

Riscontro, diagnosi e trattamento di pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo: Linee Guida pratiche della Endocrine Society

John W. Funder¹, Robert M. Carey², Carlos Fardella³, Celso E. Gomez-Sanchez⁴, Franco Mantero⁵, Michael Stowasser⁶, William F. Young Jr.⁷, Victor M. Montori⁷

¹Prince Henry's Institute of Medical Research, Clayton VIC, Australia; ²University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia; ³Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ⁴G.V. (Sonny) Montgomery VA Medical Center, Jackson, Mississippi; ⁵University of Padova, Padova, Italy; ⁶University of Queensland, Brisbane QLD, Australia; ⁷Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Co-Sponsors:

European Society of Hypertension, International Society of Hypertension, Japanese Society of Hypertension, European Society of Endocrinology, International Society of Endocrinology

Traduzione italiana: Anna Patalano, Maria Verena Cicala, Gian Luca Boari

Tradotto con permesso da:

Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.

John W. Funder, Robert M. Carey, Carlos Fardella, Celso E. Gomez-Sanchez, Franco Mantero, Michael Stowasser, William F. Young Jr., and Victor M. Montori

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2008; 93(9): 3266-3281.
Epub June 13, 2008
jcem.endojournals.org

Copyright ©2008, The Endocrine Society

RIASSUNTO

Scopo: nostro obiettivo è stato lo sviluppo di linee guida pratiche per la diagnosi ed il trattamento dell'iperaldosteronismo primitivo.

Partecipanti: il gruppo di studio è stato composto da un Coordinatore, scelto dalla sottocommissione per le linee guida cliniche dell'Endocrine Society (Clinical Guidelines Subcommittee – CGS), sei ulteriori esperti, un metodologo clinico ed uno scrittore di letteratura medica. Il gruppo di studio non ha ricevuto alcun finanziamento o retribuzione per questo lavoro.

Prove scientifiche: i suggerimenti e le raccomandazioni contenuti in queste linee guida sono stati formu-

lati sulla base delle evidenze disponibili in seguito ad una revisione sistematica della letteratura. Abbiamo utilizzato i criteri del gruppo GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) sia per descrivere la qualità delle evidenze che la forza delle indicazioni. Abbiamo utilizzato il termine "raccomandare" per indicare una forte raccomandazione ed il termine "suggerire" quando le evidenze mostravano una minor forza dell'indicazione posta.

Discussione: la ricerca dell'unanimità delle opinioni è stata guidata dalla revisione sistematica delle evidenze disponibili e dalla discussione durante un incontro del Gruppo, numerose conferenze telefoniche e

numerossimi scambi di e-mail. Le bozze, preparate dal gruppo di studio con l'aiuto di uno scrittore scientifico, sono state successivamente riviste dalla CGS dell'Endocrine Society, dalla Clinical Affairs Core Committee (CACC) e dal Council. La versione approvata da CGS e CACC è stata messa a disposizione sul sito web dell'Endocrine Society perché potesse essere oggetto di commento da parte dei membri della Società. In occasione di ogni revisione del testo, il Gruppo di studio ha ricevuto commenti scritti e ha inserito le modifiche ritenute opportune.

Conclusioni: raccomandiamo di ricercare i casi di iperaldosteronismo primitivo nei gruppi di pazienti ipertesi ad alto rischio ed in quelli che presentano ipopotassiemia attraverso la valutazione del rapporto aldosterone/renina misurato in condizioni standard. La diagnosi deve essere confermata/esclusa mediante uno dei quattro test di conferma più comunemente utilizzati. Raccomandiamo che tutti i pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo vengano sottoposti a tomografia computerizzata dei surreni come primo approccio sia per individuare i sottotipi che per escludere un carcinoma della corticale surrenalica. Raccomandiamo di confermare/escludere la presenza di una forma monolaterale di iperaldosteronismo primitivo mediante il campionamento venoso surrenalico bilaterale effettuato da un radiologo esperto. In caso di conferma diagnostica, il trattamento di elezione è la surrenectomia laparoscopica. Raccomandiamo che i pazienti affetti da iperplasia surrenalica bilaterale, o quelli ove non sia indicata la chirurgia,

vengano trattati farmacologicamente con farmaci anti-aldosteronici (farmaci antagonisti dei recettori degli ormoni mineralcorticoidi).

RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI

1.0. Riscontro di nuovi casi

1.1. Raccomandiamo la ricerca di nuovi casi di iperaldosteronismo primitivo (IP) in gruppi di pazienti che presentino una prevalenza relativamente alta di iperaldosteronismo primitivo. (1 | ⊕⊕○○). Essi includono pazienti allo stadio 2 (pressione arteriosa sistolica compresa fra 160 e 179 mmHg e diastolica compresa fra 100 e 109 mmHg) ed allo stadio 3 (pressione arteriosa maggiore od uguale a 180/110 mmHg) della Joint National Commission o con ipertensione resistente alla terapia; pazienti ipertesi con ipopotassiemia spontanea od indotta da diuretici; pazienti ipertesi con riscontro di incidentaloma surrenalico; con ipertensione arteriosa e storia familiare di ipertensione arteriosa ad insorgenza precoce od eventi cerebro-vascolari insorti in giovane età (<40 anni). Raccomandiamo, inoltre, la ricerca di IP in tutti i parenti di primo grado di pazienti affetti da IP. (1 | ⊕○○○)

1.2. Raccomandiamo l'uso del rapporto aldosterone-renina (ARR) per identificare i casi di IP in questi gruppi di pazienti. (1 | ⊕⊕○○)

2.0. Conferma dei nuovi casi

2.1. Prima di procedere alla classificazione del sottotipo, raccomandiamo che i pazienti con un ARR positivo siano sottoposti ad uno dei quattro test di conferma disponibili per dimostrare in via definitiva od escludere la diagnosi. (1 | ⊕⊕○○)

3.0. Classificazione dei sottotipi

3.1. Raccomandiamo che tutti i pazienti affetti da IP siano sottoposti in prima istanza a TC dei surreni sia per una prima classificazione del sottotipo che per escludere voluminose masse che potrebbero indicare la presenza di un carcinoma surrenalico. (1 | ⊕⊕○○)

3.2. Raccomandiamo che, quando l'intervento chirurgico sia possibile e desiderato dal paziente, sia sempre eseguito un prelievo del sangue venoso surrenalico da parte di un radiologo esperto, al fine di distinguere le forme unilaterali da quelle bilaterali. (1 | ⊕⊕⊕○)

3.3. Sugeriamo che i pazienti in cui sia posta diagnosi di IP prima dei 20 anni di età e quelli con storia familiare di IP o di ictus cerebri in giovane età (prima di 40 anni) siano sottoposti ad analisi genetica alla ricerca di iperaldosteronismo correggibile con terapia steroidea (GRA - glucocorticoid remediable aldosteronism). (2 | ⊕○○○)

4.0. Trattamento

4.1. Raccomandiamo che al paziente in cui sia stata documentata la presenza di IP (es. adenoma produttore aldosterone (APA) oppure iperplasia surrenalica monolaterale) venga suggerito un intervento di surrenectomia monolaterale endoscopica. (1 | ⊕⊕○○). Nel caso il paziente non possa o non voglia essere sottoposto ad intervento chirurgico, raccomandiamo trattamento farmacologico con un antagonista del recettore per i mineralcorticoidi (MRA). (1 | ⊕⊕○○)

4.2. Raccomandiamo, nei pazienti affetti da IP dovuto ad iperplasia surrenalica bilaterale, il ricorso a te-

rapia farmacologica con MRA (1 | ⊕⊕OO); suggeriamo l'uso dello spironolattone come agente di prima scelta e dell'eplerenone come alternativa. (2 | ⊕OOO)

4.3. Raccomandiamo, nei pazienti affetti da GRA, l'uso della dose più bassa possibile di glucocorticoidi che sia in grado di normalizzare i valori della pressione arteriosa e della potassiemia come prima linea, piuttosto che la classe MRA. (1 | ⊕OOO)

METODO DI SVILUPPO DELLE LINEE GUIDA BASATE SULLE EVIDENZE

La sottocommissione per le linee guida cliniche dell'Endocrine Society ha ritenuto che la ricerca, la diagnosi ed il trattamento dell'IP fossero un argomento prioritario e che fossero necessarie delle linee guida pratiche; ha pertanto incaricato un Gruppo di studio di sette membri di formulare delle raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche. Questo gruppo ha seguito l'approccio raccomandato dal GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), un gruppo internazionale specializzato nello sviluppo e nell'implementazione delle linee guida basate sulle prove scientifiche (1).

Il Gruppo di studio ha utilizzato le più aggiornate prove scientifiche che i suoi membri sono stati in grado di identificare per realizzare le raccomandazioni, esprimendole in un linguaggio coerente e corredandole con rappresentazione grafica sia della forza della raccomandazione che della forza della prova. In termini di forza della raccoman-

dazione, abbiamo deciso di utilizzare il termine "raccomandiamo" ed il numero 1 quando essa sia molto forte, mentre la parola "suggeriamo" ed il numero 2 quando essa sia più debole.

I cerchi con inscritta una croce (⊕) indicano la qualità dell'evidenza scientifica, pertanto ⊕OOO denota una prova scientifica di qualità molto bassa, ⊕⊕OO bassa qualità, ⊕⊕⊕O moderata qualità, ⊕⊕⊕⊕ alta qualità.

Il Gruppo di Studio ritiene che i pazienti che verranno trattati sulla base delle raccomandazioni forti otterranno in media maggiori vantaggi che danni. Le raccomandazioni più deboli richiedono una più cauta valutazione delle circostanze, delle condizioni del paziente e delle sue preferenze per determinare la miglior linea di condotta da seguire.

Una dettagliata descrizione dello schema di valutazione è già stata pubblicata altrove (2).

Associata ad ogni *raccomandazione* è fornita una descrizione delle *prove scientifiche* e delle *valutazioni* che i partecipanti al gruppo hanno considerato nella redazione della raccomandazione (qualora sia stato ritenuto necessario esplicitarle) nonché i *commenti*, una sezione nella quale vengono forniti suggerimenti tecnici per le condizioni in cui effettuare i test, i dosaggi ed il monitoraggio dei pazienti. Questi commenti tecnici riflettono le migliori prove disponibili applicabili ad un tipico paziente.

Frequentemente, queste prove scientifiche derivano da osservazioni non sistematiche dei membri del gruppo redattore delle linee guida e dovrebbero, pertanto, essere considerate solo dei suggerimenti.

DEFINIZIONE E SIGNIFICATO CLINICO DELL'IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO

Cos'è l'iperaldosteronismo primitivo?

L'IP rappresenta un gruppo di malattie nel quale la produzione di aldosterone risulta inappropriatamente elevata, relativamente autonoma dal sistema renina-angiotensina e non sopprimibile mediante carico salino.

Tale inappropriata produzione di aldosterone causa danni a livello cardiovascolare, soppressione della renina plasmatica, ipertensione arteriosa, ritenzione di sodio ed escrezione di potassio che, se prolungata e di intensità elevata può condurre ad ipopotassiemia. L'IP è comunemente causato da un adenoma surrenalico o da iperplasia surrenalica mono o bilaterale, o, in rari casi, da una condizione di GRA ereditaria.

Quanto è frequente l'iperaldosteronismo primitivo?

La maggior parte degli esperti, in passato, ha indicato la presenza di IP in meno dell'1% dei pazienti con ipertensione arteriosa da lieve a moderata ed ha ritenuto che la presenza di ipopotassiemia fosse una *conditio sine qua non* per la diagnosi (3-9).

Successive evidenze, accumulate nel tempo, hanno messo in dubbio tale assunto.

Studi trasversali e prospettici hanno riscontrato IP in più del 10% dei pazienti ipertesi, sia nell'ambito della medicina generale che specialistica (10-18).

Quanto è frequente l'ipopotassiemia nell'iperaldosteronismo primitivo?

In studi recenti, solo una minoranza dei pazienti affetti da IP ha manifestato ipopotassiemia (9-37%) (19). Pertanto, un'ipertensione arteriosa con normopotassiemia sembra rappresentare la più frequente manifestazione della malattia, mentre l'ipopotassiemia sembra essere presente solo nei casi più gravi. Solo metà dei pazienti affetti da adenoma surrenalico secernente aldosterone ed il 17% di quelli affetti da iperaldosteronismo idiopatico hanno mostrato concentrazioni sieriche di potassio inferiori a 3,5 mmol/l (17, 20); pertanto la presenza di ipopotassiemia ha una bassa sensibilità e specificità ed una bassa predittività per la diagnosi di IP.

▼ **Tabella 1**
 Gruppi con alta prevalenza di IP.

Perché l'iperaldosteronismo primitivo è importante?

Questa condizione è importante non solo per la sua prevalenza, ma anche perché pazienti affetti da IP presentano una morbilità e mortalità cardiovascolare più elevate rispetto ai corrispettivi pazienti ipertesi essenziali omogenei per età, sesso e grado di ipertensione arteriosa (21, 22).

Inoltre, sono disponibili specifici trattamenti per migliorare la prognosi dei pazienti affetti da questa patologia.

1.0. RICERCA DI NUOVI CASI

1.1. Raccomandiamo la ricerca di nuovi casi di IP in gruppi di pazienti con una prevalenza di IP relativamente alta (riportati in *Tabella 1*) (*Figura 1*). (1 | ⊕⊕○○)
 Ciò include i pazienti con ipertensione arteriosa in stadio 2 (valori di pressione arteriosa sistolica

compresi fra 160 e 179 mmHg e di pressione diastolica compresi fra 100 e 109 mmHg), stadio 3 (valori di pressione arteriosa superiori a 180/110 mmHg) od ipertensione resistente alla terapia; ipertensione arteriosa associata ad ipopotassiemia spontanea od indotta da diuretici; ipertensione arteriosa con riscontro di incidentaloma surrenalico; ipertensione arteriosa e storia familiare di ipertensione ad esordio precoce od eventi cerebrovascolari in giovane età (inferiore a 40 anni).

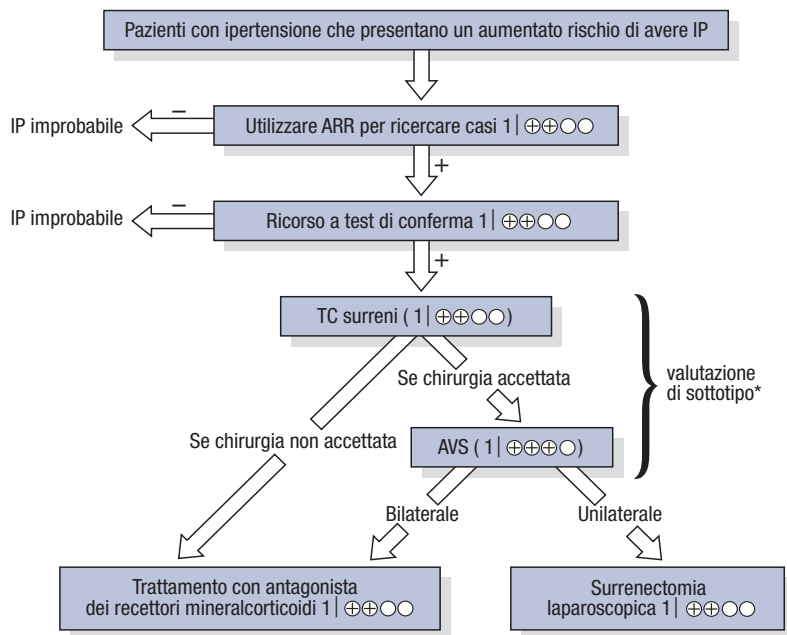
Raccomandiamo, inoltre, la ricerca di IP in tutti i parenti di primo grado dei pazienti in cui sia stato diagnosticato IP. (1 | ⊕○○○)

1.1. Evidenze

Prove indirette collegano il riscontro di IP con migliore prognosi nei pazienti. Non esistono studi clinici di screening che misurino l'impatto del riscontro di IP sulla morbilità,

Gruppo di pazienti	Prevalenza
Ipertensione moderata/severa. Le percentuali di prevalenza qui citate sono da Mosso e coll. (16). Altri Autori hanno riportato stime simili (18, 23-25). La classificazione dei valori di pressione arteriosa per gli adulti (dai 18 anni in poi) è basata sul Sesto Rapporto del JNC (Joint National Committee) per la prevenzione, il riscontro ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa, che stabilisce tre diversi stadi: stadio 1, PAS 140-159, PAD 90-99; stadio 2, PAS 160-179, PAD 100-109; stadio 3, PAS > 180, PAD > 110 (10). Quando PAS e PAD si trovano in differenti categorie, il paziente viene considerato nello stadio più elevato dei due.	Globale, 6,1%; stadio 1 (lieve), 2%; stadio 2 (moderato), 8%; stadio 3 (grave), 13%.
L'ipertensione resistente alla terapia è quella definita come la persistenza di valori superiori a 140/90 nonostante il trattamento con tre farmaci antipertensivi. Le percentuali di prevalenza qui citate provengono dalle referenze (26-31).	17-23%.
Pazienti affetti da ipertensione arteriosa con ipopotassiemia spontanea od indotta da diuretici.	Non sono disponibili dati sulla prevalenza di questa condizione, ma il riscontro di IP è più frequente in questo gruppo.
Ipertensione in presenza di incidentaloma surrenalico (32-37), definita come una massa surrenalica riscontrata incidentalmente durante il ricorso a diagnostica per immagini per motivi non legati al surrene.	Mediana 2% (range 1,1-10%). In uno studio retrospettivo che ha escluso pazienti con ipopotassiemia ed ipertensione grave sono stati riscontrati 16 su 1004 casi di adenoma surrenalico (37).

PAS= Pressione Arteriosa Sistolica; PAD= Pressione Arteriosa Diastolica.



▲ **Figura 1**

Algoritmo per il riscontro, la conferma, la valutazione del sottotipo ed il trattamento dell'iperaldosteronismo primitivo. Raccomandiamo la ricerca di IP nei gruppi di pazienti che presentino una prevalenza di IP relativamente alta (1|⊕⊕○○); sono inclusi pazienti con ipertensione moderata o grave o resistente alla terapia, pazienti con ipopotassiemia spontanea o indotta da diuretici, pazienti ipertesi con riscontro di incidentaloma surrenalico e pazienti con una storia familiare di ipertensione ad esordio precoce o di eventi cerebrovascolari in giovane età (<40 anni).

Raccomandiamo l'uso di ARR per individuare i casi di IP in questi gruppi di pazienti (1|⊕⊕○○).

Raccomandiamo che i pazienti con un ARR positivo vengano sottoposti ad ulteriori valutazioni, facendo ricorso ad uno dei quattro test di conferma, per giungere ad una conferma definitiva o ad una esclusione della diagnosi (1|⊕⊕○○).

Raccomandiamo che tutti i pazienti con IP siano sottoposti ad una TC dei surreni come test iniziale per valutare il sottotipo e per escludere un carcinoma surrenalico (1|⊕⊕○○).

Quando vi sia indicazione al trattamento chirurgico ed il paziente sia favorevole, è opportuno distinguere fra malattia surrenalica mono e bilaterale mediante campionamento di AVS (1|⊕⊕⊕○○).

Raccomandiamo che, nel paziente con adenoma monolaterale documentato mediante campionamento AVS, venga suggerita una surrenectomia laparoscopica monolaterale (1|⊕⊕○○).

Se non esiste indicazione oppure il paziente è contrario a questo intervento, raccomandiamo il ricorso a terapia farmacologica con MRA (1|⊕⊕○○).

Nei pazienti in cui sia presente IP con interessamento surrenalico bilaterale, raccomandiamo l'utilizzo di terapia farmacologica con MRA (1|⊕⊕○○).

*Nei pazienti con IP confermato, che abbiano una storia familiare di IP o ictus in giovane età (<40 anni) o con una di ipertensione ad esordio precoce (<20 anni), suggeriamo la valutazione genetica per identificare un eventuale GRA (2|⊕○○○). Nei pazienti affetti da GRA, raccomandiamo l'uso della dose più bassa possibile di agonisti del recettore glucocorticoidi in grado di normalizzare la pressione arteriosa ed i livelli sierici di potassio (1|⊕○○○).

mortalità o qualità di vita. I pazienti potrebbero essere potenzialmente danneggiati dalla diagnostica e dal trattamento (es. dalla sospensione del trattamento anti-ipertensivo, da indagini vascolari invasive,

dalla surrenectomia) sebbene mirato alla protezione vascolare e ad un migliore e più efficace controllo della pressione arteriosa. Ci sono prove convincenti del fatto che esiste un nesso fra migliore controllo

della pressione arteriosa, riduzione dei livelli di aldosterone e miglioramento della prognosi a livello cardiaco e cerebrovascolare (38). Finché studi prospettici non smentiranno questa affermazione, raccomandiamo che tutti i parenti di primo grado di pazienti affetti da IP siano sottoposti a valutazione del rapporto aldosterone-renina.

1.1. Valutazioni

La nostra raccomandazione di ricercare i casi di IP si propone soprattutto di evitare le serie conseguenze di una mancata diagnosi (e quindi di una corretta terapia chirurgica o farmacologica) mentre dà minore importanza al rischio di diagnosticare erroneamente un iperaldosteronismo in pazienti ipertesi, esponendoli così ad ulteriori indagini diagnostiche.

1.2. Raccomandiamo di utilizzare il valore di ARR per ricercare nuovi casi di IP in questi gruppi di pazienti (Figura 1). (1|⊕⊕○○)

1.2. Evidenze

Il rapporto aldosterone-renina (ARR) è attualmente il più affidabile a disposizione per lo screening per IP. Sebbene manchino delle valide stime delle caratteristiche di questo test (principalmente a causa di limitazioni nel disegno degli studi che se ne sono occupati) (39), numerosi studi hanno dimostrato che la determinazione di tale rapporto è superiore alla misurazione del solo potassio o dell'aldosterone (i quali, entrambi, mostrano minore sensibilità) o della renina (che appare meno specifica) (40-42). Come tutti i test biochimici di screening, anche il rapporto ARR non è privo di falsi negativi e falsi positivi

Farmaco	Classe	Dose	Commenti
Verapamil a lento rilascio	Bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici.	90-120 mg due volte al giorno	Usare da solo oppure in associazione con altri farmaci presenti in questa lista
Idralazina	Vasodilatatore	10-12,5 mg due volte al giorno, aumentabili al bisogno	Iniziare per primo con verapamil a lento rilascio per prevenire la tachicardia riflessa. Iniziare il farmaco a basse dosi previene gli effetti collaterali (compresi cefalea, vampate e palpitazioni)
Prazosina cloridrato	Bloccanti dei recettori alfa adrenergici	0,5-1 mg due o tre volte al giorno, aumentabili al bisogno	Porre attenzione all'insorgenza di ipotensione ortostatica
Doxazosina mesilato	Bloccanti dei recettori alfa adrenergici	1-2 mg una volta al giorno, aumentabili al bisogno	Porre attenzione all'insorgenza di ipotensione ortostatica
Terazosina cloridrato	Bloccanti dei recettori alfa adrenergici	1-2 mg una volta al giorno, aumentabili al bisogno	Porre attenzione all'insorgenza di ipotensione ortostatica

▲ **Tabella 2**

Farmaci che presentano minimi effetti sui livelli di aldosterone plasmatico e che possono essere usati per il controllo dell'ipertensione arteriosa durante lo screening ed i test di conferma per la diagnosi di IP.

(17, 18, 39, 43-45). La *Tabella 2* documenta gli effetti dei farmaci e di diverse condizioni sul risultato di questo test.

Il rapporto aldosterone-renina dovrebbe essere pertanto considerato solo un test di screening ed andrebbe ripetuto se i risultati iniziali dovessero apparire non determinanti o di difficile interpretazione per condizioni di prelievo non ottimali (es. mancata interruzione di alcuni farmaci citati nella *Tabella 2*).

1.2. Valutazioni

Queste valutazioni rafforzano la nostra raccomandazione di sottoporre preferibilmente al test di screening con ARR soggetti appartenenti a gruppi con documentata alta prevalenza di IP.

In particolare, questa raccomandazione tiene in considerazione i costi che avrebbe questo test se applicato a tutti i pazienti affetti da ipertensio-

ne arteriosa essenziale; tuttavia, contro questa raccomandazione di restringere il test ad un gruppo limitato, deve essere tenuto in considerazione il rischio di non riconoscere o riconoscere tardivamente casi di IP in un certo numero di soggetti ipertesi. Alla mancata riduzione dei livelli di aldosterone o al mancato blocco dei suoi effetti potrebbe conseguire la comparsa di un'ipertensione più severa e più resistente al trattamento. Inoltre, è stato riportato da numerosi ricercatori il fatto che la durata dell'ipertensione arteriosa sia un predittore negativo di prognosi dopo surrenectomia monolaterale per APA (46, 47); questo fatto suggerisce che il ritardo nella diagnosi possa esitare in una meno efficace risposta a trattamenti specifici, una volta che sia stata posta diagnosi di IP.

1.2. Commenti: aspetti tecnici richiesti per una corretta implementazione della raccomandazione 1.2

Condizioni di esecuzione del test (Tabelle 3 e 4)

Il rapporto ARR risulta maggiormente sensibile nei pazienti in cui i cam-

pioni ematici siano raccolti al mattino, dopo che il paziente si sia alzato da due ore, normalmente dopo che sia stato lasciato seduto per 5-15 minuti. Idealmente, i pazienti non dovrebbero essere sottoposti a restrizione dietetica salina prima del test e dovrebbero aver sospeso la terapia antipertensiva. Tuttavia, in molti casi, il test può essere ugualmente interpretato, a patto di aver conoscenza degli effetti sui suoi risultati della prosecuzione della terapia con alcuni farmaci o delle condizioni che hanno reso non ottimale la sua esecuzione, in modo tale da decidere se indirizzare il paziente a successivi test atti a confermare od escludere l'IP. La sospensione di tutti i farmaci anti-ipertensivi in grado di interferire con il test è applicabile solo in pazienti con ipertensione arteriosa di grado lieve, ma è potenzialmente problematica in altri e, forse, neppure strettamente necessaria per quei farmaci che presentino un minimo impatto sul suo risultato (*Tabella 2*).

Affidabilità del test

Sebbene siano in fase di sviluppo nuove tecniche, preferiamo utiliz-

zare un test immunometrico valido per l'attività reninica plasmatica (PRA) o per la concentrazione diretta della renina (DRC); si ricorda che la PRA tiene conto di fattori che influiscono sui livelli endogeni di substrato (es. preparazioni che contengono estrogeni).

I laboratori dovrebbero usare, come controlli per monitorare la riproducibilità intra- and interassay e la stabilità delle concentrazioni a lungo termine, aliquote di campioni di plasma umano, in grado di coprire l'intera estensione del range di misura, piuttosto che controlli liofilizzati forniti dal produttore.

Poiché l'ARR dipende molto, per ragioni matematiche, dal valore della renina (49), esso deve essere suffi-

cientemente selettivo da permettere di misurare bassi livelli fino a 0,2-0,3 ng/ml·h (o DRC 2 mU/l) (10, 16). Per quanto riguarda la PRA ma non la DRC, la sensibilità per livelli più bassi di 1 ng/ml·h può essere aumentata prolungando la durata della fase di incubazione del campione, come suggerito da Sealey and Laragh (50). Per quanto riguarda poi il dosaggio dell'aldosterone plasmatico ed urinario, sebbene la maggior parte dei

▼ Tabella 3

Misurazione del rapporto aldosterone-renina (ARR).
Suggerimenti per un possibile approccio.

Misurazione di ARR

A - Accorgimenti per la preparazione alla misurazione di ARR

1. Provare a correggere l'ipopotassiemia, dopo aver misurato i valori plasmatici rilevati nel sangue prelevato lentamente con siringa ed ago (evitare, nei limiti del possibile, l'uso di Vacutainer, che potrebbe essere responsabile di un aumento del potassio); evitare di far stringere il pugno durante il prelievo; aspettare almeno 5 secondi dopo aver sciolto il nodo con il laccio emostatico (se è stato usato per il prelievo) ed assicurarsi che la separazione del plasma dalle cellule avvenga entro trenta minuti dal prelievo.
2. Incoraggiare il paziente ad assumere liberamente (piuttosto che restringere) sodio.
3. Sospendere le sostanze che influenzano marcatamente ARR (48) per almeno 4 settimane:
 - a. spironolattone, eplerenone, amiloride, triamtirene,
 - b. diuretici che determinano perdita di potassio,
 - c. sostanze derivate dalla radice di liquerizia (es. liquerizia confezionata e tabacco da masticare).
4. Se, nonostante la sospensione dei succitati farmaci, il risultato di ARR non appare diagnostico e se l'ipertensione può essere controllata con sostanze che interferiscano marginalmente (vedere *Tabella 2*), sospendere ogni altra molecola che possa influenzare il risultato del rapporto (48) per almeno 2 settimane:
 - a. β -bloccanti, bloccanti dei recettori α -adrenergici (es. clonidina e α -metildopa), FANS,
 - b. ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina, inibitori della renina, calcio-antagonisti diidropiridinici.
5. Nel caso sia necessario mantenere il controllo dei valori pressori, iniziare altri farmaci antipertensivi che presentino un minor effetto su ARR (es. verapamil a rilascio prolungato, idralazina (in associazione con verapamil a rilascio prolungato per evitare la tachicardia riflessa), prazosina, doxazosina, terazosina; vedere *Tabella 2*).
6. Valutare l'utilizzo di OC e di HRT, in quanto i farmaci contenenti estrogeni possono abbassare il DRC e causare un ARR falsamente positivo quando viene misurata la DRC (piuttosto che PRA).

B - Condizioni per il prelievo di sangue

1. Prelevare il sangue a metà mattina, dopo che il paziente è rimasto attivo (seduto, in piedi o in movimento) per almeno 2 ore e seduto per 5-15 minuti.
2. Prelevare il sangue con attenzione, evitando stasi ed emolisi (vedere A.1, più sopra).
3. Mantenere i campioni a temperatura ambiente (e non in ghiaccio perché ciò promuove la conversione della renina dallo stato inattivo a quello attivo) durante il trasporto al laboratorio e prima della centrifugazione; congelare rapidamente la componente plasmatica del campione.

C - Fattori da tenere in considerazione per l'interpretazione dei dati (vedere *Tabella 4*)

1. Età: nei pazienti con età superiore ai 65 anni, per effetto dell'età, la renina può essere più bassa dell'aldosterone, fatto questo che comporta un aumento di ARR.
2. Ora del giorno, alimentazione, postura e durata di quest'ultima.
3. Farmaci.
4. Metodica del prelievo del sangue, tenendo in considerazione ogni possibile problematica.
5. Livelli di potassiemia.
6. Livelli di creatinina ematica (la presenza di insufficienza renale può determinare un ARR falsamente positivo).

HRT= Terapia ormonale sostitutiva; OC= contraccettivi orali.

Fattori	Effetti sui livelli di aldosterone	Effetti sui livelli di renina	Effetti su ARR
Farmaci			
β-bloccanti	↓	↓↓	↑ (FP)
Agonisti centrali α ₂ (es. clonidina, α-metildopa)	↓	↓↓	↑ (FP)
FANS	↓	↓↓	↑ (FP)
Diuretici potassio-disperdenti	→ ↑	↑ ↑	↓ (FN)
Diuretici risparmiatori di potassio	↑	↑ ↑	↓ (FN)
ACE-inibitori	↓	↑ ↑	↓ (FN)
ARBs	↓	↑ ↑	↓ (FN)
Calcio-antagonisti diidropiridinici	→ ↓	↑	↓ (FN)
Inibitori della renina	↓	↓ ↑*	↑ (FP)* ↓ (FN)*
Bilancio del potassio			
Ipopotassiemia	↓	→ ↑	↓ (FN)
Carico di potassio	↑	→ ↓	↑ (FP)
Sodio nella dieta			
Restrizione del sodio	↑	↑ ↑	↓ (FN)
Aumentato apporto di sodio	↓	↓ ↓	↑ (FP)
Età avanzata			
	↓	↓ ↓	↑ (FP)
Altre condizioni			
Insufficienza renale	→	↓	↑ (FP)
PHA-2	→	↓	↑ (FP)
Gravidanza	↑	↑ ↑	↓ (FN)
Iperensione nefro-vascolare	↑	↑ ↑	↓ (FN)
Iperensione maligna	↑	↑ ↑	↓ (FN)

ACE= Enzima di conversione dell'angiotensina; ARB= Bloccanti dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II; FP= falso positivo; FN= falso negativo; FANS= farmaci antinfiammatori non steroidei; PHA-2= pseudoipoadosteronismo di tipo 2 (ipertensione familiare ed iperpotassiemia con normale velocità di filtrazione glomerulare).
 *Gli inibitori della renina abbassano la PRA, ma incrementano la DRC. È pertanto ragionevole pensare che si possano avere dei falsi positivi nell'ARR a causa della renina misurata come PRA e dei falsi negativi quando venga misurata la DRC.

▲ **Tabella 4**
 Fattori che possono influenzare ARR e, pertanto, determinare falsi positivi o falsi negativi.

laboratori utilizzino la metodica RIA, i valori dei campioni di controllo si sono dimostrati, in alcune circostanze, molto disomogenei (51).

Di conseguenza, sta prendendo sempre più piede l'uso della spettrometria di massa, che dà risultati notevolmente più affidabili (52).

Interpretazione

Ci sono differenze importanti e confondenti fra differenti laborato-

ri sia nei metodi che nelle unità usate per indicare i valori di renina e di aldosterone. Nel Sistema Internazionale, 1 ng/dl di aldosterone viene convertito in 27,7 pmol/l; nei metodi immunologici in grado di misurare direttamente la concentrazione di renina, un livello di PRA di 1 ng/ml·h (12,8 pmol/l·min nelle unità del Sistema Internazionale) si converte in una DRC di approssimativamente 8,2 mU/l (5,2 ng/l in unità tradizionali), quando misurati con il metodo automatizzato basato sull'immunochemiluminescenza dall'Istituto Diagnosti-

co Nichols (in passato largamente utilizzato, ma recentemente abbandonato) o con il Bio-Rad Renin II RIA.

Poiché i sistemi di analisi di DRC sono ancora in fase di sviluppo, questi fattori di conversione potrebbero cambiare. Per esempio, una PRA di 1 ng/ml·h viene convertita in un valore di DRC di approssimativamente 12 mU/l (7,6 ng/l) quando venga misurato con il metodo automatizzato basato sull'immunochemiluminescenza Diasorin, recentemente introdotto, ma già ampiamente utilizzato.

In questo articolo esprimiamo i livelli di PRA ed aldosterone in unità convenzionali (aldosterone in nanogrammi per decilitro; PRA in nanogrammi per millilitro per ora), indicando fra parentesi i valori per aldosterone e DRC secondo il Sistema Internazionale (utilizzando il fattore di conversione 8.2).

La mancanza di uniformità nei protocolli diagnostici e nei metodi di campionamento per la misura di ARR è stata associata ad una importante variabilità nei valori soglia utilizzati da gruppi differenti, in valori compresi fra 20 e 100 (68-338) (11, 14, 15, 19, 29, 53, 54).

La maggior parte dei gruppi, tuttavia, usa un valore soglia compreso fra 20 e 40 (68-135), quando il test sia eseguito al mattino con il paziente seduto.

La *Tabella 5* mostra i valori soglia espressi in unità di misura comunemente utilizzate per le concentrazioni plasmatiche di aldosterone, PRA e misurazione diretta della concentrazione plasmatica di renina (DRC).

▼ Tabella 5

Valori cut-off del rapporto aldosterone-renina (ARR), a seconda del dosaggio e dell'unità di misura convenzionale o internazionale in cui vengono calcolati la concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC), l'attività reninica plasmatica (PRA) e la concentrazione di renina diretta (DRC).

Alcuni ricercatori richiedono la presenza di elevati livelli di aldosterone, oltre ad un elevato rapporto aldosterone-renina al fine di considerare positivo il test di screening per IP [normalmente valori di aldosterone >15 ng/dl (416 pmol/l)] (55).

Un approccio alternativo è evitare di stabilire un valore soglia vero e proprio per l'aldosterone plasmatico, ma di riconoscere che la probabilità di un falso positivo nel ARR diventa maggiore quando i livelli di renina siano molto bassi (11).

I risultati di molti studi sembrano concordare con l'approccio che non prevede una soglia formale per i livelli di aldosterone. In uno studio, i livelli di aldosterone nel paziente seduto erano inferiori a 15 ng/dl (416 pmol/l) nel 36% dei 74 pazienti in cui è stata posta diagnosi di IP, dopo uno screening positivo per ARR, definito come superiore a 30 (>100) e la mancata soppressione dell'aldosterone nel test di soppressione con il fludrocortisone, nonché in 4 dei 21 pazienti nei quali è stato riscontrato, mediante campionamento del sangue venoso di provenienza surrenalica (AVS), un IP monolaterale, correggibile chirurgicamente (56). Un altro studio ha riportato livelli di aldosterone plasmatico di 9-16 ng/dl

(250-440 pmol/l) in 16 dei 37 pazienti in cui è stata posta diagnosi di IP mediante test di soppressione con il fludrocortisone (16).

Sebbene sarebbe auspicabile fornire chiare raccomandazioni per il rapporto aldosterone-renina e per i valori di aldosterone plasmatico, la variabilità dei risultati delle analisi fra laboratori e la mancanza di uniformità in letteratura fanno sì che sia più prudente limitarsi ad illustrare vantaggi e svantaggi di ciascuna metodica, lasciando ai clinici la possibilità del giudizio finale.

2.0. DIAGNOSI DI CONFERMA

2.1. Invece di procedere direttamente alla diagnosi di sottotipo, raccomandiamo che i pazienti che presentano un rapporto aldosterone-renina (ARR) positivo, siano sottoposti ad uno dei quattro test di conferma, per confermare o escludere definitivamente la diagnosi (*Figura 1*). (1 | ⊕ ⊕ ⊕ ⊕)

2.1. Evidenze

Non vi è attualmente in letteratura un test indicato come "gold standard" per confermare un iperaldosteronismo primitivo (IP). La validità dei test è stata valutata solo retrospettivamente in un ridotto gruppo

	PRA (ng/ml-h)	PRA (pmol/l-min)	DRC ^a (mU/l)	DRC ^a (ng/l)
PAC (ng/dl)	20	1,6	2,4	3,8
	30^b	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
PAC (pmol/l)	750^b	60	91	144
	1000	80	122	192

^aI valori mostrati sono sulla base di un fattore di conversione della PRA (ng/ml-h) a DRC (mU/l) di 8,2. Il dosaggio di DRC è ancora in evoluzione e, in un metodo automatizzato recentemente introdotto e già comunemente utilizzato, il fattore di conversione è 12 (si veda il testo).

^bI più utilizzati valori di cut-off sono evidenziati in grassetto: cut-off di 30 considerando i valori di PAC e PRA nelle unità di misura convenzionali (equivalente a 830 quando PAC è espresso in unità internazionali [SI]) e 750 quando PAC è espresso in unità internazionali (equivalente a 27 in unità convenzionale).

di pazienti selezionati che presentavano precedentemente (pretest) un'elevata probabilità di IP, e spesso la validità dei test è stata paragonata ad altri test piuttosto che ad una diagnosi certa di IP. Alcune di queste limitazioni sono elencate negli esempi di seguito riportati.

Vi è un'evidenza empirica che studi caso-controllo eseguiti per stabilire l'accuratezza di test diagnostici portino ad una sovrastima dell'accuratezza stessa. Giacchetti e coll. (57) ha eseguito uno studio che includeva 61 pazienti affetti da IP (di cui 26 con APA confermato) e 157 pazienti affetti da ipertensione essenziale. All'analisi ROC è stato evidenziato che un cut-off di 7 ng/dl di aldosterone plasmatico post-infusione salina presentava una sensibilità dell'88% ed una specificità del 100% in pazienti con un rapporto ARR superiore a 40 ng/dl per ng/ml-h. Nello studio prospettico PAPPY, l'analisi di sensibilità/specificità in 317 pazienti sottoposti al test di infusione salina indicava un cut-off di 6,8 ng/dl per l'aldosterone post-infusione. Tuttavia, la sensibilità e la specificità sono risultate modeste (83 e 75%, rispettivamente), con una sovrapposizione di valori tra pazienti affetti e non affetti da IP; l'utilizzo del rapporto aldosterone-cortisolo non aumentava l'accuratezza del test (17, 58).

Attualmente sono in uso quattro differenti test di conferma (test al carico salino orale, infusione salina, test al captopril, test di soppressione con fludrocortisone), e a tutt'oggi mancano evidenze dirette per raccomandare un test piuttosto che un altro. Nonostante sia evidente che questi test differiscano per sensibilità, specificità ed attendibilità, la scelta di un test di conferma è determinata

da costi, compliance e clinica del paziente, routine di laboratorio ed esperienza locale (*Tabella 6*). Va ricordato inoltre che test di conferma quali il carico salino orale o endovenoso dovrebbero essere eseguiti con cautela in pazienti con ipertensione mal controllata o affetti da scompenso cardiaco. In questi casi raccomandiamo durante tali procedure l'utilizzo di farmaci con minimo o nessun effetto sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, elencati in *Tabella 2*, in modo da ottenere un maggior controllo pressorio.

2.1. Valutazioni

I test di conferma giocano un ruolo fondamentale nell'evidenziare valori falsi positivi di ARR in modo da evitare che i pazienti vengano sottoposti ad ulteriori procedure costose ed invasive atte a definire la lateralizzazione dell'eventuale patologia surrenalica.

2.1. Commenti

Nella *Tabella 6* sono elencate la procedura, l'interpretazione e la descrizione di ogni test di conferma.

3.0. CLASSIFICAZIONE DI SOTTOTIPO

3.1. Si raccomanda che tutti i pazienti affetti da IP vengano sottoposti a TAC surrenalica come iniziale studio atto ad identificare il sottotipo e per escludere masse voluminose che potrebbero nascondere un potenziale carcinoma surrenalico (*Figura 1*). (1 | ⊕ ⊕ ⊕ ⊕)

3.1. Evidenze

In caso di riscontro alla TAC di ghiandole surrenali normali, macroadenoma unilaterale (>1 cm),

minimo ispessimento unilaterale di uno strato, microadenoma unilaterale (≤1 cm), micro- o macroadenomi bilaterali (o la combinazione di entrambi), viene indicato il catesterismo delle vene surrenaliche e, se necessario, ulteriori test per identificare il trattamento più adeguato nei pazienti affetti da IP.

Gli adenomi aldosterone-secernenti (APA) appaiono alla TAC solitamente come piccoli noduli ipodensità di dimensioni inferiori a 2 cm, mentre in caso di iperplasia surrenalica idiopatica (IHA) le ghiandole surrenaliche possono apparire normali o mostrare alterazioni nodulari. I carcinomi surrenalici aldosterone-secernenti presentano solitamente diametro maggiore di 4 cm, e come nel caso di altri carcinomi surrenalici, mostrano un fenotipo sospetto alla TAC (69).

Tuttavia la TAC addominale presenta alcune limitazioni. Adenomi di piccole dimensioni possono essere interpretati erroneamente come IHA alle immagini TAC. Inoltre, apparenti microadenomi surrenalici potrebbero rappresentare aree di iperplasia e, in questi casi, una surrenectomia unilaterale sarebbe inappropriata. Macroadenomi unilaterali non secernenti sono di comune riscontro soprattutto in pazienti in età adulta (>40 anni) o negli anziani (70) e non possono essere distinti da un APA con la sola TAC. Un'iperplasia surrenalica unilaterale può essere visibile alla TAC, mentre in alcuni casi la ghiandola surrenalica può apparire normale.

Uno studio ha mostrato che l'immagine TAC ha contribuito alla determinazione della lateralizzazione in soli 59 pazienti su 111 con APA

Test di conferma	Procedura	Interpretazione	Interesse
Test con carico orale di sodio	I pazienti dovrebbero aumentare l'introito di sodio a più di 200 mmol/die (circa 6 g/die) per 3 giorni, verificando tramite la raccolta urinaria delle 24 ore il contenuto di sodio. Il paziente dovrebbe ricevere adeguata supplementazione di KCl a lento rilascio per mantenere la potassiemia nel range di normalità. L'aldosterone urinario è misurato nelle urine delle 24 ore raccolte dalla mattina del giorno 3 alla mattina del giorno 4.	La diagnosi di IP è poco probabile se l'aldosterone urinario è inferiore a 10 µg/24 ore (27,7 nmol/die) in assenza di patologie renali, che potrebbero causare una riduzione dei valori di aldosteronuria anche in presenza di IP. Un'escrezione elevata di aldosterone (>12 µg/24 ore (33,3 nmol/die) alla Mayo Clinic, >14 µg/24 ore (38,8 nmol/die) alla Cleveland Clinic) è molto indicativa di IP.	Questo test non dovrebbe essere eseguito in pazienti affetti da ipertensione severa e non controllata, insufficienza renale o cardiaca, aritmie cardiache o ipopotassiemia severa. La raccolta urinaria delle 24 ore potrebbe essere poco pratica. Inoltre, i limiti metodologici del RIA per l'aldosterone urinario (aldosterone 18-glucuronide o metaboliti acido-labili) potrebbero indebolire l'accuratezza diagnostica; un problema ovviato dall'attuale disponibilità della metodologia HPLC-spettrometri di massa tandem (52). L'aldosterone 18-glucuronide è un metabolita renale, e la sua escrezione può non risultare aumentata in pazienti con patologia renale.
Test di infusione salina (SIT)	Il paziente deve stare in posizione supina da almeno un'ora prima e durante l'infusione endovenosa di 2 litri di soluzione salina 0,9% in 4 ore, iniziando tra le ore 8 e 9.30. I prelievi per renina, aldosterone, cortisolo e potassio vengono eseguiti al tempo zero e dopo 4 ore, monitorando la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca durante la durata del test.	Valori di aldosterone <5 ng/dl post-infusione rendono poco probabile la diagnosi di IP, viceversa livelli >10 ng/dl la rendono molto probabile. Valori compresi tra 5 e 10 ng/dl sono indeterminati (57-60).	Questo test non dovrebbe essere eseguito in pazienti affetti da ipertensione severa e non controllata, insufficienza renale o cardiaca, aritmie cardiache o ipopotassiemia severa.
Test di soppressione con fludrocortisone (FST)	Il paziente riceve 0,1 mg di fludrocortisone per via orale ogni 6 ore per 4 giorni con un supplemento di KCL a lento rilascio (ogni 6 ore a dosi sufficienti a mantenere la concentrazione plasmatica di K intorno a 4 mmol/l, misurata 4 volte al giorno), supplemento di NaCl a lento rilascio (30 mmol 3 volte al giorno assunti con i pasti) e sufficiente introito di sale con la dieta per mantenere un'escrezione urinaria di sodio di almeno 3 mmol/kg. Al quarto giorno l'aldosterone e PRA vengono misurati alle ore 10 con il paziente in posizione seduta ed il cortisolo plasmatico è misurato alle ore 07.00 e 10.00.	Una concentrazione plasmatica di aldosterone in ortostatismo >6 ng/dl alle ore 10 del 4° giorno conferma l'IP; mentre la PRA deve essere <1 ng/ml-h e la concentrazione di cortisolo minore di quella ottenuta alle ore 7 (per escludere un effetto confondente dell'ACTH) (42, 43, 56, 61-63).	Anche se molti centri eseguono questo test in pazienti esterni (purché questi pazienti siano in grado di monitorare frequentemente il potassio), altri centri preferiscono l'ospedalizzazione di alcuni giorni. Molti dati sono stati forniti dal gruppo di Brisbane (42, 43, 56, 61-63), il quale ha stabilito, basandosi su un vasto numero di pazienti studiati in regime ambulatoriale, un cut-off di 6 ng/dl di aldosterone alle ore 10.00 al 4° giorno. Coloro che propongono il FST sostengono che 1) è il più sensibile come test di conferma di IP, 2) è un metodo meno invasivo del SIT e pertanto è meno probabile che induca alterazione dei livelli di aldosterone non-renino dipendenti, 3) consente di ovviare agli effetti confondenti delle variazioni della potassiemia e dell'ACTH (tramite il dosaggio del cortisolo), e 4) è sicuro se eseguito da personale esperto.
Test al Captopril	Il paziente assume 25-50 mg di captopril per via orale dopo un'ora di posizione ortostatica o seduto. Vengono raccolti campioni di sangue per la determinazione di PRA, aldosterone e cortisolo al tempo zero e dopo 1 o 2 ore dall'assunzione di captopril; il paziente rimane seduto durante tutto il test.	L'aldosterone plasmatico è normalmente soppresso dal captopril (>30%). Nei pazienti con IP, la riduzione dell'aldosterone è assente o modesta e la PRA tende a rimanere soppressa. Differenze di risposta al test possono essere viste in pazienti con IHA, in cui si possono avere modificazioni più marcate di aldosterone e PRA con riduzione dell'ARR (23, 64-66).	Sono stati riportati numerosi casi di falsi negativi o risultati equivoci (67, 68).

▲ Tabella 6

Test di conferma nell'iperaldosteronismo primitivo.

confermato chirurgicamente; la TAC ha infatti identificato meno del 25% degli APA con diametro inferiore di 1 cm (62). In un altro stu-

dio, su 203 pazienti con sospetto di IP sottoposti a TAC e a cateterismo surrenalico, la TAC è risultata indicativa solo nel 53% dei casi (71).

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 (71). In un recente studio, 41 pazienti sono stati sottoposti sia a TAC addominale che a cateterismo surrenalico, e solo nel 54% dei casi i dati sono risultati concordanti (72).

Il cateterismo surrenalico è dunque essenziale per individuare la terapia più appropriata in pazienti affetti da IP disposti a sottoporsi ad intervento chirurgico.

Tuttavia, la TAC surrenalica è utile nel determinare lesioni di maggiori dimensioni (>2,5 cm) che potrebbero essere asportate sulla base della loro potenziale malignità e inoltre per meglio localizzare lo sbocco della vena surrenalica destra in vena cava inferiore, in modo da facilitare l'incanalazione della vena durante il cateterismo surrenalico (73, 74).

3.1. Commenti

La RMN non presenta maggiori vantaggi rispetto alla TAC nell'identificare i sottotipi di IP, essendo più costosa ed avendo inoltre minore risoluzione della TAC.

3.2. Nel caso in cui sia indicato e accettato dal paziente il trattamento chirurgico, la distinzione fra patologia surrenalica uni- o bilaterale si basa sul risultato del cateterismo surrenalico che deve essere eseguito da un radiologo esperto (Figura 1). (1 | ⊕⊕⊕○)

Evidenze

La presenza di un'eventuale lateralizzazione dell'ipersecrezione di aldosterone è fondamentale per la

scelta del trattamento dell'IP. La distinzione tra patologia uni- o bilaterale è importante in quanto la surrenectomia unilaterale in pazienti con APA o iperplasia unilaterale (UAH) determina la normalizzazione dell'ipokaliemia e un miglioramento del controllo pressorio in tutti i casi, mentre si è registrata una normalizzazione dei valori pressori nel 30-60% dei casi (46, 75, 76). In caso di iperplasia surrenalica bilaterale (IHA) e GRA, la surrenectomia uni- o bilaterale raramente corregge l'ipertensione (77-81) e il trattamento medico diviene quello di scelta (82). Patologie unilaterali possono essere trattate con terapia medica in caso di rifiuto o controindicazioni all'intervento chirurgico.

Le tecniche di imaging non possono identificare in modo affidabile microadenomi e non sono in grado di distinguere con sicurezza tra incidentalomi e APA. Ciò rende il cateterismo surrenalico la tecnica più accurata per differenziare forme di IP unilaterali da quelle bilaterali. Il cateterismo surrenalico è una tecnica costosa ed invasiva e deve essere evitata in pazienti non affetti da iperaldosteronismo primitivo (83). Poiché il rapporto ARR è soggetto a falsi positivi, i test di conferma dovrebbero essere in grado di eliminare i possibili pazienti con ARR falso-positivo che verrebbero erroneamente sottoposti a cateterismo delle vene surrenaliche.

La sensibilità e specificità di tale indagine (95 e 100% rispettivamente) è maggiore rispetto alla TAC (78 e 75%, rispettivamente) nell'identificare patologie unilaterali (62, 71, 72). Infatti la TAC potrebbe mostrare erroneamente la presenza di noduli unilaterali in pazienti con pa-

tologia bilaterale e dunque indirizzare il paziente verso un intervento chirurgico inappropriato.

Il cateterismo surrenalico è considerato il gold-standard nel differenziare patologie unilaterali (APA o UAH) e patologie bilaterali (IHA) in pazienti con IP (62, 71). Anche se può essere considerata una procedura di difficile esecuzione, in termini di corretto incanalamento della vena surrenalica destra (che normalmente è di dimensioni minori rispetto alla vena surrenalica sinistra e si versa direttamente nella vena cava inferiore piuttosto che nella vena renale), il tasso di successo aumenta rapidamente con l'accrescere dell'esperienza del radiologo. In 47 lavori raccolti in una recente review il tasso di successo nell'incanalazione della vena surrenalica destra su 384 pazienti è risultato del 74% (82). Con l'aumentata esperienza il tasso di successo ha raggiunto il 90-96% (71, 73, 74, 84). L'aggiunta della misurazione estemporanea della cortisolemia nelle vene surrenaliche nel corso del cateterismo ha aumentato l'accuratezza del posizionamento del catetere (85). Alcuni centri sottopongono tutti i pazienti con diagnosi di IP a cateterismo delle vene surrenaliche (62), mentre altri lo usano in modo selettivo (per es. il cateterismo potrebbe non essere eseguito in pazienti di età inferiore a 40 anni con adenoma unilaterale isolato visibile alla TAC) (71, 86). Nei centri che dispongono di radiologi esperti il tasso di complicazioni in corso di cateterismo surrenalico si aggira intorno al 2,5% o meno (71, 73). Il rischio di emorragia surrenalica può essere minimizzato eseguendo preventivamente

una angiografia surrenalica e limitando l'utilizzo del mezzo di contrasto alla minima quantità necessaria per il posizionamento della punta del catetere (74). Quando c'è un sospetto clinico di patologie pro-coagulanti, il rischio di tromboembolia può essere ridotto eseguendo precedentemente un test di screening e somministrando eparina dopo l'esecuzione del cateterismo nei pazienti a rischio.

3.2. Valutazioni

La nostra raccomandazione di eseguire il cateterismo delle vene surrenaliche per la diagnosi di sottotipo in pazienti con IP candidati all'intervento chirurgico gioca un importante ruolo nel prevenire l'intervento di surrenectomia unilaterale inappropriata basata unicamente su immagini TAC, ma riveste un ruolo relativamente basso nell'evitare le possibili complicazioni del cateterismo.

3.2. Commenti

È necessaria la presenza di un radiologo esperto e dedito al sampling surrenalico per l'attuazione della presente raccomandazione.

Attualmente il cateterismo delle vene surrenaliche può essere eseguito applicando tre diversi protocolli: 1) il cateterismo sequenziale o simultaneo bilaterale in condizioni basali, 2) il cateterismo sequenziale o simultaneo bilaterale in condizioni basali seguito da iniezione di ACTH in bolo con prelievo sequenziale o bilaterale simultaneo, 3) infusione continua di ACTH con cateterismo sequenziale bilaterale. Il cateterismo bilaterale simultaneo è di difficile esecuzione e viene usato in pochi centri. Molti gruppi usano l'infusione continua di ACTH

durante il cateterismo per 1) minimizzare oscillazioni della secrezione aldosteronica indotte dallo stress nei cateterismi non simultanei (sequenziali), 2) massimizzare il gradiente di cortisolo delle vene surrenaliche con quello della vena cava, a conferma della correttezza del prelievo dalla vena surrenalica, 3) massimizzare la secrezione aldosteronica in caso di APA (71, 81, 84, 87), e quindi evitare che il prelievo venga eseguito durante una fase di quiescenza della secrezione aldosteronica.

I criteri usati per determinare la lateralizzazione dell'ipersecrezione aldosteronica dipendono dall'infusione o meno di ACTH durante il cateterismo. La concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC) in entrambe le vene surrenaliche va divisa per le rispettive concentrazioni di cortisolo per correggere sia l'effetto di diluizione della vena frenica inferiore che fluisce nella vena surrenalica sinistra sia, nel caso che il cateterismo non sia riuscito perfettamente, per ovviare all'effetto di diluizione della vena cava inferiore nella quale fluisce la vena surrenalica destra.

Il rapporto aldosterone/cortisolo vena surrenale su aldosterone/cortisolo vena surrenale controlaterale è quindi il parametro fondamentale per definire la lateralizzazione. Con la somministrazione continua di ACTH, un cut-off del rapporto aldosterone/cortisolo tra il lato maggiore e quello minore di 4:1 è indicativo di lateralizzazione dell'ipersecrezione (71); un rapporto minore di 3:1 è suggestivo di ipersecrezione di aldosterone bilaterale (71). Utilizzando questi cut-off il cateterismo surrenalico assume una sensibilità del 95% e una specificità del 100% per la diagnosi di patolo-

gie ipersecretrici unilaterali (APA o UHA) (71). Pazienti con un rapporto di lateralizzazione compreso tra 3:1 e 4:1 potrebbero presentare sia patologie unilaterali che bilaterali, e i risultati del cateterismo devono essere confrontati con aspetti clinici, immagini TAC ed ulteriori test per una corretta interpretazione.

Alcuni esperti considerano un indice di lateralizzazione di aldosterone corretto per cortisolo maggiore di 2:1, in assenza di stimolo con ACTH, indicativo di patologia unilaterale (83). Altri confrontano il rapporto aldosterone-cortisolo della vena surrenalica con il rapporto ottenuto da una vena periferica simultaneamente (62). Nel caso in cui il rapporto aldosterone-cortisolo da una vena surrenalica sia significativamente maggiore (di norma almeno 2,5 volte maggiore) di quello raccolto da una vena periferica (vena cava inferiore), ed il rapporto aldosterone-cortisolo della vena controlaterale non superi quello raccolto da una vena periferica (indicando la soppressione controlaterale), il rapporto è indicativo di lateralizzazione, suggerendo che una surrenectomia unilaterale potrebbe curare o migliorare l'ipertensione.

Ruolo dello stimolo con ACTH

Nel caso in cui non venga eseguita l'infusione di ACTH, il cateterismo surrenalico dovrebbe essere eseguito al mattino dopo opportuno riposo notturno. In questo modo possono essere evitati gli effetti sulla secrezione aldosteronica dovuti a cambiamenti di postura in pazienti con IP responsivo ad angiotensina II ed inoltre si sfrutta l'effetto delle alte concentrazioni mattutine di ACTH sulla secrezione di

aldosterone in tutti i tipi di IP (74). Nel caso venga eseguito lo stimolo con ACTH, si dovrebbe procedere con un'infusione continua o un'iniezione in bolo. Per l'infusione continua si inizia la somministrazione di 50 µg di ACTH 30 minuti prima della cateterizzazione, ed essa va poi proseguita durante tutta la procedura (71, 81, 84).

L'altro protocollo prevede invece la somministrazione in bolo di 250 µg di ACTH prima e dopo la procedura. Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che la somministrazione di ACTH in bolo con simultanea cateterizzazione delle vene surrenaliche non aumenta l'accuratezza diagnostica del cateterismo; inoltre l'ACTH potrebbe in effetti aumentare maggiormente la secrezione di aldosterone da parte della ghiandola non adenomatosa rispetto agli APA (88).

Cateterismo

L'incanalamento delle vene surrenaliche avviene mediante un approccio percutaneo, attraverso la vena femorale. La posizione della punta del catetere viene verificata con l'iniezione di una piccola quantità di mezzo di contrasto, sotto controllo radiologico (73). Si ottiene un campione di sangue da entrambe le vene surrenaliche e da una vena periferica, come per esempio la vena iliaca o le vene cubitali, in cui si calcola la concentrazione di aldosterone e cortisolo. Per essere sicuri che non vi sia una contaminazione "crociata", il sangue periferico dovrebbe essere ottenuto da una vena iliaca o cubitale. Il campione di sangue venoso del surrene sinistro si ottiene generalmente posizionando la punta del catetere alla giunzione tra la vena

frenica inferiore e la vena surrenalica sinistra. La vena surrenalica destra è particolarmente difficile da incanalare essendo breve e confluenndo ad angolo retto nella vena cava inferiore (84). Le concentrazioni plasmatiche di cortisolo ottenute dalle vene surrenaliche e dalla vena periferica vengono usate per confermare il successo del cateterismo. Il rapporto di concentrazione plasmatica di cortisolo tra vene surrenaliche e vena periferica è tipicamente maggiore di 10:1 in caso di infusione con ACTH (71) e maggiore di 3:1 non utilizzando il protocollo con infusione (43).

Insuccessi del Cateterismo

Nel caso in cui entrambe le vene surrenaliche non vengano cateterizzate con successo, il medico potrebbe 1) ripetere il cateterismo, 2) trattare il paziente con antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi, oppure 3) prendere in considerazione il trattamento chirurgico basandosi sui risultati ottenuti da altri test (es. TAC surrenalica). Studi addizionali che potrebbero guidare il medico in queste decisioni includono l'utilizzo di test di stimolazione posturale e la scintigrafia con iodocolesterolo.

Test di stimolazione posturale. Alcuni centri utilizzano questo test in pazienti con cateterismo non indicativo o fallito e con presenza di una massa surrenalica unilaterale alla TAC. Questo test, sviluppato nel 1970, si basava su osservazioni che mostravano variazioni diurne della concentrazione plasmatica di aldosterone in pazienti con APA che sembrava relativamente non influenzata da cambiamenti dei li-

velli di angiotensina-II, mentre l'iperplasia surrenalica (IHA) era caratterizzata da aumentata sensibilità a cambiamenti minimi di angiotensina II indotti dall'ortostatismo (89). In una review contenente 16 report pubblicati, l'accuratezza del test di stimolazione posturale è risultata dell'85% in 246 pazienti con APA verificato chirurgicamente (82). La mancanza di accuratezza può essere spiegata dal fatto che alcuni APA sono sensibili all'angiotensina ed alcuni IHA mostrano variazione diurna della concentrazione plasmatica di aldosterone (90). Per tale motivo, il test di stimolazione posturale, soprattutto se dimostra una mancata responsività (esistente negli APA non responsivi all'angiotensina o nell'iperaldosteronismo familiare di tipo I (FH-I), quest'ultimo realmente confermato o escluso tramite test genetici) dovrebbe avere un ruolo limitato, per esempio in pazienti in cui il cateterismo non abbia avuto successo in presenza di una massa surrenalica unilaterale documentata alla TAC (91, 92).

Scintigrafia con iodocolesterolo. La scintigrafia con [¹³¹I]-19-iodocolesterolo è stata usata per la prima volta nel 1970 (93); successivamente, nel 1977, fu introdotto il [6β-¹³¹I]-iodomethyl-19 norcolesterolo (NP-59), tutt'ora in uso (94). Questo tipo di scintigrafia eseguita dopo soppressione con desametasone ha l'ipotetico vantaggio di correlare la funzionalità con le anomalie anatomiche precedentemente evidenziate alla TAC. Tuttavia, la specificità di tale tecnica dipende dalle dimensioni dell'adenoma (95, 96). Il tracciante viene captato po-

co da noduli di dimensioni inferiori a 1,5 cm, pertanto tale tecnica non è molto utile nell'interpretare micronoduli identificati con la TAC ad alta risoluzione (97) e raramente gioca un ruolo nella valutazione di sottotipo. Attualmente in molti centri non viene più utilizzata.

Concentrazioni plasmatiche di 18-idrossicorticosterone. Il 18-idrossicorticosterone viene formato tramite 18-idrossilazione del corticosterone. Pazienti con APA mostrano generalmente livelli di 18-idrossicorticosterone maggiori di 100 ng/dl alle ore 8.00, mentre pazienti con IHA mostrano livelli minori di 100 ng/dl (98). Tuttavia, questa determinazione non presenta l'accuratezza necessaria nell'identificare il sottotipo di IP (82).

3.3. In pazienti con insorgenza di IP prima dei 20 anni d'età ed in pazienti con storia familiare di IP o ictus in età giovane si suggerisce lo studio genetico per un'eventuale diagnosi di GRA (*Figura 1*). (2|⊕○○○)

3.3. Evidenze

Test per l'identificazione di forme familiari di IP: FH-I (GRA)

Si tratta di una sindrome ereditaria autosomica dominante responsabile di meno dell'1% dei casi di iperaldosteronismo primitivo (99). La GRA si presenta in forma molto variabile, con pazienti talvolta normotesi oppure pazienti che presentano qualche stigmata di iperaldosteronismo, insorgenza precoce di ipertensione arteriosa severa e resistente, PRA soppressa.

Molti studi suggeriscono una probabilità elevata di GRA in bambini o giovani affetti da ipertensione ar-

teriosa severa o resistente e familiarità positiva per ipertensione ad insorgenza precoce e/o ictus emorragico prematuro (100, 101). Nello studio di Dluhy e coll. (100), il 50% dei bambini di età inferiore a 18 anni affetti da GRA presentavano alla diagnosi ipertensione moderata o severa (pressione arteriosa > al 99° percentile per età e sesso).

Inoltre, Lichtfield e coll. (101) hanno riportato che in uno studio su 376 pazienti raccolti da 27 alberi genealogici con GRA geneticamente confermati, il 48% di tutti i pazienti degli alberi genealogici con GRA e il 18% di tutti i pazienti affetti da GRA presentavano complicazioni cerebrovascolari, con un'età media d'insorgenza di 32±11,3 anni. Il 70% degli eventi era rappresentato da ictus emorragico con un tasso complessivo di eventi fatali del 61% (101). Il disegno di studio usato in questi report non permette però una stima corretta dell'insorgenza di nuovi casi di GRA.

Test genetici con Southern Blot (102) o long-PCR (103) sono molto sensibili e specifici nell'identificare i casi di GRA, e rendono il dosaggio di 18-cortisone e 18-idrossicortisolo, o il test di soppressione con desametasone non indispensabili.

I test genetici per GRA dovrebbero essere eseguiti in pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo con familiarità di IP o eventi ischemici in età giovane (101, 105), ed in pazienti con insorgenza di ipertensione arteriosa in età pediatrica (<20 anni).

Test per l'identificazione di forme familiari di IP: FH-II

L'iperaldosteronismo familiare di tipo II è una patologia a carattere au-

tosomico dominante e geneticamente eterogenea (106). Al contrario dell'FH di tipo I, il tipo II non è sopprimibile con desametasone ed i test genetici per le mutazioni di GRA risultano negativi (107). Famiglie con FH tipo II possono presentare APA, IHA o entrambi, e clinicamente non sono distinguibili da pazienti con iperaldosteronismo primitivo non familiare (108). Anche se l'FH tipo II è più frequente del tipo I, contando non meno del 7% dei pazienti affetti da IP in un unico studio, la sua prevalenza rimane sconosciuta (108). La base molecolare non è nota anche se numerose analisi di linkage hanno evidenziato un'associazione con la regione cromosomica 7p22 (106, 109).

Adenomi secernenti aldosterone possono inoltre essere presenti raramente in neoplasie endocrine multiple di tipo 1.

4.0. TERAPIA

4.1. Nei pazienti con iperaldosteronismo primitivo con patogenesi monolaterale (da adenoma surrenalico o da iperplasia surrenalica monolaterale) viene raccomandato l'intervento di surrenectomia monolaterale con accesso laparoscopico (*Figura 1*). (1|⊕⊕○○). Nel caso in cui l'intervento chirurgico sia controindicato o il paziente lo rifiuti, è raccomandato un trattamento medico con antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (*Figura 1*). (1|⊕⊕○○)

4.1. Evidenze

La surrenectomia unilaterale con accesso laparoscopico è indicata nei pazienti con forma monolaterale di iperaldosteronismo primitivo

(IP), in quanto comporta un miglioramento dei valori pressori e della kaliemia in quasi il 100% dei casi (76, 110-114).

L'ipertensione arteriosa si riduce (con valori pressori <140/90 mmHg in assenza di farmaci antipertensivi) in circa il 50% dei pazienti con APA (range, 35-60%) successivamente all'intervento di surrenectomia (75, 110); il tasso di guarigione era del 56-77% quando si consideravano come obiettivo valori pressori inferiori a 160/95 mmHg (46, 115, 116).

Non c'è una sicura dimostrazione di un miglioramento della qualità di vita e della morbilità o mortalità conseguenti alla surrenectomia in quanto, a nostra conoscenza, non sono stati ad oggi pubblicati studi a riguardo.

I fattori associati ad un miglioramento dei valori pressori nel periodo postoperatorio includono la presenza o meno di ipertensione in parenti di primo grado e l'uso preoperatorio di al massimo due farmaci antipertensivi (76). Si conoscono altri fattori predittivi di guarigione, anche se sono stati valutati solo su analisi univariate o quando il cut-off di guarigione era di valori pressori inferiori a 160/95 mmHg (46, 110, 113), una durata dell'ipertensione inferiore a 5 anni (46, 47, 75, 76), un rapporto Aldo/PRA preoperatorio più elevato (75, 76), un maggior livello di aldosterone urinario (75, 76) o una risposta positiva al trattamento con spironolattone prima dell'intervento chirurgico (75-111).

La persistenza di ipertensione arteriosa post-intervento può essere causata solitamente da una coesistente ipertensione essenziale (46,

76), dall'età avanzata e/o da una lunga storia di ipertensione.

L'intervento con accesso laparoscopico, se confrontato con la metodica a cielo aperto, è associato ad un'ospedalizzazione più breve e ad un minor numero di complicanze (112, 117, 118).

Dato che il sampling surrenalico è in grado di identificare solo quale ghiandola (ma non quale parte della stessa) iperproduce aldosterone, in seguito a surrenectomia parziale (asportazione solo dell'adenoma lasciando intatto il restante parenchima) può persistere l'ipertensione arteriosa; un persistente aumento dei valori plasmatici di aldosterone è presente in circa il 10% dei pazienti con APA e nel 27% dei pezzi operatori si riscontrano noduli multipli (119).

Il trattamento medico è raccomandato nei casi in cui il paziente non venga sottoposto all'intervento chirurgico. In uno studio retrospettivo su 24 pazienti con APA, trattati per 5 anni con spironolattone o amiloride, i valori pressori sistolici e diastolici sono diminuiti da una media di 175/106 a 129/70 mmHg (120); nell'83% dei casi è stato necessario potenziare la terapia antipertensiva per raggiungere tale risultato.

Inoltre, molti pazienti hanno presentato effetti collaterali dovuti alla terapia con spironolattone quali mastalgia (54%), ginecomastia (33%), crampi muscolari (29%), calo della libido (13%).

A lungo termine la surrenectomia nei pazienti affetti da patologia unilaterale è più efficace in termini di costo/beneficio della terapia medica (121).

Pertanto, siccome la surrenectomia monolaterale per via laparoscopica

può rendere possibile la sospensione della terapia antipertensiva o ridurre gli effetti collaterali correlati alla terapia medica, essa rappresenta la procedura di prima scelta per il trattamento dei pazienti affetti da patologia unilaterale.

4.1. Valutazioni

L'indicazione all'intervento chirurgico di surrenectomia laparoscopica nei pazienti con una malattia unilaterale si basa sul riscontro di una significativa riduzione dei valori pressori e/o del numero di farmaci antipertensivi necessari per un buon controllo pressorio, sulla normalizzazione della secrezione endogena di aldosterone e sulla risoluzione dell'ipokaliemia. Questi benefici sono superiori ai rischi connessi all'intervento chirurgico e postoperatorio, che sono comunque estremamente bassi.

4.1. Commenti

La scelta del trattamento chirurgico richiede comunque la disponibilità di un'equipe con esperienza nella chirurgia surrenalica laparoscopica.

Valutazione preoperatoria

Nei pazienti candidati all'intervento chirurgico, sia l'ipertensione che l'ipokaliemia devono essere ben controllate.

Per ottenere tale controllo, potrebbe essere necessario ritardare l'intervento chirurgico e aggiungere un trattamento con antialdosteronico.

Valutazione postoperatoria

Subito dopo l'intervento chirurgico, dovrebbero essere valutati i livelli di aldosterone plasmatico e di attività reninica plasmatica come indicatori di risposta biochimica

(114), e nel post-operatorio, in prima giornata dovrebbe essere sospesa la supplementazione di potassio, la terapia con spironolattone e ridotta la terapia ipotensiva, se possibile (122).

Nel post-intervento, l'infusione di liquidi dovrebbe essere priva di supplementazione di potassio, a meno che sia presente ipokaliemia (<3 mmol/l), e durante le prime settimane dopo l'intervento dovrebbe essere seguita una dieta ricca di sale in modo da evitare l'iperkaliemia che si può sviluppare a causa di un ipoaldosteronismo dovuto a soppressione cronica del surrene controlaterale (122).

In rari casi potrebbe essere necessario un trattamento temporaneo con fludrocortisone.

Generalmente i valori pressori si normalizzano o presentano un netto miglioramento dopo 1-6 mesi dall'intervento di surrenectomia nei casi di APA, ma in alcuni pazienti possono continuare a scendere anche dopo 12 mesi dall'intervento.

Alcuni centri hanno eseguito nel post-intervento un test di soppressione con fludrocortisone (a 3 mesi dall'intervento per permettere la ripresa funzionale del surrene residuo) in modo da valutare la guarigione dell'iperaldosteronismo primitivo dal punto di vista biochimico (123).

4.2. Nei pazienti affetti da iperaldoosteronismo primitivo da iperplasia surrenalica bilaterale raccomandiamo un trattamento medico con antagonisti dei mineralcorticoidi (1|⊕⊕○○), spironolattone o simili come prima scelta o in alternativa con eplerenone (*Figura 1*). (2|⊕○○○)

4.2. Evidenze

La patologia surrenalica bilaterale comprende l'iperplasia surrenalica idiopatica, l'adenoma surrenalico bilaterale e la GRA. In uno studio su 99 pazienti affetti da IHA sottoposti ad intervento chirurgico, il tasso di normalizzazione dei valori pressori si aggirava solo intorno al 19% dopo surrenectomia unilaterale o bilaterale (77-81). Nessun trial randomizzato di tipo placebo-controllo ha valutato l'efficacia relativa dei vari farmaci nel trattamento dell'iperaldosteronismo primitivo.

Comunque, la fisiopatologia nelle forme da iperplasia surrenalica bilaterale e l'esperienza clinica di lunga data suggeriscono diversi target farmacologici.

Antagonisti dei recettori mineralcorticoidi

Questa classe di farmaci sembra essere efficace nel controllo dei valori pressori e sembra avere un ruolo di protezione d'organo pressione-indipendente.

Spironolattone

Lo spironolattone è stato il farmaco di scelta nel trattamento farmacologico dell'iperaldosteronismo primitivo da oltre 40 anni. Numerosi studi osservazionali eseguiti in pazienti con IHA (nel complesso 122 pazienti) hanno riportato una riduzione dei valori pressori sistolici del 25% e diastolici del 22% dopo trattamento con spironolattone 50-400 mg/die per 1-96 mesi (124-130).

In uno studio condotto su 28 pazienti ipertesi che presentavano un rapporto ARR maggiore di 750 pmol/l (27 ng/dl) per ng/ml·h e una mancata soppressione dei valori di aldosterone dopo infusione

salina in assenza di un adenoma alla TAC, il trattamento con spironolattone (25-50 mg/die) ha ridotto la necessità di farmaci antipertensivi di 0,5 (da una media di 2,3 a 1,8 farmaci), come pure ha determinato una riduzione dei valori pressori sistolici di 15 mmHg (da una media di 161 a 146 mmHg) e dei valori diastolici di circa 8 mmHg (da 91 a 83 mmHg); il 48% dei soggetti ha ottenuto valori pressori inferiori a 140/90 mmHg, e circa la metà è stato trattato in monoterapia con spironolattone (131).

La dose di spironolattone impiegata durante questo studio è stata molto più bassa rispetto alla dose precedentemente considerata necessaria nel trattamento dell'iperaldosteronismo primitivo.

L'incidenza di ginecomastia durante il trattamento con spironolattone è dose-correlata, e uno studio riporta un'incidenza del 6,9% dopo 6 mesi di trattamento ad una dose inferiore a 50 mg/die e del 52% ad un dosaggio superiore a 150 mg/die (132).

L'esatta incidenza di disturbi mestruali in donne in premenopausa in trattamento con spironolattone non è nota.

Dove possibile, il canrenone (un metabolita attivo dello spironolattone) o il potassio canrenoato, suo analogo idrosolubile ad anello aperto, potrebbero essere considerati un trattamento alternativo, in quanto presentano una percentuale minore di effetti collaterali sessuali steroideo-correlati.

Inoltre può essere aggiunto un diuretico tiazidico, triamterene o amiloride, a basse dosi, nel tentativo di ridurre le dosi di spironolattone che, se elevate, potrebbero essere causa di effetti collaterali.

Eplerenone

Si tratta del più recente antagonista dei recettori dei mineralcorticoidi che non presenta effetti anti-androgenici ed agonisti del progesterone (133), riducendo quindi notevolmente gli effetti collaterali endocrini. Negli Stati Uniti e in Giappone è stato approvato nel trattamento delle forme di ipertensione essenziale (134, 135) e sempre negli Stati Uniti e in altri paesi nel trattamento dello scompenso cardiaco post infartuale (136).

Presenta il 60% di attività antagonista sui recettori dei mineralcorticoidi dello spironolattone; tuttavia nonostante la sua migliore tollerabilità, è necessario controbilanciare il maggior costo rispetto allo spironolattone e la mancanza di trial clinici nel trattamento dell'IP.

Terapie alternative

Uno dei meccanismi principali attraverso cui l'aldosterone agisce sulla concentrazione plasmatica di potassio e sodio è la *up-regulation* dell'attività del canale del sodio presente nel tubulo distale renale. Fra gli antagonisti del canale epiteliale del sodio disponibili (amiloride e triamtirene), l'amiloride è stato maggiormente studiato come alternativa nel trattamento dell'iperaldosteronismo primitivo, nonostante presenti un'efficacia minore rispetto allo spironolattone (28, 137).

Essendo un diuretico risparmiatore di potassio, l'amiloride è in grado di migliorare sia l'ipertensione arteriosa che l'ipokaliemia nei pazienti con IP ed è generalmente ben tollerato, non presentando gli effetti collaterali sessuali steroide-dipendenti dello spironolattone, tuttavia

non presenta effetti positivi sulla funzione endoteliale (138, 139).

L'efficacia dei calcio-antagonisti, ace-inibitori e sartani è stata valutata in un numero esiguo di pazienti affetti da IP, e generalmente questi farmaci presentano un'azione anti-ipertensiva, senza agire sull'eccesso di aldosterone. Gli studi eseguiti fino ad ora sono su piccoli gruppi di pazienti e non hanno preso in considerazione gli effetti su parametri di efficacia importanti per il paziente.

Gli inibitori dell'aldosterone sintasi potrebbero giocare un ruolo chiave nel futuro.

4.2. Valutazioni

Queste raccomandazioni permettono di ottenere una riduzione dei valori pressori, una normalizzazione della kaliemia e di eliminare gli effetti dannosi dell'aldosterone a livello vascolare, cardiaco e renale con un numero ridotto di farmaci e con minimi effetti collaterali come la ginecomastia e la disfunzione erettile negli uomini e l'irregolarità mestruale nelle donne. L'eplerenone, data la sua selettività e nonostante il suo costo, rappresenta un'alternativa nel caso in cui gli effetti collaterali legati allo spironolattone risultino difficili da tollerare.

4.2. Commenti

La dose iniziale di spironolattone dovrebbe essere di 12,5-25 mg al dì in singola dose. L'obiettivo è quello di trovare la dose minima efficace aumentando gradualmente il dosaggio fino ad un massimo di 100 mg al dì. La dose iniziale di eplerenone consigliata è di 25 mg una o due volte al dì. Nei pazienti con insufficienza renale cronica di

grado III (filtrazione glomerulare <60 ml/min × 1,73 m²) lo spironolattone e l'eplerenone dovrebbero essere usati con cautela a causa del rischio di iperkaliemia, ma nelle insufficienze di grado IV gli antialdosteronici dovrebbero essere evitati. 4.3. Nei pazienti affetti da GRA raccomandiamo l'uso delle dosi più basse di glucocorticoidi in grado di normalizzare i valori pressori e la kaliemia, piuttosto che un trattamento di prima scelta con antialdosteronici (*Figura 1*). (1 | ⊕○○○)

4.3. Evidenze

Pazienti affetti da GRA devono essere sottoposti a trattamento con glucocorticoidi in modo da sopprimere parzialmente la secrezione ipofisaria di ACTH. Noi raccomandiamo l'utilizzo di glucocorticoidi sintetici, quali il desametasone o il prednisone, che hanno una maggiore durata d'azione rispetto all'idrocortisone.

Preferibilmente la terapia glucocorticoidica dovrebbe essere assunta alla sera prima di coricarsi in modo da sopprimere il picco mattutino dell'ACTH.

La misura delle concentrazioni di PRA ed aldosterone può essere utile per valutare l'efficacia terapeutica ed evitare sovradosaggi.

L'eccesso di terapia steroidea deve essere evitato in quanto può portare alla sindrome di Cushing iatrogena e ad una ridotta crescita nei bambini (100).

In generale, dovrebbe essere somministrato il dosaggio più basso in grado di normalizzare i valori pressori e/o la kaliemia (74).

La terapia steroidea non sempre è in grado di normalizzare i valori pressori, pertanto in alcuni casi potrebbe essere considerato un trattamen-

to aggiuntivo con antialdosteronici. Nei bambini, nei quali potrebbero esserci problemi di ritardo di crescita o effetti antiandrogeni, rispettivamente con l'uso di glucocorticoidi e spironolattone, potrebbe essere indicato l'uso dell'epirenone.

4.3. Valutazioni

Il trattamento della GRA ha una notevole importanza nel prevenire eventuali conseguenze dell'iperaldosteronismo e solo trascurabili effetti collaterali dovuti al trattamento cronico con glucocorticoidi.

4.3. Commenti

La dose iniziale di desametasone negli adulti è di 0,125-0,25 mg al dì. La dose iniziale di prednisone è di 2,5-5 mg al dì. In entrambi i casi la terapia viene generalmente assunta prima di coricarsi.

BIBLIOGRAFIA

- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams Jr JW, Zaza S (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328: 1490
- Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM (2008) A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 666-673
- Andersen GS, Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE (1988) The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *J Hum Hypertens* 2: 187-189
- Berglund G, Andersson O, Wilhelmson L (1976) Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a random population sample. *Br Med J* 2: 554-556
- Fishman LM, Kuchel O, Liddle GW, Michelakis AM, Gordon RD, Chick WT (1968) Incidence of primary aldosteronism uncomplicated "essential" hypertension. A prospective study with elevated aldosterone secretion and suppressed plasma renin activity used as diagnostic criteria. *JAMA* 205: 497-502
- Kaplan NM (1967) Hypokalemia in the hypertensive patient, with observations on the incidence of primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 66: 1079-1090
- Streeten DH, Tomycz N, Anderson GH (1979) Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med* 67: 403-413
- Tucker RM, Labarthe DR (1977) Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975. *Mayo Clin Proc* 52: 549-545
- Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW (1987) Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 147: 1289-1293
- Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J (2000) Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1863-1867
- Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC (1994) High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21: 315-318
- Grim CE, Weinberger MH, Higgins JT, Kramer NJ (1977) Diagnosis of secondary forms of hypertension. A comprehensive protocol. *JAMA* 237: 1331-1335
- Hamlet SM, Tunny TJ, Woodland E, Gordon RD (1985) Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 12: 249-252
- Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM (2000) High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 14: 311-315
- Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young Jr WF (2000) Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2854-2859
- Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE (2003) Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 42: 161-165
- Rossi GP, Bernini G, Callumi 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 (2006) A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 48: 2293-2300
- Schwartz GL, Turner ST (2005) Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 51: 386-394
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young Jr WF (2004) Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1045-1050
- Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Mattarello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F (2006) Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPA Study. *Hypertension* 48: 232-238
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ (2005) Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 45: 1243-1248
- Stowasser M, Sharmam J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH (2005) Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5070-5076
- Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F (2002) High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 15: 896-902
- Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky Jr J (2003) Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 17: 349-352
- Williams JS, Williams GH, Raji A, Jeunemaitre X, Brown NJ, Hopkins PN, Conlin PR (2006) Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens* 20: 129-136
- Benchetrit S, Bernheim J, Podjarny E (2002) Normokalemic hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension. *Isr Med Assoc J* 4: 17-20
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P (2002) Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 40: 892-896
- Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP (2004) Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 22: 2217-2226
- Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC (2001) Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 37: 699-705
- Goodfriend TL, Calhoun DA (2004) Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldoster-

- terone: theory and therapy. *Hypertension* 43: 518-524
31. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM (2004) Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 125: 112-117
 32. Aso Y, Homma Y (1992) A survey on incidental adrenal tumors in Japan. *J Urol* 147: 1478-1481
 33. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M (2003) Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 149: 273-285
 34. Bulow B, Ahren B (2002) Adrenal incidentaloma: experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Intern Med* 252: 239-246
 35. Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG (1994) Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg* 129: 291-296
 36. Kim HY, Kim SG, Lee KW, Seo JA, Kim NH, Choi KM, Baik SH, Choi DS (2005) Clinical study of adrenal incidentaloma in Korea. *Korean J Intern Med* 20: 303-309
 37. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A (2000) A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 637-644
 38. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, Pessina AC (1996) Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 27: 1039-1045
 39. Montori VM, Young Jr WF (2002) Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 31: 619-632, xi
 40. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiya T (1981) A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 141: 1589-1593
 41. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S (1991) Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 952-957
 42. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM (2003) High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 21: 2149-2157
 43. Gordon RD (1995) Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 18: 495-511
 44. Stowasser M, Gordon RD (2004) The aldosterone-renin ratio for screening for primary aldosteronism. *Endocrinologist* 14: 267-276
 45. Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K (2003) Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2489-2494
 46. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM (1996) Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg* 131: 646-650
 47. Streeten DH, Anderson Jr GH, Wagner S (1990) Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. *Am J Hypertens* 3: 360-365
 48. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F (2002) Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 40: 897-902
 49. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST (2001) Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 76: 877-882
 50. Sealey JE, Laragh JH (1975) Radioimmunoassay of plasma renin activity. *Semin Nucl Med* 5: 189-202
 51. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Beuschlein F, Reincke M, Bidlingmaier M (2006) Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps. *Clin Chem* 52: 1749-1755
 52. Guo T, Taylor RL, Singh RJ, Soldin SJ (2006) Simultaneous determination of 12 steroids by isotope dilution liquid chromatography-photospray ionization tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 372: 76-82
 53. Tiu SC, Choi CH, Shek CC, Ng YW, Chan FK, Ng CM, Kong AP (2005) The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 72-78
 54. Young Jr WF (1997) Primary aldosteronism: update on diagnosis and treatment. *Endocrinologist* 7: 213-221
 55. Young WF (2007) Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 607-618
 56. Stowasser M, Gordon RD (2004) Primary aldosteronism: careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol* 217: 33-39
 57. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F (2006) Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 24: 737-745
 58. 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 (2007) Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens* 25: 1433-1442
 59. Holland OB, Brown H, Kuhnert L, Fairchild C, Risk M, Gomez-Sanchez CE (1984) Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension* 6: 717-723
 60. Kem DC, Weinberger MH, Mayes DM, Nugent CA (1971) Saline suppression of plasma aldosterone in hypertension. *Arch Intern Med* 128: 380-386
 61. Gordon RD (1994) Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 344: 240-243
 62. Gordon RD (2001) Diagnostic investigations in primary aldosteronism. In: Zanchetti A, ed. *Clinical medicine series on hypertension*. Maidenhead, UK: McGraw-Hill International; 101-111
 63. Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ (1994) Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension. In: Swales J, ed. *Textbook of hypertension*. London: Blackwell Scientific; 865-892
 64. Agharazii M, Douville P, Grose JH, Lebel M (2001) Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 37: 1440-1443
 65. Mantero F, Fallo F, Opocher G, Armanini D, Boscaro M, Scaroni C (1981) Effect of angiotensin II and converting enzyme inhibitor (captopril) on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Sci (Lond)* 61 (Suppl 7): 289s-293s
 66. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F (2007) Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 50: 424-431
 67. Hambling C, Jung RT, Gunn A, Browning MC, Bartlett WA (1992) Re-evaluation of the captopril test for the diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36: 499-503
 68. Mulatero P, Bertello C, Garrone C, Rossato D, Mengozzi G, Verhovez A, Fallo F, Veglio F (2007) Captopril test can give misleading results in patients with suspect primary aldosteronism. *Hypertension* 50: e26-e27
 69. Young Jr WF (2007) Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 356: 601-610
 70. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B (1995) Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 16: 460-484
 71. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA (2004) Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 136: 1227-1235
 72. Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, Holt S, Watumull L, Dolmatch B, Nesbitt S, Vongpatanasin W, Victor R, Wiens F, Livingston E, Snyder 3rd WH

- (2006) Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Arch Surg* 141: 497-502
73. Daunt N (2005) Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics* 25 (Suppl 1): S143-S158
 74. Stowasser M, Gordon RD (2001) Familial hyperaldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 78: 215-229
 75. Meyer A, Brabant G, Behrend M (2005) Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg* 29: 155-159
 76. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA (2001) Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 135: 258-261
 77. Baer L, Sommers SC, Krakoff LR, Newton MA, Laragh JH (1970) Pseudoprimary aldosteronism. An entity distinct from true primary aldosteronism. *Circ Res* 27: 203-220
 78. Gunnells Jr JC, Bath NM, Sode J, Robinson RR (1967) Primary aldosteronism. *Arch Intern Med* 120: 568-574
 79. Priestley JT, Ferris DO, ReMine WH, Woolner LB (1968) Primary aldosteronism: surgical management and pathologic findings. *Mayo Clin Proc* 43: 761-775
 80. Rhamy RK, McCoy RM, Scott Jr HW, Fishman LM, Michelakis AM, Liddle GW (1968) Primary aldosteronism: experience with current diagnostic criteria and surgical treatment in fourteen patients. *Ann Surg* 167: 718-727
 81. Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW, Kem DC, Ganguly A, Kramer NJ, Yune HY, Wellman H, Donohue JP (1979) Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment. *Ann Intern Med* 90: 386-395
 82. Young Jr WF, Klee GG (1988) Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 17: 367-395
 83. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, Pessina AC (2001) 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* 86: 1083-1090
 84. Doppman JL, Gill Jr JR (1996) Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 198: 309-312
 85. Mengozzi G, Rossato D, Bertello C, Garrone C, Milan A, Pagni R, Veglio F, Mulatero P (2007) Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. *Clin Chem* 53: 1968-1971
 86. Tan YY, Ogilvie JB, Triponez F, Caron NR, Kebebew EK, Clark OH, Duh QY (2006) Selective use of adrenal venous sampling in the lateralization of aldosterone-producing adenomas. *World J Surg* 30: 879-885
 87. Carr CE, Cope C, Cohen DL, Fraker DL, Trerotola SO (2004) Comparison of sequential versus simultaneous methods of adrenal venous sampling. *J Vasc Interv Radiol* 15: 1245-1250
 88. Rossi GP, Ganzaroli C, Miotto D, De Toni R, Palumbo G, Feltrin GP, Mantero F, Pessina AC (2006) Dynamic testing with high-dose adrenocorticotrophic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients. *J Hypertens* 24: 371-379
 89. Ganguly A, Dowdy AJ, Luetscher JA, Melada GA (1973) Anomalous postural response of plasma aldosterone concentration in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 401-404
 90. Gordon RD, Gomez-Sanchez CE, Hamlet SM, Tunny TJ, Klemm SA (1987) Angiotensin-responsive aldosterone-producing adenoma masquerades as idiopathic hyperaldosteronism (IHA: adrenal hyperplasia) or low-renin essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 5: S103-S106
 91. Espiner EA, Ross DG, Yandle TG, Richards AM, Hunt PJ (2003) Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3637-3644
 92. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill Jr JR (2000) Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4526-4533
 93. Conn JW, Morita R, Cohen EL, Beierwaltes WH, McDonald WJ, Herwig KR (1972) Primary aldosteronism. Photoscanning of tumors after administration of ¹³¹I-19-iodocholesterol. *Arch Intern Med* 129: 417-425
 94. Sarkar SD, Cohen EL, Beierwaltes WH, Ice RD, Cooper R, Gold EN (1977) A new and superior adrenal imaging agent, ¹³¹I-6 β -iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59): evaluation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 353-362
 95. Hogan MJ, McRae J, Schambelan M, Biglieri EG (1976) Location of aldosterone-producing adenomas with ¹³¹I-19-iodocholesterol. *N Engl J Med* 294: 410-414
 96. Nomura K, Kusakabe K, Maki M, Ito Y, Aiba M, Demura H (1990) Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 825-830
 97. Mansoor GA, Malchoff CD, Arici MH, Karimeddini MK, Whalen GF (2002) Unilateral adrenal hyperplasia causing primary aldosteronism: limitations of I-131 norcholesterol scanning. *Am J Hypertens* 15: 459-464
 98. Biglieri EG, Schambelan M (1979) The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 49: 87-91
 99. McMahon GT, Dluhy RG (2004) Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Cardiol Rev* 12: 44-48
 100. Dluhy RG, Anderson B, Harlin B, Ingelfinger J, Lifton R (2001) Glucocorticoid-remediable aldosteronism is associated with severe hypertension in early childhood. *J Pediatr* 138: 715-720
 101. Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG (1998) Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 31: 445-450
 102. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM (1992) A chimaeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 355: 262-265
 103. Jonsson JR, Klemm SA, Tunny TJ, Stowasser M, Gordon RD (1995) A new genetic test for familial hyperaldosteronism type I aids in the detection of curable hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 207: 565-571
 104. Fardella CE, Pinto M, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Jilil J, Montero J (2001) Genetic study of patients with dexamethasone-suppressible aldosteronism without the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4805-4807
 105. Gates LJ, Benjamin N, Haites NE, MacConnachie AA, McLay JS (2001) Is random screening of value in detecting glucocorticoid-remediable aldosteronism within a hypertensive population? *J Hum Hypertens* 15: 173-176
 106. So A, Duffy DL, Gordon RD, Jeske YW, Lin-Su K, New MI, Stowasser M (2005) Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *J Hypertens* 23: 1477-1484
 107. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Finn WL, Krek AL (1991) Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new familial variety. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 18: 283-286
 108. Stowasser M, Gordon RD (2003) Primary aldosteronism: from genesis to genetics. *Trends Endocrinol Metab* 14: 310-317
 109. Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, Taymans SE, Lin JP, Huggard P, Gordon RD, Stratakis CA (2000) A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J Med Genet* 37: 831-835
 110. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlusssel Y, Vaughan Jr ED, Sos TA, Atlas SA, Muller FB, Acevedo R, Ulick S, Laragh JH (1994) Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 121: 877-885
 111. Harris DA, Au-Yong I, Basnyat PS, Sadler GP, Wheeler MH (2003) Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex. *Eur J Surg Oncol* 29: 467-474
 112. Rossi H, Kim A, Prinz RA (2002) Primary hyperaldosteronism in the era of laparoscopic adrenalectomy. *Am Surg* 68: 253-256; discussion 256-257

113. Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ, Storie WJ, Rutherford JC, Gordon RD (1994) Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21: 319-322
114. Young Jr WF (2003) Primary aldosteronism: changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 144: 2208-2213
115. Lo CY, Tam PC, Kung AW, Lam KS, Wong J (1996) Primary aldosteronism. Results of surgical treatment. *Ann Surg* 224: 125-130
116. Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, Lecomte-Houcke M, Decoulx M, Wemeau JL, Lefebvre J, Racadot A, Ernst O, Huglo D, Carre A (1998) Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery* 124: 1128-1133
117. Jacobsen NE, Campbell JB, Hobart MG (2003) Laparoscopic versus open adrenalectomy for surgical adrenal disease. *Can J Urol* 10: 1995-1999
118. Rutherford JC, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Gordon RD (1996) Laparoscopic adrenalectomy. *World J Surg* 20: 758-760; discussion 761
119. Ishidoya S, Ito A, Sakai K, Satoh M, Chiba Y, Sato F, Arai Y (2005) Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol* 174: 40-43
120. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL (1999) Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Ann Intern Med* 131: 105-108
121. Sywak M, Pasiaka JL (2002) Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br J Surg* 89: 1587-1593
122. Mattsson C, Young Jr WF (2006) Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2: 198-208
123. Rutherford JC, Taylor WL, Stowasser M, Gordon RD (1998) Success of surgery for primary aldosteronism judged by residual autonomous aldosterone production. *World J Surg* 22: 1243-1245
124. Brown JJ, Davies DL, Ferriss JB, Fraser R, Haywood E, Lever AF, Robertson JI (1972) Comparison of surgery and prolonged spironolactone therapy in patients with hypertension, aldosterone excess, and low plasma renin. *Br Med J* 2: 729-734
125. Crane MG, Harris JJ (1970) Effect of spironolactone in hypertensive patients. *Am J Med Sci* 260: 311-330
126. Ganguly A, Luetscher JA (1976) Spironolactone therapy in primary aldosteronism: diagnostic and therapeutic implications. In: Sambhi MP, ed. *Systemic effects of antihypertensive agents*. New York: Stratton; 383-392
127. Helber A, Wambach G, Hummerich W, Bonner G, Meurer KA, Kaufmann W (1980) Evidence for a subgroup of essential hypertensives with non-suppressible excretion of aldosterone during sodium loading. *Klin Wochenschr* 58: 439-447
128. Kater CE, Biglieri EG, Schambelan M, Arteaga E (1983) Studies of impaired aldosterone response to spironolactone-induced renin and potassium elevations in adenomatous but not hyperplastic primary aldosteronism. *Hypertension* 5: V115-V121
129. Kremer D, Beevers DG, Brown JJ, Davies DL, Ferriss JB, Fraser R, Lever AF, Robertson JI (1973) Spironolactone and amiloride in the treatment of low renin hyperaldosteronism and related syndromes. *Clin Sci Mol Med Suppl* 45 (Suppl 1): 213s-218s
130. Wambach G, Helber A, Bonner G, Hummerich W, Meurer KA, Kaufmann W (1980) [Spironolactone in essential hypertension associated with abnormal aldosterone regulation and in Conn's syndrome (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 105: 647-651 (German)
131. Lim PO, Jung RT, MacDonald TM (1999) Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 48: 756-760
132. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, Corvol P, Menard J (1987) Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 60: 820-825
133. de Gasparo M, Joss U, Ramjouw HP, Whitebread SE, Haenni H, Schenkel L, Kraehenbuehl C, Biollaz M, Grob J, Schmidlin J (1987) Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 240: 650-656
134. Burgess ED, Lacourciere Y, Ruilope-Urioste LM, Oparil S, Kleiman JH, Krause S, Roniker B, Maurath C (2003) Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 25: 2388-2404
135. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ (2002) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 15: 709-716
136. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348: 1309-1321
137. Lim PO, Young WF, MacDonald TM (2001) A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 19: 353-361
138. Farquharson CA, Struthers AD (2000) Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 101: 594-597
139. Farquharson CA, Struthers AD (2002) Increasing plasma potassium with amiloride shortens the QT interval and reduces ventricular extrasystoles but does not change endothelial function or heart rate variability in chronic heart failure. *Heart* 88: 475-480