazioni internazionali,<sup>29</sup> le seguenti condizioni ponevano il sospetto di iperaldoosteronismo : ipertensione severa (PA > 180/110 mmHg sotto trattamento farmacologico o resistenza farmacologica), ipertensione con ipokalemia ( K plasmatico < 3,6 mmol/L), ipertensione in presenza di incidentaloma surrenalico. Diuretici, beta-bloccanti ed antagonisti del sistema renina-angiotensina sono stati sospesi per almeno 2 settimane prima di sottoporre i pazienti allo screening per l'iperaldosteronismo, mentre farmaci anti-aldosteronici sono stati sospesi 6 settimane prima. Pazienti che per ragioni cliniche non potevano sospendere del tutto il trattamento antiipertensivo sono stati posti in terapia con  $\alpha$ - bloccanti ( doxazosina) e/o calcio-antagonisti (verapamile, amlodipina). E' stata eseguita supplementazione di potassio per prevenire l'inibizione della secrezione aldosteronica dovuta ad ipopotassiemia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica (visita con raccolta dati e misurazioni multiple di pressione arteriosa) e biochimica (dosaggio di aldosterone plasmatico, PRA, ionemia profilo lipidico, funzionalità renale). I campioni ematici sono stati raccolti in posizione seduta tra le ore 8.00 e 10.00. Diagnosi di Iperaldosteronismo primitivo è stata posta secondo i criteri dettati dalle linee guida internazionali<sup>29</sup>: cut-off per un ARR positivo era 40 (aldosterone in ng/dl, PRA in  $\mu$ g/L/h ); come test di conferma per la diagnosi di PA è stato eseguito il test al captopril ( considerato positivo con ARR dopo il test > 20) e il test al carico salino ( considerato positivo con concentrazione di aldosterone plasmatico dopo carico salino < 6.8 ng/dl ).

### ***TAC surrenalica***

Tutti i pazienti hanno eseguito una TAC surrene a strato sottile con mezzo di contrasto. La morfologia dei due surreni è stata analizzata e descritta come “normale” se le ghiandole apparivano effettivamente nella norma, “globosa” se il volume ghiandolare era aumentato e gli angoli ghiandolari erano privi di concavità, e “nodulare” se vi si riconosceva una lesione nodulare. La grandezza nodulare è stata espressa in mm. Abbiamo considerato macronoduli i noduli di dimensioni maggiori di 10mm. Si definiva come adenoma surrenalico una lesione evidenziata alla TAC con le seguenti caratteristiche: lesione nodulare omogenea, con radiolucenza spontanea di 10 UH o meno ed enhancement omogeneo dopo contrasto.

### ***Cateterismo delle vene surrenaliche***

Tutti i Pazienti sono stati poi sottoposti al cateterismo delle vene surrenaliche (AVS); la procedura è stata eseguita sempre dallo stesso operatore. La cateterizzazione è stata eseguita con approccio percutaneo attraverso la vena femorale. La posizione della punta del catetere è stata verificata con l'iniezione di una piccola quantità di mezzo di contrasto, sottoposto a controllo radiologico. Tutti i cateterismi sono stati eseguiti al mattino tra le ore 8.00 e 10.00 per ridurre la possibilità di bassi valori del rapporto tra cortisolo vena surrenalica/ cortisolo vena periferica come conseguenza di bassi valori di cortisolo della vena surrenalica presenti nel pomeriggio. Tutti i dosaggi sono stati eseguiti dopo opportuno wash-out farmacologico di almeno 2 settimane mantenendo i pazienti affetti da ipertensione di grado 2 o più sotto terapia con calcio-antagonista non diidropiridinico, e correzione dell'ipopotassiemia, ove presente, tramite supplementazione orale di potassio. L'incanalamento è stato considerato positivo con un indice di selettività  $> 1.1$  ( $C_{\text{cortisolo vena surrenalica}} / C_{\text{vena cava inferiore}} > 1.1$ ) ed un indice di lateralizzazione  $> 2$  ( $[A/C]_{\text{vena surrenalica}} / [A/C]_{\text{vena surrenalica controlaterale}} \geq 2.0$ ).

### ***Follow-up***

Tutti I pazienti sono stati sottoposti a cateterismo delle vene surrenaliche (AVS). Il risultato del cateterismo (lateralizzazione o mancata lateralizzazione), era decisivo per la scelta successiva del tipo di trattamento (terapia medica o chirurgica). La valutazione clinica e biochimica è stata poi ripetuta in tutti i pazienti a 6 e 12 mesi dall'arruolamento e successivamente a cadenza annuale con un follow-up medio di 3,2 anni ( 0,6-14 anni). La diagnosi di PA è stata confermata dopo chirurgia, tramite analisi patologica del pezzo operatorio, miglioramento della pressione arteriosa, riduzione dei valori di aldosterone, normale soppressione di aldosterone dopo test al carico salino post-operatorio.

### *Analisi statistica*

E' stata eseguita tramite nQuery Advisor Vers. 6.0 Statistical solutions; assumendo che un SD comune è pari a 11, abbiamo usato un t-test a 2 gruppi con un indice di significatività bilaterale di 0,05.

## **RISULTATI**

### ***Caratteristiche cliniche ed endocrine***

Le caratteristiche cliniche ed endocrine dei 66 pazienti (40 maschi, 26 femmine) arruolati nello studio sono riassunte in Tabella 1. Età media dei pazienti arruolati era 50,1 anni. Tutti i pazienti presentavano ipertensione e bassi valori di potassio plasmatico. In tutti i paziente la concentrazione plasmatica di aldosterone era aumentata con valori di PRA basso o soppressi e conseguente rapporto ARR patologico ( $> 40$ ).<sup>29</sup>

<b><u>Parametri</u></b>	<b><u>Media <math>\pm</math> DS</u></b>
<b>Età</b>	50.1 $\pm$ 11.9
<b>Sesso (M/F)</b>	40/26
<b>SBP (mmHg)</b>	152.1 $\pm$ 17.9
<b>DBP (mmHg)</b>	93.9 $\pm$ 9.8
<b>K<sup>+</sup> plasmatico (mmol/L)</b>	2.9 $\pm$ 0.44
<b>Clearance creatinina (ml/min)</b>	89.1 $\pm$ 16,4
<b>PAC ortostatismo (ng/dL)</b>	49.5 $\pm$ 20.4
<b>PRA ortostatismo ( ng/ml/h)</b>	0.69 $\pm$ 0.39
<b>ARR basale</b>	108.7 $\pm$ 113.8

**Tab.1:** Caratteristiche cliniche e ormonali di tutti i pazienti arruolati. I valori sono espressi in medie  $\pm$  deviazione standard.

### ***TAC surrenalica***

Tutti i pazienti hanno eseguito uno studio di imaging tramite TAC surrenalica a strato sottile. In base alle immagini ottenute (Tabella 2) abbiamo identificato un adenoma surrenalico unilaterale in 44 pazienti ( di cui in 14 pazienti sulla ghiandola surrenalica destra e in 30 pazienti sulla ghiandola surrenalica sinistra). In 6 pazienti abbiamo riscontrato un'ingrossamento ghiandolare unilaterale



mentre 12 pazienti presentavano lesioni bilaterali (adenomi bilaterali o ingrossamento ghiandolare) alla TAC. In 10 pazienti la TAC è risultata negativa, considerando come negativa l'assenza di alcuna lesione o ingrossamento ghiandolare visibile.

TAC	
<b>Adenoma surrenalico unilaterale destro</b>	14/66 (21,2%)
<b>sinistro</b>	30/66 (45%)
<b>Ingrossamento ghiandolare unilaterale</b>	6/66 (9,1%)
<b>Adenoma surrenalico bilaterale/ ingrossamento ghiandolare bilaterale</b>	12/66 (18,1%)
<b>Nessuna lesione visibile alla TAC</b>	4/66 (6%)

**Tab.2:** Risultati delle immagini ottenute alla TAC.

### Cateterismo delle vene surrenaliche

Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati sottoposti a cateterismo delle vene surrenaliche. Al momento della procedura i pazienti presentavano valori pressori nei limiti di norma ( inferiori a 140/90 mmHg) e normali valori di potassiemia ( range di normalità 3.4-4.5 mmol/L). I cateterismo sono stati eseguiti tutti dallo stesso operatore. Non sono emerse complicazioni durante le procedure eseguite.

### **Diagnosi di sottotipo in base ai criteri di selettività e di lateralizzazione**

I dati ottenuti dal cateterismo delle vene surrenaliche di ogni paziente sono stati poi analizzati seguendo 2 criteri di selettività e lateralizzazione diversi: criterio TIPO 1 più permissivo con un indice di selettività (C adrenal vein/CIVC) superiore a 1.1, ed un'indice di lateralizzazione ([A/C] adrenal vein/[A/C] controlateral adrenal vein) superiore a 2 e criterio TIPO 2 più restrittivo con un indice di selettività (C adrenal vein/CIVC) superiore a 2, ed un'indice di lateralizzazione ([A/C] adrenal vein/[A/C] controlateral adrenal vein) superiore a 4. **Tabella 3** riassume i due criteri usati.

	<b>Criterio Tipo 1</b>	<b>Criterio Tipo 2</b>
<b><u>Indice di selettività</u></b>	C adrenal vein/CIVC $\geq$ <b>1.1</b>	C adrenal vein/CIVC $\geq$ <b>2</b>
<b><u>Indice di lateralizzazione</u></b>	([A/C] adrenal vein/[A/C] controlateral adrenal vein) $\geq$ <b>2</b>	([A/C] adrenal vein/[A/C] controlaterale adrenal vein) $\geq$ <b>4</b>

**Tab 3:** Criteri usati per indicare il successo della canulazione e la lateralizzazione del sampling surrenalico (AVS) utilizzati in questo studio.

Valutando i dati con il criterio di TIPO 1 il cateterismo delle vene surrenaliche risulta essere stato eseguito con successo in 57/66 pazienti ( 86,3 %) mentre ha avuto insuccesso in 9/66 pazienti (13,7 %). Valutando i dati ottenuti invece con il criterio di TIPO 2 il cateterismo è stato eseguito con successo in 44/66 pazienti (66,6 %) mentre ha avuto insuccesso in 22/66 pazienti (44,4%).

L'applicazione del criterio TIPO 1 ha portato a diagnosticare un numero maggiore di adenomi surrenalici unilaterali con una netta lateralizzazione unilaterale in 46 pazienti in cui il cateterismo ha avuto successo (80,7%; 69,7% dei pazienti totali ); rispetto al criterio TIPO 2 in cui la lateralizzazione è stata evidenziata nel 75% dei pazienti in cui il cateterismo è stato eseguito con successo (50% dei pazienti totali).

Visto la netta differenza tra i 2 criteri in termini di conclusione diagnostica una concordanza per ogni AVS è stata trovata solamente nel 50% dei casi eseguiti.

Considerando i due differenti criteri diagnostici si identifica inoltre una notevole differenza nella diagnosi di sottotipo. In **Tabella 4** sono riassunti i differenti esiti diagnostici.

	<b>Criterio Tipo 1</b> <b>n (%)</b>	<b>Criterio Tipo 2</b> <b>n (%)</b>
<b>Successo</b>	57 (86,3 %)	44 (66,6 %)
<b>Insuccesso</b>	9 (13,7 %)	22 (44,4 %)
<b>APA dx</b>	25 (43,8 %)	13 (29,5 %)
<b>APA sx</b>	21(38,8 %)	20 (45,4 %)
<b>IHA</b>	11 (19,2 % )	11 (25%)

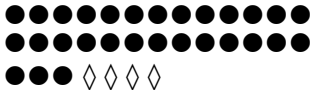



**Tab 4:** Diagnosi finale dei cateterismi venosi eseguiti usando due criteri diagnostici differenti.

#### **Confronto tra immagini TAC e risultati del AVS**

Abbiamo inoltre confrontato le immagini TAC con i risultati ottenuti al cateterismo usando i due criteri di valutazione (TIPO 1 e TIPO 2). Sono stati valutati solo i pazienti in cui il cateterismo ha avuto successo ( 57 pazienti usando il criterio di tipo 1 e 44 pazienti usando il criterio di tipo 2).

Usando il criterio di TIPO 1 (**Figura 1**), abbiamo ottenuto una corrispondenza TAC/AVS solamente in 33/57 pazienti (57,9%) (tra TAC e AVS unilaterale, e TAC e AVS bilaterale, *simboli pieni in Fig.1*). L'immagine TAC suggeriva erroneamente la presenza di un APA in 10 pazienti (17,5%) (*rombi vuoti in alto a sinistra e in basso a destra nella Fig. 1*). L'immagine TAC suggeriva inoltre in maniera imprecisa la presenza di lesione bilaterale in 14 pazienti (24,5%) (*rombi vuoti in basso a sinistra in Fig. 1*). In 4 casi (7%) in cui sia l'immagine TAC che il cateterismo venoso suggerivano





la presenza di lesione unilaterale la TAC evidenziò la ghiandola sbagliata (controlaterale alla secrezione aldosteronica) (*rombi vuoti in alto a sinistra in Fig.1*)

<p>TAC Unilaterale AVS Unilaterale</p> 	<p>TAC Bilaterale AVS Bilaterale</p> 
<p>TAC Bilaterale AVS Unilaterale</p> 	<p>TAC Unilaterale AVS Bilaterale</p> 

**Fig 1:** corrispondenza fra TAC e AVS usando il criterio tipo I

<p>○ = TAC e AVS concordanti ◇ = TAC e AVS discordanti Simboli pieni = TAC accurata Simboli vuoti = TAC non accurata</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Usando il criterio di TIPO 2 (**Figura 2**), abbiamo ottenuto una corrispondenza TAC/AVS solamente in 21/44 pazienti (47,7 %) (tra TAC e AVS unilaterale, e TAC e AVS bilaterale, *simboli pieni in Fig.2*). L'immagine TAC suggeriva erroneamente la presenza di un APA in 14 pazienti (31,8%) (*rombi vuoti in alto a sinistra e in basso a destra nella Fig. 2*). L'immagine TAC suggeriva inoltre in maniera imprecisa la presenza di lesione bilaterale in 9 pazienti (20,4%) (*rombi vuoti in basso a sinistra in Fig. 2*). In 5 casi (11,3%) in cui sia l'immagine TAC che il cateterismo venoso suggerivano la presenza di lesione unilaterale la TAC evidenziò la ghiandola sbagliata (controlaterale alla secrezione aldosteronica) (*rombi vuoti in alto a sinistra in Fig.2*).

<p>TAC Unilaterale AVS Unilaterale</p> 	<p>TAC Bilaterale AVS Bilaterale</p> 
<p>TAC Bilaterale AVS Unilaterale</p> 	<p>TAC Unilaterale AVS Bilaterale</p> 

**Fig 2:** corrispondenza fra TAC e AVS usando il criterio tipo 2

<p>○ = TAC e AVS concordanti ◇ = TAC e AVS discordanti Simboli pieni = TAC accurata Simboli vuoti = TAC non accurata</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Diagnosi finale e follow-up

Il sottotipo di iperaldosteronismo primitivo è stato diagnosticato utilizzando i dati di TAC, AVS e conferma istopatologica nei pazienti operati secondo:

- 1) APA: diagnosi concordante tra TAC con evidenza di nodulo surrenalico unilaterale e AVS con netta lateralizzazione sullo stesso lato.
- 2) Iperplasia unilaterale: immagine TAC negativa o ingrossamento ghiandolare e netta lateralizzazione della secrezione aldosteronica sullo stesso lato al AVS
- 3) Iperplasia bilaterale (IHA) : immagine TAC negativa o con lesione bilaterale e secrezione aldosteronica bilaterale al AVS, oppure immagine TAC negativa o con lesione bilaterale e lateralizzazione al AVS.

Dei 66 pazienti arruolati 29 sono stati sottoposti a surrenectomia monolaterale basandoci sulle immagini TAC ed i risultati ottenuti al cateterismo usando il criterio di TIPO 1 più permissivo. 3 pazienti in cui il cateterismo ha evidenziato una netta lateralizzazione corrispondente al lato in cui anche la TAC ha evidenziato la presenza di lesione sono ancora in attesa d'intervento. 34 pazienti in cui il cateterismo non ha evidenziato una netta lateralizzazione o una lateralizzazione della secrezione aldosteronica sul lato opposto alla lesione vista alla TAC sono stati trattati con farmaci antiipertensivi (antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi).

Nei 29 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico la diagnosi isto-patologica ha confermato la presenza di APA in 18 pazienti, 4 pazienti presentavano iperplasia unilaterale (UPH) mentre 7 pazienti presentavano un quadro di iperplasia bilaterale (BAH).

Usando il criterio di TIPO 2, 5 dei 7 pazienti con diagnosi di BAH non presentavano lateralizzazione al cateterismo; inoltre 5 pazienti con diagnosi isto-patologica di APA presentavano una netta lateralizzazione al cateterismo usando il criterio tipo 1 mentre non vi era lateralizzazione netta usando il criterio tipo 2 e non presentavano una guarigione dopo surrenectomia (guarigione intesa come normalizzazione dei livelli di aldosterone e potassio plasmatico, miglioramento della pressione arteriosa senza ulteriore trattamento farmacologico). 2 dei 4 pazienti con diagnosi finale di UHA non presentavano lateralizzazione al cateterismo usando il criterio tipo 2 e non mostravano miglioramento clinico dopo intervento. Un paziente con diagnosi finale di APA e netta lateralizzazione al cateterismo usando il criterio tipo 1 e guarigione dopo surrenectomia non presentava lateralizzazione interpretando il cateterismo con il criterio tipo 2. La **Tabella 5** riassume l'esito dei due criteri usati per interpretare i dati ottenuti al AVS e la diagnosi istopatologica.

<b>Pazienti</b>	<b>AVS criterio TIPO 1</b>	<b>AVS criterio TIPO 2</b>	<b>Diagnosi isto- patologica</b>	<b>Guarigione</b>
1	lateralizzazione	Non lateralizza	APA	Si
2	lateralizzazione	Non lateralizza	BAH	No
3	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
4	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
5	lateralizzazione	lateralizzazione	UPH	Si
6	lateralizzazione	Non lateralizzazione	APA	No
7	lateralizzazione	Non lateralizzazione	BAH	No
8	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
9	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
10	lateralizzazione	Non lateralizzazione	BAH	No
11	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
12	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
13	Lateralizzazione	Non lateralizzazione	APA	No
14	lateralizzazione	Non lateralizzazione	BAH	No
15	lateralizzazione	Non lateralizzazione	UPH	No
16	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
17	Lateralizzazione	Non lateralizzazione	APA	No
18	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
19	Lateralizzazione	Non lateralizzazione	APA	No
20	lateralizzazione	Non lateralizzazione	BAH	No
21	lateralizzazione	lateralizzazione	UPH	Si
22	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
23	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
24	Lateralizzazione	lateralizzazione	BAH	No
25	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
26	Lateralizzazione	Non lateralizzazione	APA	No
27	lateralizzazione	Non lateralizzazione	UPH	No
28	lateralizzazione	lateralizzazione	APA	Si
29	Lateralizzazione	lateralizzazione	BAH	No

**Tab 5.:** Esito dei due criteri usati per interpretare i dati ottenuti al AVS e la diagnosi istopatologica.

## Follow-Up

In tutti i pazienti è stata ottenuta una significativa riduzione della pressione arteriosa ( $p < 0.001$ ). Nei pazienti sottoposti a surrenectomia questo è stato ottenuto nonostante il ritiro o la graduale riduzione del trattamento anti-ipertensivo; Infatti nei pazienti trattati chirurgicamente il numero di farmaci anti-ipertensivi ancora necessario dopo trattamento era minore rispetto a quello usato nei pazienti in terapia medica:  $1.9 \pm 0.2$  verso  $3.0 \pm 0.3$ .

In tutti i pazienti trattati con terapia medica il raggiungimento di una pressione arteriosa ottimale è stato ottenuto con l'utilizzo di almeno 2 farmaci anti-ipertensivi.

In entrambi i gruppi con iperaldosteronismo primitivo si è osservata una significativa normalizzazione dei livelli plasmatici di potassio ( $p < 0.001$ )

**Tabella 6** mostra le modificazioni di pressione e potassiemia durante follow-up.

	<b>Before Surgically Treatment</b>	<b>After Surgically Treatment</b>	<b>Δ</b>	<b>P</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.5 ± 3.8	26.2 ± 3.8	+0.7	<0.05
<b>sK (mmol/L)</b>	2.8±0.28	4.2±0.3	+1.1	<0.005
<b>SBP (mmHg)</b>	152.2±13.7	135±15	-29	<0.001
<b>DBP (mmHg)</b>	92.2±8.9	84±8	-16	<0.001
	<b>Before Medically Treatment</b>	<b>After Medically Treatment</b>	<b>Δ</b>	<b>P</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.5 ± 3.7	27.4 ± 3.2	-0.1	NS
<b>sK (mmol/L)</b>	3.4±0.43	4.0±0.5	+0.7	<0.001
<b>SBP (mmHg)</b>	149.6±18.9	132±12	-35	<0.001
<b>DBP (mmHg)</b>	93.6±9.7	84±8	-16	<0.001

**Tab. 6:** Modificazioni pressorie e di potassiemia durante il follow-up.

## DISCUSSIONE

Numerosi studi hanno confermato che l'iperaldosteronismo primitivo si associa in modo inequivocabile ad aumentato rischio cardiovascolare e a precoce danno renale.<sup>18</sup> L'identificazione del sottotipo di PA è mandatoria per un corretto approccio terapeutico. La rimozione dell'adenoma o dell'iperplasia unilaterale è in grado di normalizzare la secrezione di aldosterone con miglioramento dei livelli di pressione arteriosa e con modificazioni cardiovascolari nella maggior parte dei pazienti.<sup>18</sup> Negli ultimi anni importanti studi hanno inoltre dimostrato l'azione significativa degli antagonisti aldosteronici (spironolattone ed Eplerenone) nel ridurre i valori pressori e dunque la morbilità e mortalità cardiovascolari nei pazienti ipertesi e nel trattamento dei pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo, sia nel trattamento pre-chirurgico che nel trattamento farmacologico in caso di iperplasia surrenalica idiopatica.<sup>51,52</sup>

Inizialmente la TAC e/o RMN addome era considerato il metodo migliore per distinguere tra una forma unilaterale e una bilaterale. Tuttavia la TAC addominale presenta alcune limitazioni. Adenomi piccoli di dimensioni inferiori a 1cm possono essere interpretati erroneamente come BAH e dunque portare poi a successivo trattamento inadeguato. Macroadenomi unilaterali non secernenti sono una manifestazione comune in pazienti anziani e non possono essere distinti da un'APA con la sola TAC. Un'iperplasia surrenalica unilaterale può anche non essere identificata con la TAC, poiché la ghiandola surrenalica può apparire normodensa. Young e collaboratori<sup>38</sup> hanno dimostrato in uno studio svolto su oltre 200 pazienti con sospetto PA, sottoposti a TAC e AVS che la TAC era indicativa solo nel 53% dei casi; sulla base del solo riscontro TAC il 22% sarebbe stato erroneamente escluso dalla surrenectomia, mentre il 25 % sarebbe stato sottoposto a surrenectomia non necessaria o inappropriata.

Il cateterismo delle vene surrenaliche è dunque l'unico approccio diagnostico utile nel distinguere una forma unilaterale da una bilaterale. Tuttavia a oggi sono usati criteri diagnostici differenti per interpretare sia la lateralizzazione che l'indice di selettività. Il presente studio è stato svolto proprio per dimostrare che criteri diagnostici diversi possono avere un profondo impatto nelle conclusioni diagnostiche e dunque nella scelta terapeutica di un paziente affetto da PA.

Valutando il successo d'incanalamento, aumentando l'indice di selettività (rapporto C adrenal vein/C vena periferica) da 1.1 a 2 la percentuale di cateterismo eseguiti nel nostro centro con successo si riduce da 86,3% al 66,6%, una differenza significativa in termini di trattamento. Appare dunque evidente che l'utilizzo di indici di selettività (indicanti il successo di incanalamento) più permissivi può portare in un numero significativo di pazienti a formulare una diagnosi di sottotipo definitiva

ove al contrario un indice di selettività più ristrettivo avrebbe portato a considerare lo stesso cateterismo di insuccesso (e dunque da ripeterlo) o ad interpretare il risultato con maggiore cautela. L'impatto di differenti criteri diagnostici nell'AVS è stato considerevole nella diagnosi di sottotipo. Il criterio più permissivo ha portato alla diagnosi d'iperaldosteronismo unilaterale circa nel 70 % dei pazienti verso il 50% dei pazienti usando il criterio tipo 2 , differenza lievemente minore se si considerano solo i cateterismo eseguiti con successo (80,7% *versus* 75%). E' significativa invece la differenza tra i due criteri usati nell'identificazione di una forma bilaterale di iperaldoosteronismo (19% *versus* 25%). Visto la netta differenza tra i 2 criteri in termini di conclusione diagnostica una concordanza per ogni AVS è stata trovata solamente nel 50% dei casi eseguiti.

Il cateterismo delle vene surrenaliche è una procedura difficile, specialmente per le difficoltà nell'incanalare la vena surrenalica destra, che è molto sottile e spesso sfocia direttamente nella vena cava inferiore (a differenza della vena surrenalica sinistra che normalmente sfocia nella vena renale sinistra ed è dunque più facile da incanalare.) Il successo di un AVS dipende molto dall'esperienza del radiologo. Usando rapporti di cutoff di cortisolo più elevati si riduce la percentuale di AVS diagnostici; è stato pertanto suggerito di usare criteri diagnostici più permissivi.<sup>53</sup> Tuttavia, come dimostrano anche i nostri dati, criteri più permissivi possono portare a diagnosi di sottotipo incorrette. In uno studio in cui 4 radiologi hanno eseguito un AVS in 60 pazienti, la percentuale di successo dell'incanalamento bilaterale delle vene surrenaliche era solo del 44%.<sup>54</sup> Al contrario il successo di un AVS può essere incrementato a 96% o comunque a più del 80% se il radiologo eseguite è un esperto di settore.<sup>55</sup> La recente introduzione della misurazione real-time di cortisolo durante AVS offre al radiologo una nuova possibilità per incrementare il successo di un cateterismo. Recentemente l'uso del cateterismo delle vene surrenaliche come gold standard è stato messo in discussione, soprattutto per la mancanza di indici di selettività e lateralizzazione standardizzati.<sup>56</sup> Infatti criteri più permissivi per definire l'incanalamento di successo e la lateralizzazione possono ridurre l'accuratezza diagnostica. Questo potrebbe spiegare la ridotta sensibilità e specificità riportata in alcuni studi.

Un recente studio svolto da Mulatero e collaboratori<sup>57</sup> ha dimostrato che usare criteri diagnostici più restrittivi risulta in una maggiore accuratezza e maggiore riproducibilità di diagnosi.

Nel nostro studio i cateterismo sono stati eseguiti senza stimolazione con ACTH. Altri centri utilizzano l'infusione continua di ACTH (50µg/h iniziando 30 minuti prima dell'inizio del cateterismo fino alla fine della procedura) per minimizzare le fluttuazioni di aldosterone indotte dallo stress in caso di incanalamento delle vene surrenaliche non simultaneo, per minimizzare il gradiente di cortisolo dalla vena surrenalica alla vena cava inferiore e per incrementare la secrezione di aldosterone da un adenoma aldosteron-secerne. Tuttavia è stato ipotizzato che la



stimolazione con ACTH potrebbe portare alla stimolazione del surrene controlaterale riducendo dunque la differenza tra i due lati e portando ad diagnosi erronee di ipersecrezione bilaterale. Questo potrebbe succedere quando la soppressione di renina non è presente da molto tempo e dunque la secrezione di aldosterone del surrene controlaterale non è completamente soppressa. L'utilizzo di un bolo ad alte dosi di ACTH (250 µg) durante incanalamento simultaneo delle vene surrenaliche non ha rilevato una maggiore accuratezza diagnostica.<sup>58</sup>

Valutando i dati ottenuti al cateterismo con le immagini TAC eseguite precedentemente abbiamo notato una corrispondenza solamente nel 57,9 % interpretando il cateterismo con i criteri diagnostici più permissivi e nel 47,7% usando il criterio tipo 2 per valutare i risultati del AVS. La diagnosi finale è basata sull'analisi isto-patologica in 29 pazienti (43,9%) sottoposti a surrenectomia monolaterale. Sulla base della sola immagine TAC il 17,5% dei pazienti (interpretando l'AVS con il criterio di tipo 1) e il 31,8% dei pazienti (interpretando l'AVS con il criterio di tipo 2) sarebbe stato sottoposto erroneamente a surrenectomia. I nostri dati dunque confermano la minor sensibilità e specificità della TAC nell'identificare il sottotipo di iperaldosteronismo primitivo e dovrebbe dunque essere usata come procedura diagnostica associata al cateterismo venoso. In uno studio recente<sup>59</sup> è stato dimostrato che il 37% di pazienti con macronodulo surrenalico di diametro maggiore a 10 mm identificato alla TAC presentavano secrezione aldosteronica bilaterale o controlaterale al cateterismo venoso. Risultati simili erano stati dimostrati anche da Young e collaboratori<sup>60</sup> che studiò in un ridotto numero di pazienti la correlazione tra TAC e AVS: evidenziò che il 70% dei noduli identificati alla TAC e il 25% dei macronoduli presentavano secrezione aldosteronica bilaterale al cateterismo. Una recente review<sup>61</sup> di 38 studi e 950 pazienti evidenziò che nel 37,8% procedure di imaging (TAC o RMN) erano discordanti con i risultati ottenuti al AVS. Sulla sola base delle immagini di TAC o RMN per determinare la lateralizzazione di una anomalia surrenalica 14,6% dei pazienti (dove il AVS invece mostrò secrezione bilaterale) sarebbe stata sottoposta erroneamente a surrenectomia, 19,1% dei pazienti sarebbe stato escluso inappropriatamente dall'intervento (al AVS si evidenziava una netta lateralizzazione) mentre in 3,9% dei casi la surrenectomia sarebbe stata eseguita sul lato sbagliato (ove il AVS dimostrò ipersecrezione sul lato controlaterale alla lesione evidenziata alla TAC).

Al contrario Zarneger e collaboratori<sup>62</sup> determinò l'impatto clinico della surrenectomia monolaterale in 59 pazienti studiati con la sola TAC oppure con TAC e AVS. Gli autori hanno riportato che la riduzione dei valori pressori, del numero di farmaci antiipertensivi, della concentrazione plasmatica di aldosterone e la normalizzazione della potassiemia era simile nei due gruppi. Concludevano che la TAC è un metodo affidabile per la diagnosi di APA di diametro

maggiore di 10mm e che il cateterismo dovrebbe essere usato in casi in cui la TAC mostri dei surreni “normali” o anomali bilateralmente.

Tuttavia va ricordato che sia TAC che RMN presentano delle limitazioni. Adenomi piccoli di dimensioni inferiori a 1 cm possono essere interpretati erroneamente come IHA e dunque portare poi a successivo trattamento inadeguato. Macroadenomi unilaterali non secernenti sono una manifestazione comune soprattutto in pazienti anziani e non possono essere distinti da un'APA con la sola TAC. Un'iperplasia surrenalica unilaterale può anche non essere identificata con TAC, poiché la ghiandola surrenalica può apparire normodensa.

Dei pazienti arruolati nel nostro studio, 29 sono stati sottoposti a surrenectomia monolaterale. In base alla diagnosi istopatologica definitiva l'iniziale diagnosi posta con il cateterismo venoso interpretato con il criterio tipo 1 era corrispondente alla diagnosi finale nel 55,1% dei casi rispetto al 86,2% se si interpretavano i dati dell'AVS con il criterio più restrittivo. Infatti come elencato in Tabella 5 il 71% dei pazienti con diagnosi finale di BAH non presentava lateralizzazione al cateterismo interpretando i dati con il criterio tipo 2 e probabilmente non sarebbe stata sottoposta a surrenectomia. Oltretutto l'intervento in questo gruppo di pazienti non è stato risolutivo in termini di guarigione, in quanto la pressione arteriosa si è normalizzata solo dopo l'introduzione di farmaci antiipertensivi post-intervento. Anche il 50% dei pazienti con diagnosi finale di UHA non mostrava lateralizzazione al cateterismo usando il criterio tipo 2 e probabilmente non sarebbe stata sottoposta a surrenectomia. Similmente in 5/18 pazienti (27,7%) con diagnosi finale di APA, in cui non è stata raggiunta una guarigione in termini di normalizzazione dei valori pressori senza l'aggiunta di farmaci antiipertensivi non presentavano una netta lateralizzazione al cateterismo interpretando i dati con il criterio più restrittivo e probabilmente non sarebbero stati sottoposti a surrenectomia. Questo riconferma l'ipotesi che criteri più permissivi all'AVS potrebbero portare a conclusioni diagnostiche errate o meno precise e dunque indurre a decisioni terapeutiche non idonee.

## CONCLUSIONI

Le recenti linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'iperaldosteronismo primitivo hanno chiaramente affermato che il cateterismo venoso surrenalico è la procedura più idonea nell'identificare il sottotipo di iperaldosteronismo primitivo e dunque ne differenziare tra forme unilaterali e bilaterali. La TAC (o la RMN) invece presenta alcune limitazioni e dovrebbe complementare un AVS nella possibilità di formulare una diagnosi. Il cateterismo venoso dovrebbe dunque essere eseguito in tutti i pazienti candidati alla surrenectomia monolaterale, anche in quelli con in cui la TAC visualizza un nodulo surrenalico. Tuttavia l'introduzione del cateterismo in protocolli diagnostici standardizzati è ancora difficoltosa per vari motivi, uno dei quali è sicuramente la mancanza di standardizzazione dei criteri usati per identificare il successo di incanalamento e la lateralizzazione. Il nostro studio dimostra che l'utilizzo di criteri diagnostici più stringenti è più "sensibile" nell'identificare il sottotipo di iperaldosteronismo e risulta in un numero maggiore di interventi di surrenectomia di successo in pazienti con malattia unilaterale al AVS. Tuttavia permangono tutt'ora delle controversie che dovrebbero essere risolte da studi prospettici a largo spettro per definire i cut-off più appropriate per identificare un corretto incanalamento e corretta lateralizzazione.

## BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup> Conn JW, Cohen EL, Rovner DR et al. Normokalemic primary aldosteronism: a dedetectable cause of curable “essential” hypertension. *JAMA* 1965; 193: 200-206.
- <sup>2</sup> Biglieri EG, Kater CE. Steroid characteristics of mineralocorticoid adrenocortical hypertension. *Clin Chem*. 1991; 37:1843-8.
- <sup>3</sup> Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1045-50.
- <sup>4</sup> Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens*. 2000 ;14(5):311-5.
- <sup>5</sup> Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1863-7.
- <sup>6</sup> Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293-300.
- <sup>7</sup> Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension*. 2004;43(3):518-24.
- <sup>8</sup> Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):637-44.
- <sup>9</sup> Dixon AN, Bing RF . Two cases of adrenocortical carcinoma presenting as Conn’s syndrome. *Journal of Human Hypertension* 2001; 15: 75–79.
- <sup>10</sup> McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(5):682-6.
- <sup>11</sup> Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature*. 1992 ;355(6357):262-5.

- 
- <sup>12</sup> Gates LJ, Benjamin N, Haites NE, MacConnachie AA, McLay JS. Is random screening of value in detecting glucocorticoid-remediable aldosteronism within a hypertensive population? *J Hum Hypertens.* 2001;15(3):173-6.
- <sup>13</sup> Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: from genesis to genetics. *Trends Endocrinol Metab.* 2003 Sep;14(7):310-7.
- <sup>14</sup> So A, Duffy DL, Gordon RD, Jeske YW, Lin-Su K, New MI, Stowasser M. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *J Hypertens.* 2005 Aug;23(8):1477-84.
- <sup>15</sup> Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Participants. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension.* 2006;48(2):232-8.
- <sup>16</sup> Ma JT, Wang C, Lam KS, Yeung RT, Chan FL, Boey J, Cheung PS, Coghlan JP, Scoggins BA, Stockigt JR. Fifty cases of primary hyperaldosteronism in Hong Kong Chinese with a high frequency of periodic paralysis. Evaluation of techniques for tumour localisation. *Q J Med.* 1986; 61(235):1021-37.
- <sup>17</sup> Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safer ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, 45:1243–1248.
- <sup>18</sup> Rossi G.P., Sacchetto a, Pavan E, Sconamiglio R, Pietra M, Pessina AC. Left ventricular systolic function in primary aldosteronism and hypertension, *J. Hypertens.* 1997;19:147–151.
- <sup>19</sup> Muiesan M.L., Rizzoni D, Salvetti M, Porteri E, Monteduro C, Guelfi D, Castellano M, Garavelli G, Agabiti-Rosei E. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension, *J. Hypertens.* 2002; 20: 1439–1444.
- <sup>20</sup> Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int.* 2004;66:1-9.
- <sup>21</sup> Ibrahim HN, Hostetter TH. Aldosterone in progressive renal disease. *Semin Nephrol.* 2001;21: 573-579.
- <sup>22</sup> Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:677-688.
- <sup>23</sup> Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:45- 51.

- 
- <sup>24</sup> Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1320-1325.
- <sup>25</sup> Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003;42(2):161-5.
- <sup>26</sup> Sartori M, Calò LA, Mascagna V, Realdi A, Macchini L, Ciccariello L, De Toni R, Cattelan F, Pessina AC, Semplicini A. Aldosterone and refractory hypertension: a prospective cohort study. *Am J Hypertens*. 2006;19(4):373-9.
- <sup>27</sup> Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 1981;141(12):1589-93.
- <sup>28</sup> Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens*. 2006;24(4):737-45.
- <sup>29</sup> Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3266-81.
- <sup>30</sup> Seiler L, Rump LC, Schulte-Mönting J, Slawik M, Borm K, Pavenstädt H, Beuschlein F, Reincke M. Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(3):329-37.
- <sup>31</sup> Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2004;22(2):377-81.
- <sup>32</sup> Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002;40(6):897-902.
- <sup>33</sup> Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994;21(4):315-8.
- <sup>34</sup> Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Semplicini A, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*. 2007; 25(7):1433-42.

- 
- <sup>35</sup> Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism--careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol*. 2004; 217(1-2):33-9.
- <sup>36</sup> Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab*. 2005 Apr;16(3):114-9.
- <sup>37</sup> Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, Holt S, Watumull L, Dolmatch B, Nesbitt S, Vongpatanasin W, Victor R, Wians F, Livingston E, Snyder WH 3rd. Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Arch Surg*. 2006;141(5):497-502.
- <sup>38</sup> Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136(6):1227-35.
- <sup>39</sup> Sarkar SD, Cohen EL, Beierwaltes WH, Ice RD, Cooper R, Gold EN. A new and superior adrenal imaging agent, 131I-6beta-iodomethyl-19-nor-cholesterol (NP-59): evaluation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(2):353-62.
- <sup>40</sup> Mansoor GA, Malchoff CD, Arici MH, Karimedдини MK, Whalen GF. Unilateral adrenal hyperplasia causing primary aldosteronism: limitations of I-131 norcholesterol scanning. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):459-64.
- <sup>41</sup> Melby JC, Spark RF, Dale SL, Egdahl RH, Kahn PC. Diagnosis and localization of aldosterone-producing adenomas by percutaneous bilateral adrenal vein catheterization. *NEJM* 1967; 277: 1050-1056.
- <sup>42</sup> Young WF, Stanson AW. What are the keys of successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrin* 2009; 70: 14-17.
- <sup>43</sup> Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, Pessina AC. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):1083-90.
- <sup>44</sup> Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003 Nov;21(11):2149-57.
- <sup>45</sup> Young WF Jr Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2003;144:2208-13.
- <sup>46</sup> Doppman, J.L. & Gill, J.R. Jr Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 1996; 198: 309-312.

- 
- <sup>47</sup> Carr, C.E., Cope, C., Cohen, D.L., Fraker, D.L. & Trerotola, S.O. (2004) Comparison of sequential versus simultaneous methods of adrenal venous sampling. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2004;15:1245–1250.
- <sup>48</sup> Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135(4):258-61.
- <sup>49</sup> Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev.* 2005;10(1):23-9.
- <sup>50</sup> Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2001;19(3):353-61.
- <sup>51</sup> Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 ;341(10):709-17.
- <sup>52</sup> Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21.
- <sup>53</sup> Rossi GP, Pitter G, Bernante P, Motta R, Feltrin G, Miotto D. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens.* 2008 May;26(5):989-97.
- <sup>54</sup> Harvey A, Kline G, Pasiaka JL. Adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism: comparison of radiographic with biochemical success and the clinical decision-making with "less than ideal" testing. *Surgery.* 2006 Dec;140(6):847-53;
- <sup>55</sup> Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics.* 2005 Oct;25 Suppl 1:S143-58
- <sup>56</sup> Stewart PM, Allolio B. Adrenal vein sampling for Primary Aldosteronism: time for a reality check. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Feb;72(2):146-8.
- <sup>57</sup> Mulatero P, Bertello C, Sukor N, Gordon R, Rossato D, Daunt N, Leggett D, Mengozzi G, Veglio F, Stowasser M. Impact of different diagnostic criteria during adrenal vein sampling on reproducibility of subtype diagnosis in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2010 Mar;55(3):667-73.



- 
- <sup>58</sup> Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GA, Giulini SM, Agabiti-Rosei E, Pessina AC. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension*. 2008 May;51(5):1366-71
- <sup>59</sup> Sarlon-Bartoli G, Michel N, Taieb D, Mancini J, Gonthier C, Silhol F, Muller C, Bartoli JM, Sebag F, Henry JF, Deharo JC, Vaisse B. Adrenal venous sampling is crucial before an adrenalectomy whatever the adrenal-nodule size on computed tomography. *J Hypertens*. 2011;29:1196-202.
- <sup>60</sup> Young WF Jr, Stanson AW, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA. Primary aldosteronism: adrenal venous sampling. *Surgery*. 1996;120:913-9.
- <sup>61</sup> Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151:329-37.
- <sup>62</sup> Zarnegar R, Bloom AI, Lee J, Kerlan RK Jr, Wilson MW, Laberge JM, Gordon RL, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Is adrenal venous sampling necessary in all patients with hyperaldosteronism before adrenalectomy? *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:66-71.