



Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

IPERALDOSTERONISMI PRIMITIVI RCG010

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi www.malattierare.toscana.it

Professionisti Responsabili del PDTA Prof. Massimo Mannelli / Prof.ssa Csilla Krausz Azienda AOU Careggi

1. Definizione

Eccessiva, inappropriata ed autonoma produzione di aldosterone.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

- Adenoma surrenalico aldosterone secernente (adenoma di Conn)
- Iperplasia surrenalica bilaterale idiopatica
- Iperplasia surrenalica monolaterale
- Carcinoma surrenalico aldosterone secernente
- Tumore extrasurrenalico aldosterone secernente
- Iperaldosteronismo familiare tipo I (GRA)
- Iperaldosteronismo familiare tipo II
- Iperaldosteronismo familiare tipo III
- Iperaldosteronismo familiare tipo IV

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

PREMESSA/INTRODUZIONE

L'iperaldosteronismo primitivo ha una prevalenza che varia dal 2-3% al 30% a seconda dei lavori. Secondo i dati dello studio PAPY (Primary ALdosteronism Prevalence in Hypertension) la prevalenza dell'iperaldosteronismo primitivo è del 11.2% nei soggetti ipertesi.

Il 9-37% dei soggetti affetti presenta ipokaliemia.

Popolazione da sottoporre a screening

Si consiglia di indagare l'iperaldosteronismo primitivo in pazienti con pressione arteriosa costante superiore a 150/100 mmHg in almeno tre misurazioni effettuate in giorni diversi, con ipertensione (> 140/90 mm Hg) resistente a tre farmaci antipertensivi convenzionali (incluso un diuretico), o pressione arteriosa controllata (<140/90 mm Hg) con quattro o più farmaci antipertensivi; ipertensione e ipopotassiemia spontanea o indotta da diuretici; ipertensione e incidentaloma



surrenalico; ipertensione e apnea notturna; ipertensione e storia familiare di ipertensione a precoce insorgenza o evento cerebrovascolare in giovane età (<40 anni); e tutti i parenti ipertesi di primo grado di pazienti con iperaldosteronismo primitivo.

Una menzione particolare meritano le forme familiari che rappresentano l'1-10% dei casi.

L'iperaldosteronismo familiare di tipo I (GRA, Glucocorticoid Remediable hyperAldosteronism) è sopprimibile con i corticosteroidi che ne rappresentano la terapia. Si tratta di una forma monogenica a trasmissione autosomica dominante dovuta alla presenza di un gene chimerico formato dal promotore ACTH-dipendente e dai primissimi pochi esoni di CYP11B1 fusi con molti esoni di CYP11B2. Il risultato è un enzima con attività di aldosterone sintasi che risponde allo stimolo dell'ACTH.

La forma familiare di tipo II è anche essa a trasmissione autosomica dominante ma è più comune della tipo I e rappresenta circa il 7% dei casi. A differenza della tipo I non è sopprimibile con corticosteroidi.

Recentemente è stato scoperto il gene responsabile di questa forma; si tratta del gene codificante per il canale del Cloro CLCN2.

L'iperaldosteronismo familiare di tipo III è causato dalla mutazione dei canali del potassio KCNJ5 espressi sulla superficie delle cellule della zona glomerulare e coinvolti nel controllo della sintesi e secrezione di aldosterone. Quando mutato il canale perde la sua selettiva permeabilità al potassio ed acquisisce permeabilità costitutiva al sodio con costante depolarizzazione della cellula e conseguente secrezione costitutiva di aldosterone.

L'iperaldosteronismo familiare di tipo IV è dovuto alla mutazione del canale per il calcio CACNA1H.

ELEMENTI CLINICI

(vedi popolazione a cui rivolgersi)

DATI LABORATORISTICI

E' necessario effettuare il dosaggio di aldosterone plasmatico, renina o attività reninica plasmatica (PRA) e potassio. Il dosaggio di aldosterone e renina o PRA deve essere effettuato, senza restrizione dell'apporto di sale e dopo correzione di eventuale ipokaliemia e adeguato wash out farmacologico su indicazione dello Specialista Endocrinologo:

- ✓ Sospendere per almeno 4 settimane:
 - spironolattone, eplerenone, amiloride, triamterene
 - diuretici che determinano perdita di potassio
 - sostanze derivate dalla radice di liquirizia
- ✓ se nonostante la sospensione di questi farmaci il risultato del rapporto aldosterone/renina on PRA (ARR) non appare diagnostico, sospendere ogni altra molecola che lo possa influenzare per almeno 2 settimane.
 - beta-bloccanti, clonidina, alfa-metildopa, FANS
 - ACE-inibitori, sartani, inibitori della renina, calcio-antagonisti diidropiridinici



Durante il periodo di wash-out farmacologico il verapamil, l'idralazina (in combinazione con il verapamil per evitare la tachicardia riflessa) e gli α 1-litici possono essere usati per controllare la pressione arteriosa in questi pazienti.

Successivamente va calcolato il rapporto aldosterone/renina o PRA, valutato su campioni ematici ottenuti da pazienti rimasti in posizione seduta per 5-15 minuti, che risulta suggestivo per iperaldosteronismo primitivo se $>$ di un valore soglia che dipende dalle unità di misura dell'aldosterone e dal metodo di dosaggio della renina o PRA. Per aldosterone misurato in nd/dl e PRA in ng/ml/h il valore è di 40 oppure per aldosterone misurato in ng/dl e dosaggio della renina in mU/L è di 4.9. se il rapporto risulta superiore a 40, è necessario sottoporre il paziente al test di conferma che prevede infusione salina durante la quale è indicato il monitoraggio dei valori pressori prima e dopo l'infusione. Sono controindicazioni al test lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale.

Metodica:

- 1) Mantenere il paziente in posizione supina ed effettuare prelievi basali per aldosterone plasmatico, creatinina, potassio,
- 2) infondere 2 litri di soluzione fisiologica 0.9% (4 flaconi da 500 ml) in 4 ore (500 ml/h),
- 3) al termine dell'infusione ripetere prelievo per aldosterone plasmatico.

- Iperaldosteronismo "certo": aldosterone pl \geq 10 ng/dL (0.28 nmol/L)

- Iperaldosteronismo "probabile" aldosterone pl \geq 7.5 ng/dL (0.21 nmol/L)

(si considerano i valori di aldosterone pl a fine test)

Se il test di infusione salina è controindicato o con risultato non "certo" si effettua il *test al captopril* che ha come controindicazioni:

-ipersensibilità agli ACE inibitori (incluso angioedema),

-gravidanza,

-stenosi bilaterale arterie renali.

Anche durante questo test è indicato monitorizzare i valori pressori prima e dopo la somministrazione di Captopril.

- 1) Mantenere il paziente in posizione seduta per 45', quindi effettuare prelievi basali per aldosterone pl, renina o PRA, creatinina, potassio,

- 2) somministrare Captopril cpr 25 o 50 mg per os,

- 3) effettuare prelievi per aldosterone plasmatico e renina o PRA dopo 60' (se somministrati 50 mg) o 120' (se somministrati 25 mg).

- Iperaldosteronismo se: aldosterone pl \geq 15 ng/dL (0.42 nmol/L) o

aldosterone pl/rPRA post Captopril \geq 30

(si considerano i valori al termine del test)

Se il sospetto viene confermato, occorre procedere alla diagnosi differenziale fra forma adenomatosa monolaterale o forma iperplastica bilaterale. Prima di procedere all'asportazione di una lesione surrenalica monolaterale, è indispensabile verificare la lateralità della ipersecrezione di aldosterone.



ELEMENTI STRUMENTALI

In presenza di una lesione surrenalica è indicato effettuare esami diagnostici dedicati in relazione al quesito clinico. In particolare la TC con mdc deve prevedere acquisizioni in diverse fasi (basale, arteriosa, tardiva a 15 minuti) in maniera tale che possano essere valutati il wash out assoluto e relativo della lesione. Per quanto riguarda la fase tardiva a 15 minuti molti studi infatti hanno dimostrato una maggior sensibilità e specificità nel differenziare gli adenomi da lesioni maligne rispetto ad acquisizioni effettuate a tempi più precoci.

Il cateterismo delle vene surrenaliche è una procedura invasiva necessaria in pazienti con conferma laboratoristica di iperaldosteronismo primitivo prima di procedere ad intervento chirurgico. Tale procedura può non condurre ad un risultato certo per il frequente difficoltoso incannulamento della vena surrenalica destra. Pertanto è corretto sottoporre a tale accertamento solo quei pazienti che in caso di positività del test per adenoma di Conn, sarebbero sicuramente indirizzati al trattamento chirurgico.

La procedura prevede l'incannulamento delle vene surrenaliche tramite un approccio percutaneo femorale. Si effettuano campionamenti ematici per aldosterone e cortisolo dalla vena cava e da entrambe le vene surrenaliche. Per verificare l'effettivo incannulamento della vena si calcola il rapporto tra il valore del cortisolo nelle vene surrenaliche e nella vena cava: si può considerare adeguato un valore di rapporto superiore a 2. Successivamente si procede a verificare la lateralizzazione.

Generalmente si definisce una iperincrizione monolaterale se il rapporto aldosterone-cortisolo della vena surrenalica dominante/rapporto aldosterone-cortisolo della vena surrenalica non dominante è superiore a 4 con rapporto aldosterone-cortisolo di quest'ultima minore o uguale a quello della vena cava inferiore. Alcuni Autori considerano un cut-off di 4 eccessivo e quindi ritengono che già un rapporto superiore a 2 sia suggestivo di iperincrizione monolaterale.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

E' indicato effettuare l'analisi genetica nel sospetto di GRA in:

- pazienti con diagnosi di iperaldosteronismo primitivo prima dei 20 anni di età,
- pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo con familiarità positiva per iperaldosteronismo primitivo o eventi ischemici in giovane età,
- pazienti con insorgenza di ipertensione arteriosa prima dei 20 anni di età.

I geni codificanti per il gene chimera CYP11B1/CYP11B2, il canale del cloro CLCN2, il canale del potassio KCNJ5 ed il canale del calcio CACNA1H sono rispettivamente responsabili delle forme familiari di tipo I, II, III e IV.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

- ipokaliemia (nel 9-37% dei pazienti)
- cefalea
- alcalosi metabolica
- sodio nella norma o ai limiti alti



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di DIAGNOSI / DIAGNOSI GENETICA/ DIAGNOSTICA CLINICA/
DIAGNOSTICA STRUMENTALE-DI LABORATORIO

- AOU Careggi Endocrinologia, Prof. Massimo Mannelli; Prof.ssa Csilla Krausz DIAGNOSTICA CLINICA
- AOU Pisa Endocrinologia 2 Prof. Claudio Marcocci DIAGNOSTICA CLINICA
- AOU Pisa Ipertensione endocrina e patologie delle ghiandole surrenaliche Prof. Giampaolo Bernini DIAGNOSTICA CLINICA
- AOU Siena- Endocrinologia. Dr.ssa Maria Grazia Castagna DIAGNOSTICA CLINICA

ELENCO STRUTTURE PER CERTIFICAZIONE/COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO

NB: ABILITA AL RUOLO CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

- AOU Careggi Endocrinologia, Prof. Massimo Mannelli; Prof.ssa Csilla Krausz CERTIFICAZIONE
- AOU Pisa Endocrinologia 2 Prof. Claudio Marcocci CERTIFICAZIONE
- AOU Pisa Ipertensione endocrina e patologie delle ghiandole surrenaliche Prof. Giampaolo Bernini CERTIFICAZIONE
- AOU Siena- Endocrinologia. Dr.ssa Maria Grazia Castagna CERTIFICAZIONE



4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

Nei pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo la terapia medica va effettuata in attesa dell'intervento chirurgico per ripristinare normali livelli di potassio o nel caso di pazienti che non possano o non vogliano sottoporsi a chirurgia. La terapia prevede l'utilizzo di anti-aldosteronici:

1. Spironolattone,
2. Canrenone.
3. Eplerenone

Lo spironolattone ed il canrenone, avendo azione progestinica e antiandrogenica, possono causare effetti collaterali (disturbi mestruali nelle donne, ginecomastia e impotenza nell'uomo).

Terapia	Dosaggio utilizzare	da	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Spironolattone	Dosaggio iniziale 25-50 mg/die		Diagnosi di iperaldosteronismo primitivo	Dopo risoluzione chirurgica
Canrenone	Dosaggio iniziale 50-100 mg/die		Diagnosi di iperaldosteronismo primitivo	Dopo risoluzione chirurgica
Potassio Cloruro	Dosaggio iniziale 600 mg		Ipokaleimeia	Dopo risoluzione chirurgica
Desametasone	0.125-0.25 mg/die		GRA	
Prednisone	2.5-5 mg/die		GRA	

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

(N.B. ABILITA AL RUOLO TERAPIA PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR)

- AOU Careggi Firenze-Endocrinologia, Prof. Massimo Mannelli; Prof.ssa Csilla Krausz
- AOU Pisa Endocrinologia 2 Prof. Claudio Marocci
- AOU Pisa Ipertensione endocrina e patologie delle ghiandole surrenaliche Prof. Giampaolo Bernini
- AOU Siena- Endocrinologia. Dr.ssa Maria Grazia Castagna



INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di intervento	Indicazioni
Surrenectomia laparoscopica	Adenoma di Conn ed iperplasia monolaterale
Surrenectomia laparotomica	Iperaldosteronismo da carcinoma corticosurrenalico

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

AOU Careggi Chirurgia di urgenza, Dr. Andrea Valeri

AOU Careggi Chirurgia Endocrina, Prof. Giuliano Perigli

AOU Pisa U.O. Endocrinochirurgia, Prof. Gabriele Materazzi

5. Aspetti assistenziali

Transizione pediatrico/adulto

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

Meyer Auxoendocrinologia e ginecologia pediatrica. Ambulatorio dell'età di transizione. Primario Prof. Maurizio De Martino. Referenti Dr. Stefano Stagi, Dr.ssa Chiara Maggioli.

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

I pazienti sottoposti ad asportazione di un **adenoma aldosterone secernente** andranno valutati ambulatorialmente per verificare:

- ✓ la normalizzazione dei livelli pressori e dei valori di potassiemia qualora precedentemente alterati.

Da considerare che a causa degli effetti degli alti livelli di aldosterone spesso questi pazienti necessiteranno comunque di proseguire adeguata terapia antipertensiva.

I pazienti sottoposti ad asportazione di un **carcinoma surrenalico aldosterone secernente** dovranno essere sottoposti a follow up specifico per la patologia neoplastica.

Esame/procedura	Indicazioni
Monitoraggio pressorio domiciliare ed ambulatoriale	Follow up durante la terapia medica e post intervento chirurgico
Dosaggio potassemia	Follow up durante la terapia medica e post intervento chirurgico



ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
Endocrinologica	Diagnosi e follow up
Chirurgica	Programmazione intervento chirurgico

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

- AOU Careggi Endocrinologia, Prof. Massimo Mannelli; Prof.ssa Csilla Krausz
- AOU Pisa Endocrinologia 2 Prof. Claudio Marcocci
- AOU Pisa Endocrinologia 1 Prof. Paolo Vitti
- AOU Pisa Ipertensione endocrina e patologie delle ghiandole surrenaliche Prof. Giampaolo Bernini
- AOU Siena- Endocrinologia. Dr.ssa Maria Grazia Castagna
- AOU Meyer Auxoendocrinologia Dr. Stefano Stagi
- USL Toscana Sud Est Arezzo Endocrinologia Dr.ssa Rossella Nassi
- USL Toscana Centro Endocrinologia Dr.ssa Cinzia Pupilli

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
<i>Familiarità per ipertensione o eventi cerebrovascolari in giovane età, parente di primo grado affetto da iperaldosteronismo primitivo</i>
Dati legati al singolo controllo clinico
<i>Misurazione PA, potassiemia</i>

7. Associazioni coinvolte

Al momento non ci sono associazioni segnalate

8. Ulteriori informazioni

CRR/Ambulatori dedicati

- AOUC Unit chirurgia endocrina ed unità di competenza tumori del surrene per l'Area vasta Centro
Vedi anche DGR 394/2016
- AOU Pisa "Ipertensioni Endocrine e Patologia delle Ghiandole Surrenali"



9. Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro)

Prof. Massimo Mannelli AOU Careggi

Prof.ssa Csilla Krausz AOU Careggi

Prof. Paolo Vitti AOU Pisana

Prof. Claudio Marcocci AOU Pisana

Prof. Giampaolo Bernini AOU Pisana

Dr. Stefano Stagi AOU Meyer

Dr.ssa Rossella Nassi AUSL Toscana Sud Est

Dr.ssa Maria Grazia Castagna AOU Senese



10. Algoritmo

