

IN DEPTH REVIEW

L'iperaldosteronismo primitivo: algoritmo diagnostico



Antonio Del Giudice, Michele Prencipe, Filippo Aucella

Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, IRRCs, Dipartimento di Scienze Mediche, Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, San Giovanni Rotondo (Foggia)

Abstract

L'iperaldosteronismo primitivo è la causa più frequente di ipertensione secondaria, con una prevalenza stimata intorno al 5-12% dei soggetti ipertesi non selezionati. Esso è caratterizzato da una produzione inappropriatamente elevata, autonoma e non sopprimibile di aldosterone. Le due forme principali sono l'iperplasia surrenalica bilaterale e l'adenoma secernente aldosterone. Oltre che essere sporadico, l'iperaldosteronismo primitivo può essere familiare e manifestarsi in almeno tre forme: il tipo I (o iperaldosteronismo glicocorticoide-sopprimibile), il tipo II e il tipo III. La diagnosi si basa sul rapporto aldosterone/renina come test di screening, sui test di conferma e sull'imaging con TC o RM. Il sampling venoso surrenalico è il 'gold standard' per la diagnosi di sottotipo e delle forme correggibili chirurgicamente. I test genetici sono usati al fine di escludere le forme familiari.

Parole chiave: aldosterone, attività plasmatica della renina, iperaldosteronismo primitivo, rapporto aldosterone/renina, sampling venoso surrenalico

Primary hyperaldosteronism: a diagnostic algorithm

Primary hyperaldosteronism is the most frequent form of secondary hypertension. It is characterized by an autonomous, inappropriately high and unsuppressible production of aldosterone. The prevalence of hyperaldosteronism in the general population is from 5-12% with bilateral adrenal hyperplasia and aldosterone-producing adenoma the two main causes. Primary aldosteronism may either be sporadic or familial, the latter variant occurring in at least three forms: type I (or glucocorticoid-remediable aldosteronism), type II and type III. The diagnosis is based on the aldosterone/renin ratio as a screening test, subsequent confirmatory tests, and on CT/MR imaging studies. Adrenal vein sampling is the gold standard test for diagnosing the major subtypes and for identifying the surgically correctable forms. Genetic testing is used to exclude the familial forms.

Key words: adrenal vein sampling, aldosterone/renin ratio, plasma renin activity primary aldosteronism

L'iperaldosteronismo primitivo: definizione e classificazione

L'iperaldosteronismo primitivo è una condizione caratterizzata da una produzione di aldosterone inappropriatamente elevata, relativamente autonoma dall'attività del sistema renina-angiotensina e non sopprimibile con il carico salino [\[1\]](#) ([full text](#)).

Descritto per la prima volta da Conn nel 1955 [2], esso si presenta solitamente, anche se non invariabilmente, con la triade sindromica di ipertensione, ipopotassiemia ed alcalosi metabolica.

Le due forme, o sottotipi, principali di iperaldosteronismo primitivo sono l'iperplasia surrenalica bilaterale (bilateral adrenal hyperplasia, BAH) o iperaldosteronismo idiopatico (idiopathic hyperaldosteronism, IHA), che ha una frequenza relativa del 65%, e l'adenoma secernente aldosterone (aldosterone-producing adenoma, APA), la cui frequenza relativa è del 30%.

Forma meno comune (3-4%) è l'iperplasia surrenalica monolaterale (unilateral adrenal hyperplasia, UAH), cioè l'iperplasia micro- o macronodulare della zona glomerulosa della corteccia surrenalica, che interessa principalmente una delle due ghiandole surrenaliche [3], [4]. E sono poi possibile forme miste, quali l'adenoma secernente aldosterone (APA) unilaterale con concomitante iperplasia surrenalica bilaterale (BAH), o la concomitanza di adenoma secernente aldosterone (APA) o di iperplasia surrenalica bilaterale (BAH) e feocromocitoma.

Oltre che essere sporadico, l'iperaldosteronismo primitivo può essere familiare e manifestarsi in almeno tre forme [5], [6], [7] (full text): l'iperaldosteronismo familiare di tipo I, l'iperaldosteronismo familiare di tipo II e l'iperaldosteronismo familiare di tipo III.

L'iperaldosteronismo familiare di tipo I (*familial hyperaldosteronism type I*, FH-I), o aldosteronismo glicocorticoide-sensibile (glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA), è molto raro (<1%), è a trasmissione autosomica dominante ed è o prodotto da un gene chimerico ibrido *CYP11B1/CYP11B2* regolato dall'ormone adrenocorticotropo (ACTH)

Questa forma, descritta nel 1966 da Sutherland et al. [8], fu poi studiata e precisata tra il 1980 ed il 1990 da Ulick et al. [9], che postularono l'acquisizione di un'attività aldosterone-sintetasi da parte di cellule della zona fascicolata della corteccia surrenalica, normalmente secernenti cortisolo sotto l'azione dell'ACTH. Lifton et al. [10] dimostrarono, nel 1992, un completo *linkage* di aldosteronismo glicocorticoide-sensibile ad una duplicazione genica derivante da un *crossing-over* diseguale, comportante la fusione della regione regolatoria 5' dell'11-beta-idrossilasi con le sequenze codificanti 3' dell'enzima aldosterone-sintetasi. Nell'uomo, i geni per questi enzimi giacciono vicini sul cromosoma 8 e sono identici al 94 %, cosa che spiega la elevata probabilità di *cross-over* [11] (full text). Questa forma è caratterizzata, oltre che dall'iperaldosteronismo, da elevati livelli degli steroidi 'ibridi' 18-oxocortisolo e 18-idrossicortisolo, che sono sotto il controllo dell'ormone adreno-corticotropo (ACTH).

L'iperaldosteronismo familiare di tipo II (*familial hyperaldosteronism type II*, FH-II) rappresenta la forma familiare dell'adenoma secernente aldosterone (APA) o dell'iperplasia surrenalica bilaterale (BAH) o di entrambi. La frequenza relativa del FH-II non è nota, ma si ritiene possa essere maggiore di quella del FH-I /GRA, essendo stata riportata fino a 5 volte quella del FH-I in una popolazione australiana di soggetti affetti da iperaldosteronismo primitivo [12]. Questa forma è clinicamente indistinguibile dalle forme apparentemente non familiari di iperaldosteronismo primitivo, non è glicocorticoide-sensibile ed è ritenuta essere a variabile modalità di trasmissione: autosomica dominante in alcune famiglie (la maggior parte), probabilmente recessiva in altre. Il *background* genetico di questa forma non è ancora noto, ma studi di *linkage* hanno documentato l'interessamento di un locus sul cromosoma 7p22 in alcune delle famiglie studiate (italiane, ma anche australiane e sudamericane), inducendo ad ipotizzare, pertanto, una possibile eterogeneità genetica [13], [14] (full text), [15], [16]. La diagnosi prevede la conferma dell'iperaldosteronismo primitivo in 2 o più membri

della famiglia e l'esclusione del FH-I/GRA nei soggetti ipertesi membri della famiglia [1] (full text)

L'iperaldosteronismo familiare di tipo III (*familial hyperaldosteronism type III*, FH-III), descritto fino a qualche anno fa in una sola famiglia americana [17] (full text) ed attualmente in almeno sette famiglie, si manifesta clinicamente nella prima infanzia con ipopotassiemia e resistenza alla terapia antiipertensiva anche aggressiva, sì da richiedere la surrenectomia bilaterale [7] (full text).

La causa genetica di questa forma è stata chiarita solo recentemente da Choi et al. [18] (full text) ed è da individuare in una mutazione nel gene KCNJ5 che codifica il canale del potassio. In 8 dei 22 soggetti studiati, tutti affetti da adenoma secernente aldosterone, gli autori hanno identificato la presenza di due mutazioni somatiche ricorrenti, all'interno e vicino al filtro di selettività del canale del potassio KCNJ5. Entrambe le mutazioni producono aumento della conduttanza del sodio e depolarizzazione cellulare, con conseguente aumento dell'ingresso di calcio nelle cellule della glomerulosa surrenalica, che costituisce il segnale per la produzione di aldosterone e per la proliferazione cellulare. Gli autori hanno, inoltre, identificato una simile mutazione del gene per KCNJ5, ereditata in una forma mendeliana di iperaldoosteronismo severo con massiva iperplasia surrenalica bilaterale [19]. Recenti reports europei, cinesi ed australiani [19], [20] (full text), [21] (full text) confermano l'esistenza di polimorfismi genetici per il KCNJ5 e suggeriscono che mutazioni nella linea germinale del KCNJ5 possono essere coinvolte nella patogenesi dell'iperaldosteronismo primitivo sporadico e familiare di variabile severità, con correlazioni tra genotipo e fenotipo.

Secondo Stowasser [22], mutazioni somatiche del gene KCNJ5 hanno luogo in circa il 40% degli APA e sono associate con la giovane età, il sesso femminile, l'iperaldosteronismo severo e la mancanza di responsività dell'aldosterone plasmatico all'assunzione della posizione eretta. Questi risultati gettano una luce fondamentale nella patogenesi dell'APA e dell'iperaldosteronismo primitivo familiare, ed hanno implicazioni per nuove strategie diagnostiche e terapeutiche [23].

In conclusione, ed alla luce di quanto esposto, si può dire che le forme familiari di iperaldoosteronismo primitivo sono oggi più frequenti di quanto non fosse ritenuto in passato, e questo avvalora e rinforza le raccomandazioni dell'Endocrine Society di sottoporre a screening tutti i soggetti ipertesi che siano parenti di primo grado di pazienti affetti da iperaldoosteronismo primitivo [1] (full text), [7] (full text)

Infine, tra le forme rare di iperaldoosteronismo primitivo, sono da annoverare i carcinomi surrenalici puri secernenti aldosterone (1%) ed i tumori ectopici secernenti aldosterone, quali alcuni tumori ovarici e renali (<1%) [24].

Prevalenza

Sebbene sia ancora materia di discussione e non sia stata definita con precisione, la prevalenza dell'iperaldosteronismo primitivo sembra oggi più elevata di quanto fosse suggerito in passato. Lo stesso Conn, che per primo aveva descritto questa condizione [2], più tardi ipotizzò che il 20% dei soggetti ipertesi potesse essere affetto da iperaldoosteronismo primitivo [25].

Tale ipotesi non trovò, tuttavia, conferma negli anni che seguirono, a causa della mancanza di metodi affidabili di dosaggio dell'attività plasmatica della renina e dell'aldosterone plasmatico.

Per lungo tempo, quindi, l'iperaldosteronismo primitivo fu ritenuto essere una forma rara e relativamente benigna di ipertensione, con una prevalenza stimata intorno all'1% tra i soggetti ipertesi non selezionati.

D'altro canto, tra i pazienti affetti da ipertensione 'resistente' (cioè da ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata da un trattamento con tre farmaci, tra i quali sia incluso un diuretico) la stessa prevalenza di iperaldoosteronismo primitivo è stata stimata tra il 3 ed il 13% [26], anche se alcuni studi riportano una prevalenza fino al 20%, tanto da aver indotto taluni autori ad ipotizzare un'"epidemia" di iperaldoosteronismo primitivo [27]- [28] (full text).

Nel loro studio prospettico multicentrico italiano condotto nel 2006 (lo studio PAPY), Rossi et al. [29] riportarono una prevalenza di iperaldoosteronismo primitivo dell'11.2% in 1125 pazienti ipertesi di nuova diagnosi valutati in centri per l'ipertensione.

D'altro canto, in un successivo studio osservazionale retrospettivo condotto in nel 2008 in Grecia, Douma et al. [30] riportarono una prevalenza di iperaldoosteronismo primitivo dell'11.3% tra i 1616 pazienti con ipertensione resistente che erano stati valutati nell'arco di 20 anni. Sulla base di questi dati, gli autori ritennero di poter ragionevolmente dedurre che la prevalenza di iperaldoosteronismo primitivo nella popolazione di soggetti ipertesi non selezionati fosse molto più bassa di quanto non fosse stata ritenuta fino ad allora [29], [30], [31] (full text).

Attualmente la prevalenza di iperaldoosteronismo primitivo potrebbe essere stimata intorno al 5-12% dei soggetti ipertesi, ma potrebbe arrivare fino al 5-20% in gruppi selezionati di pazienti, quali quelli affetti da ipertensione arteriosa 'resistente', diabete mellito di tipo 2 e sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno [32] (full text).

Questo suggerisce la possibilità che l'iperaldosteronismo primitivo sia la più comune forma endocrina di ipertensione [33] (full text).

L'ipopotassiemia

Come già detto in precedenza, l'iperaldosteronismo primitivo è stato ritenuto a lungo una condizione rara che poteva essere sospettata e ricercata solo in presenza di ipopotassiemia. Ma le recenti variazioni nell'epidemiologia "percepita" dell'iperaldosteronismo primitivo appaiono correlate ad una sua maggiore ricerca e ad un suo maggiore riscontro anche nei soggetti con normopotassiemia [32] (full text).

Indipendentemente dalla condizione patologica sottostante, l'eccessiva produzione di aldosterone produce ritenzione di acqua e sodio, ipertensione, danno cardiovascolare, soppressione della renina plasmatica e secrezione di potassio, che, se prolungata, può portare all'ipopotassiemia [1] (full text).

Nondimeno, contrariamente a quanto veniva inizialmente ritenuto, l'ipopotassiemia (cioè livelli sierici di potassio <3.5 mEq/L), sia spontanea che indotta da diuretici, è oggi considerata non necessaria ai fini dello screening diagnostico dell'iperaldosteronismo primitivo. Questo dato fu notato già da Conn nel 1965 [34] e fu confermato da studi successivi, in cui la maggiore parte dei pazienti che avevano una diagnosi di iperaldoosteronismo primitivo risultavano essere normopotassiemici, mentre l'ipopotassiemia è stata riportata, nelle diverse casistiche e nelle diverse aree geografiche, in meno della metà dei casi e in percentuali variabili: dal 9-37%, come riportato da Mulatero *et al.* in uno studio condotto in centri dell'ipertensione operanti in 5 continenti [31] (full text), al 18 % dei reports giapponesi [35]- [36] (full text), al 24.8% riscontrato da Fogari *et al* [37], fino al 30.1% dello studio prospettico

italiano di prevalenza (studio PAPY) [29] ed al 45.5% riportato nello studio retrospettivo greco di Douma *et al.* [30].

Va qui precisato che nello studio PAPY [29] l'ipopotassiemia spontanea fu osservata nel 48% dei pazienti con adenoma secernente aldosterone (APA) e soltanto nel 16.9% dei quelli con iperplasia surrenalica bilaterale (BAH) (o iperaldostronismo idiopatico, IHA).

D'altro canto, altri autori hanno riportato una prevalenza di iperaldostronismo primitivo del 3.2% in una popolazione di soggetti con ipertensione lieve-moderata e senza ipopotassiemia [38].

Nel complesso, i dati riportati suggeriscono che, ai fini della diagnosi di iperaldostronismo primitivo, la presenza di ipopotassiemia ha una bassa sensibilità, una bassa specificità ed un basso valore predittivo [1] (full text). Ne consegue che l'esclusione dei soggetti ipertesi normopotassiemici dallo screening può comportare il rischio di sottostimare la reale incidenza di iperaldostronismo primitivo [13].

Algoritmo diagnostico dell'iperaldosteronismo primitivo

1. Quando effettuare lo screening per iperaldostronismo primitivo.
2. Il rapporto aldosterone/renina (ARR) come test di screening.
3. I test di conferma.
4. L'*imaging* (tomografia assiale computerizzata, risonanza magnetica, scintigrafia surrenalica).
5. Il *sampling* venoso surrenalico (AVS).
6. I test genetici.

1. Quando effettuare lo screening

Le linee-guida dell'Endocrine Society [1] (full text) raccomandano lo screening nei gruppi di pazienti con prevalenza relativamente elevata di iperaldostronismo primitivo, e cioè nei pazienti con:

- ipertensione ed ipopotassiemia (spontanea o provocata da basse dosi di diuretici);
- ipertensione arteriosa severa (pressione sistolica >160 mmHg, pressione diastolica >100 mmHg) o 'resistente';
- ipertensione ed incidentaloma surrenalico;
- ipertensione e storia familiare di ipertensione ad insorgenza precoce o accidente cerebrovascolare occorso in giovane età (<40 anni);
- soggetti ipertesi che siano parenti di primo grado di pazienti affetti da iperaldostronismo primitivo documentato.

Altri esperti [24] precisano che lo screening non è raccomandato nei pazienti anziani con ipertensione lieve e normopotassiemia o nei pazienti nei quali la diagnosi non comporterebbe un diverso atteggiamento terapeutico, la pressione arteriosa potendo essere agevolmente controllata con un solo farmaco antiipertensivo.

2. Il rapporto aldosterone/renina (ARR) come test di screening

Il rapporto aldosterone/renina (*aldosterone/renin ratio*, ARR) come test di screening nella diagnosi di iperaldostronismo primitivo nei pazienti ipertesi fu introdotto da Hiramatsu *et al* nel 1981 [39].

L'uso dell'ARR riduce la variabilità intra-paziente dei livelli plasmatici di aldosterone e di renina che si osserva con le variazioni dell'introito sodico, con i livelli sierici di potassio, con la posizione (supina od eretta) e con l'età [40] (full text).

Nel 2004 Stowasser e Gordon [41] riportarono l'esperienza dell'Unità dell'Ipertensione del Greenslopes Hospital (GHHU) di Brisbane, Australia, dove nel 1991 era stato deciso di sottoporre a screening per iperaldosteronismo primitivo con ARR tutti i pazienti ipertesi, e non solo quelli ipopotassiemici o con ipertensione resistente. L'impiego dell'ARR portò ad un aumento di 10 volte della frequenza di riscontro di iperaldosteronismo primitivo e di 4 volte della frequenza di rimozione di adenomi secernenti aldosterone (APA). Complessivamente, la serie di pazienti con iperaldosteronismo primitivo diagnosticati nella GHHU e, congiuntamente, nell'Unità di Ipertensione del Princess Alexandra Hospital, pure di Brisbane, ammontava a 970 pazienti ed a 250 APA rimossi con successo (ipertensione 'curata' nel 50-60% dei pazienti, migliorata negli altri).

In Italia, Fogari et al. [37] impiegarono l'ARR come test di screening nella valutazione della prevalenza di iperaldosteronismo primitivo in 3000 pazienti ipertesi consecutivi non selezionati, e conclusero che l'applicazione di un'ARR >25 (ng/dL di aldosterone per ng/mL/ora di attività plasmatica della renina), seguito dal carico salino endovena come test di conferma, consentiva la diagnosi di iperaldosteronismo primitivo nel 5.9% della popolazione di soggetti studiati.

E tuttavia, l'utilità dell'ARR è tuttora dibattuta [42], come conseguenza dei dubbi sulla sua affidabilità, considerata in termini di riproducibilità e di una certa variabilità riportata in ripetuti test condotti anche nello stesso paziente, oltre che in termini di sensibilità e specificità. Né va trascurata la possibile influenza che su di essa possono esercitare diversi fattori, tra i quali la sostanza da determinare (l'attività plasmatica della renina, PRA, o la concentrazione diretta di renina, DRC) [43] (full text), l'età (nell'anzianità PRA si riduce e l'ARR aumenta, rendendo possibili occasionali falsi positivi), il sesso (nella donna l'ARR è più elevato che nell'uomo e la fase del ciclo mestruale può influenzare sia PRA che l'aldosterone), la postura, l'ora del giorno in cui viene eseguito il campionamento (la concentrazione plasmatica di aldosterone è più bassa nel pomeriggio rispetto al mattino) e l'eventuale assunzione di farmaci [1] (full text), [44] (full text), [45] (full text) [46] (full text).

L'ARR sarebbe, infatti - secondo alcuni esperti [47] (full text), ma non secondo altri [4] -, correlata positivamente all'uso di β -bloccanti (falsa positività dell'ARR) ed ad un'eventuale terapia ormonale sostitutiva; esso è, invece, negativamente influenzato dall'uso di diuretici, inibitori dell'enzima di conversione ed antagonisti recettoriali dell'angiotensina [46] (full text).

Nello screening con ARR è consigliabile, pertanto, la preventiva sospensione della maggior parte dei farmaci antiipertensivi. Più precisamente, prima di determinare l'ARR, i farmaci antiipertensivi andrebbero sospesi per almeno 3 settimane, i diuretici per 6 settimane, lo spironolattone, l'epplerone e l'aliskiren per 8 settimane. Qualora la sospensione del farmaco dovesse comportare rischi per la salute e non essere considerata sicura, la terapia dovrebbe essere limitata agli α -litici ed ai calcio-antagonisti non diidropiridinici, farmaci che interferiscono in maniera soltanto minima e del tutto trascurabile con l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Anche il drospirenone, farmaco progestinico dotato di attività antagonista nei confronti dei mineralcorticoidi, andrebbe sospeso nelle donne ipertese che lo assumano, a motivo della sua possibile interferenza con i test di laboratorio [48].

Da rilevare, inoltre, che l'ARR può risultare abnormemente elevata in presenza di normali concentrazioni plasmatiche di aldosterone ma con concomitanti livelli molto bassi, o non dosabili, di renina. Taluni esperti [1] (full text), [29] suggeriscono, pertanto, l'opportunità

che nel calcolo dell'ARR non vadano considerati valori di DRC eventualmente inferiori a 2.5 mU/L o che vadano fissati arbitrariamente a 0.2 ng/mL/ora i valori di PRA eventualmente trovati inferiori: questo in considerazione della scarsa accuratezza dei dosaggio della PRA ai suoi livelli più bassi ed in considerazione dell'influenza, per così dire 'matematica', che la stessa PRA, comparando al denominatore, esercita sul calcolo dell'ARR.

Un accorgimento da adottare è quello della somministrazione di supplementi di potassio ai pazienti con eventuale ipopotassiemia; questa, infatti, inibendo la secrezione di aldosterone, è una potenziale causa di falsi negativi [47] (full text).

Ma i dubbi ed il difetto di consenso circa l'ARR riguardano, oltre che la tipologia di pazienti nei quali poterlo impiegare come test di screening, anche i valori di *cut-off* ai quali fare riferimento.

In proposito va ricordato come Montori e Young [49], in una *review* sistematica di 16 studi relativi ad un totale di 3136 pazienti, abbiamo riscontrato l'impiego di soglie per l'ARR variabili tra 7.2 e 100.0 ng/dL di aldosterone plasmatico per ng/mL/ora di PRA.

Tale ampia variabilità nei valori di *cut-off* per l'ARR usati dai diversi gruppi e riportati in letteratura si spiega con la mancanza di uniformità nei protocolli diagnostici e nei metodi di dosaggio. Così, ad esempio, l'aldosterone plasmatico può essere espresso in ng/dL (sistema tradizionale) o in pMol/L (sistema internazionale), il fattore di conversione essendo 1 ng/L → 27.7 pMol/L; per la renina, invece, si può fare riferimento alla PRA, che può essere espressa in ng/mL/ora (sistema tradizionale) o in pMol/L/minuto (sistema internazionale), o si può fare riferimento alla DRC (che nel sistema internazionale è espressa in mU/L), tenendo presente che una PRA di 1 ng/mL/ora si converte in una DRC di 8.2 mU/L [1] (full text).

Tuttavia, quando i prelievi sono eseguiti al mattino ed a paziente seduto, i valori di *cut-off* per l'ARR più usati sono compresi nel range di 20-40 ng/dL di aldosterone per ng/mL/ora di PRA; quando si calcola, invece, il rapporto aldosterone/DRC, i valori di *cut-off* sono nel range di 2.4-4.9 ng/dL di aldosterone per mU/L di DRC (tabella 1) [1] (full text).

Di fronte a tale ampia escursione e variabilità di valori di *cut-off*, appare ragionevole conformarsi ai criteri che prevedono livelli di *cut-off* ≥40 ng/dL di aldosterone plasmatico per ng/mL/ora di PRA [31] (full text), [50] (full text), in aggiunta a concentrazioni plasmatiche di aldosterone ≥15 ng/dL (≥416 pMol/L) [4].

3. I test di conferma

Un'ARR aumentata costituisce un test di positività sensibile ma non specifico. Si richiede, pertanto, l'esecuzione di test di laboratorio volti a confermare o ad escludere la diagnosi di iperaldosteronismo primitivo, anche al fine di evitare procedure di *imaging* costose ed invasive. Ricordiamo qui che l'iperaldosteronismo primitivo è una condizione di eccesso di produzione di aldosterone, che, per definizione, è 'non sopprimibile'. Questo deve, tuttavia, indurre ad una certa cautela ed a non trascurare il dato che alcune rare forme di adenoma

Tabella 1. Valori di *cut-off* per ARR [1].

	PRA	DRC
ARR	20 - 40 (ng/dL di aldosterone per ng/mL/ora di PRA)	2.4 - 4.9 (ng/dL di aldosterone per mU/L di DRC)

ARR, rapporto aldosterone/renina; PRA, attività plasmatica della renina; DRC, concentrazione di renina diretta.

surrenalico sono, in realtà, sensibili all'angiotensina e hanno, quindi, una secrezione di aldosterone sopprimibile; e questo può configurare una falsa negatività dei test di conferma.

I test di conferma attualmente in uso sono di seguito riportati [1] (full text).

Il test di carico orale di sodio prevede l'aumento dell'apporto di sodio con la dieta (superiore a 200 mMol - circa 6 grammi al dì) per 3 giorni ed il concomitante apporto di cloruro di potassio per mantenere la potassiemia nei limiti della norma. Si determina, quindi, l'aldosteronuria delle 24 ore (dal mattino del 3° giorno al mattino del 4° giorno). In assenza di malattia renale, la diagnosi di iperaldosteronismo primitivo è probabile se l'aldosteronuria risulta >12 µg/die (>33.3 mMol/die), improbabile se l'aldosteronuria risulta <10 µg/24 die (<27.7 mMol/die). Gli esperti dell'Endocrine Society suggeriscono che il test non andrebbe eseguito in pazienti affetti da ipertensione arteriosa severa non controllata, insufficienza renale, scompenso cardiaco o aritmia cardiaca, ipopotassiemia marcata. Problemi nell'accuratezza della determinazione dell'aldosteronuria possono sorgere quando si impieghino metodiche RIA, meno quando si adotti la corrente metodologia a spettrometria di massa HPLC-tandem [51].

Il test di infusione di soluzione salina (*saline infusion test*, SIT) comporta l'infusione, a paziente in posizione supina da almeno 1 ora, di 2 litri di soluzione salina allo 0.9% in 4 ore (500 mL/ora). Prelievi di sangue per la determinazione dell'aldosterone plasmatico vengono eseguiti al tempo zero e dopo 4 ore, al termine dell'infusione di salina. Il test è da considerare positivo (e quindi indica un'elevata probabilità di iperaldosteronismo primitivo) se, dopo l'infusione di salina, l'aldosterone plasmatico è >10 ng/dL (eccesso non sopprimibile di aldosterone), mentre è da considerare negativo (improbabile diagnosi di iperaldosteronismo primitivo) se l'aldosterone plasmatico è <5 ng/dL. Valori di aldosterone plasmatico compresi tra 5 e 10 ng/dL sono indeterminati [1] (full text).

Anche questo test non andrebbe eseguito in pazienti affetti da ipertensione arteriosa severa non controllata, insufficienza renale, scompenso o aritmia cardiaca, ipopotassiemia marcata. Le limitazioni di questo test, soprattutto quando i risultati siano compresi in quella 'fascia grigia' di indeterminatezza compresa tra 5 e 10 ng/dL di aldosterone dopo l'infusione di salina, appaiono correlabili alla possibilità che l'accuratezza diagnostica del test sia sovrastimata a seconda della tipologia dei pazienti studiati e dell' ARR in essi calcolato, e che venga a prodursi un *overlap* tra pazienti che hanno e pazienti che non hanno l'iperaldosteronismo primitivo. E così, mentre alcuni autori [52] hanno riscontrato che un SIT con un *cut-off* per aldosterone plasmatico di 7 ng/dL mostra una sensibilità dell'88% ed una specificità del 100% quando eseguito in pazienti con ARR >40 ng di aldosterone per ng/mL/ora di PRA in ortostatismo, altri [53] hanno fissato i livelli di *cut-off*, corrispondenti al punto più alto stimato di accuratezza, a 6.8 ng/dL di aldosterone plasmatico (6.75 e 6.91 ng/dL per APA e per IHA, rispettivamente), ma con una sensibilità ed una specificità 'moderate' (83% e 75%, rispettivamente). Altri ancora ritengono che, comunque, il migliore *cut-off* per l'aldosterone plasmatico dopo infusione salina sia 5 ng/dL [54] (full text).

Il test di soppressione con fludrocortisone (FST) prevede la somministrazione di fludrocortisone acetato, 0.1 mg per os ogni 6 ore per 4 giorni, unitamente a supplementi di cloruro di potassio a lento rilascio (anche questi ogni 6 ore ed a dosi sufficienti a mantenere il potassio sierico intorno a 4.0 mEq/L), supplementi di cloruro di sodio a lento rilascio con i pasti (30 mMol 3 volte al giorno) ed un apporto sodico con la dieta sufficiente a mantenere l'escrezione sodica urinaria giornaliera pari ad almeno 3 mMol per kg di peso corporeo. Il quarto giorno, alle 8.00, viene eseguito un prelievo per la determinazione del cortisolo plasmatico. Alle 10.00, a paziente seduto, vengono eseguiti i prelievi per aldosterone plasmatico e PRA, e viene ripetuto quello per cortisolo plasmatico. Il test è considerato positivo,

e quindi diagnostico di iperaldosteronismo primitivo, se l'aldosterone plasmatico risulta non soppresso al di sotto di 6 ng/dL, purchè, al quarto giorno, la PRA risulti <1 ng/mL/ora, il potassio sierico sia nel range di normalità e il cortisolo plasmatico sia più basso che alle ore 8.00 (dato, quest'ultimo, che esclude che l'occorrenza di un aumento acuto di ACTH possa aver prevenuto la soppressione dell'aldosterone). Nell'opinione dei fautori di questo test, in maggioranza australiani [54] (full text), [55], che lo hanno impiegato in ampie popolazioni di pazienti ambulatoriali, esso rappresenta il più affidabile test di conferma della diagnosi di iperaldosteronismo primitivo, è sicuro se eseguito da personale esperto e consente il controllo del possibile effetto confondente del potassio.

Il test al captopril (*captopril suppression test*, CST) prevede la somministrazione, al paziente seduto da almeno 1 ora, di captopril, 25-50 mg per os. Al tempo zero e dopo che il paziente è rimasto seduto per 1-2 ore, vengono prelevati campioni di sangue per la determinazione della PRA e dell'aldosterone plasmatico. Il test è considerato positivo se la PRA rimane soppressa mentre l'aldosterone plasmatico non viene soppresso e rimane, quindi, elevato (normalmente, cioè in caso di negatività, esso è ridotto in misura superiore al 30%) [1] (full text).

Altri ritengono che una normale soppressione sia definita come una concentrazione plasmatica di aldosterone inferiore a 15 ng/dL (ovvero a 416 pMol/L), unitamente ad un ARR inferiore a 50 ng/dl di aldosterone per ng/mL/ora di PRA (ovvero con AARR, cioè con un rapporto aldosterone/renina attiva diretta, di 32 pg/mL di aldosterone per pg/mL di renina attiva diretta) [56] (full text).

Agharazii et al. [57] (full text), confrontando il CST ed il carico salino, avevano riscontrato che il CST era efficace quanto il carico salino nella conferma della diagnosi di iperaldosteronismo primitivo; gli autori facevano, inoltre, notare che, essendo il CST indipendente dall'apporto sodico, esso è ben tollerato e può essere applicabile anche in situazioni cliniche (quali l'ipertensione arteriosa severa o l'insufficienza cardiaca subclinica) in cui la procedura con carico salino è controindicata. Successivamente, Rossi et al. [58] (full text) confrontarono questo test con quello della infusione di salina (SIT) in 317 dei 1.125 soggetti partecipanti allo studio PAPY [29], e riscontrarono che il *cut-off* ottimale ai fini dell'identificazione di adenomi secernenti aldosterone (APA) era 13.9 ng/dL per il test al captopril e 6.75 ng/dL per il SIT. Secondo questi autori entrambi i test sono sensibili nell'identificazione degli APA, e la loro accuratezza non è sostanzialmente differente in un contesto di adeguato introito di sodio con la dieta; entrambi sono, inoltre, più utili ad escludere che a confermare la presenza di APA; il test al captopril, infine, è da preferire in quanto più semplice da eseguire e meno costoso, purchè l'apporto sodico sia superiore a 130 mMol/die (7.6 grammi di cloruro di sodio/die).

Anche per questo test, tuttavia, sono possibili risultati falsamente negativi o fuorvianti. Si ritiene, pertanto, che in assenza di controindicazioni, quali lo scompenso cardiaco o l'insufficienza renale, il SIT e il FST siano da preferire al test al captopril ai fini della conferma diagnostica di iperaldosteronismo primitivo [59] (full text).

Il test al losartan

Altri esperti [60] sono del parere che la somministrazione di 50 mg di losartan che dia luogo, dopo due ore, a un ARR >35 ng/dL di aldosterone/ng/mL/ora di PRA, e purchè la concentrazione plasmatica di aldosterone sia >10 ng/dL, potrebbe essere più sensibile e specifico del test al captopril ai fini della conferma diagnostica di iperaldosteronismo primitivo; e quando il valore di *cut-off* per l'ARR post-losartan fosse >60 ng/dL di aldosterone per ng/mL/ora di PRA, esso potrebbe differenziare adeguatamente gli adenomi (APA) dall'iperplasia bilaterale (BAH o IHA).

4. L'imaging surrenalico

Tutti i pazienti con iperaldosteronismo primitivo vanno inizialmente sottoposti a tomografia computerizzata (TC) al fine di studiare la morfologia dei surreni, identificare il sottotipo e diagnosticare, pertanto, forme di iperaldosteronismo primitivo correggibili chirurgicamente, oltre che al fine di escludere la presenza di masse riferibili a carcinomi corticosurrenalici [1] (full text).

La scansione con TC è il test di *imaging* più ampiamente usato. In confronto ad essa, la risonanza magnetica (RM) non sembra offrire alcun vantaggio ai fini dell'identificazione dei sottotipi di iperaldosteronismo primitivo, è più costosa ed è dotata di un'analogia, se non minore, capacità risolutiva spaziale [1] (full text), [61].

Se la scansione TC mostra un nodulo singolo ipodenso, con diametro solitamente <2 cm, se, per il resto, il surrene omolaterale e quello controlaterale appaiono normali, si è in presenza di un adenoma corticosurrenalico. In caso di iperplasia bilaterale (o iperaldosteronismo idiopatico) i surreni possono apparire alla TC di aspetto normale o possono mostrare alterazioni micronodulari. I carcinomi hanno dimensioni maggiori (>4 cm di diametro) ed un aspetto 'sospetto'. Ma va tenuta presente l'ampia gamma dei reperti morfologici evidenziabili con la scansione TC: aspetto normale dei surreni, macroadenoma unilaterale (con diametro >1 cm), minimo ispessimento unilaterale delle labbra dei surreni, microadenomi monolaterali (con diametro ≤1 cm), micro- o macro-adenomi bilaterali, combinazione di micro- e macro-adenomi [1] (full text).

Va, inoltre, ricordato che il corpo e le labbra del surrene sinistro sono più spessi di quelli del surrene destro, e questo può, occasionalmente, rendere difficile rilevare un adenoma isolato del surrene destro [61]. La scansione TC a strati sottili può identificare una massa surrenalica con una probabilità del 6% [62].

E tuttavia, anche il riscontro (alla TC o alla RM) di una massa surrenalica in un paziente con iperaldosteronismo primitivo non stabilisce una relazione causa-effetto: pur suggerendo la presenza di un adenoma secernente aldosterone (APA), esso non esclude la possibilità che ci si trovi di fronte ad una combinazione di un tumore non secernente e di un'iperplasia bilaterale [1] (full text), [41].

Relativamente a 194 su 203 pazienti della Mayo Clinic di Rochester, Minnesota, che avevano una diagnosi di iperaldosteronismo primitivo posta tra il 1990 ed il 2003 e che erano stati sottoposti sia a TC che a *sampling venoso surrenalico (adrenal venous sampling, AVS)*, Young et al. [63] riscontrarono che il 41.4% di quelli che all'AVS avevano una documentazione di ipersecrezione unilaterale di aldosterone aveva surreni morfologicamente normali alla scansione TC, che il 51.1% di quelli con evidenza alla TC di un micronodulo unilaterale (≤10 mm) aveva all'AVS un'ipersecrezione di aldosterone dal surrene controlaterale e che il 65.6% di quelli con evidenza alla TC di un macronodulo unilaterale (≥10 mm) aveva un'ipersecrezione unilaterale di aldosterone dal surrene controlaterale. Gli autori concludevano che, sulla base dei soli risultati della TC, il 21.7% dei pazienti sarebbe stato erroneamente escluso dall'essere candidato alla surrenectomia ed il 24.7% avrebbe potuto essere sottoposto ad una surrenectomia non necessaria o inappropriata.

In una successiva rassegna sistematica di 38 studi, Kempers et al. [64] documentarono che nel 37.8% dei 950 pazienti con iperaldosteronismo primitivo studiati, i dati della TC o della MR non erano concordanti con i risultati dell'AVS, che il 14.6% di quelli nei quali l'AVS aveva documentato la bilateralità della secrezione sarebbe potuto essere inappropriatamente sottoposto a surrenectomia, che il 19.1% di quelli nei quali l'AVS aveva documentato una secre-

zione unilaterale sarebbe potuto essere inappropriatamente escluso dalla surrenectomia e che nel 3.9% dei casi sarebbe potuta essere eseguita la surrenectomia dal lato sbagliato.

Vi è poi da considerare che, statisticamente, è improbabile che un nodulo riscontrato in un soggetto giovane sia un tumore non secernente. Ne deriva che il riscontro alla TC di un nodulo in un soggetto di età inferiore ai 40 anni, in cui sia stato diagnosticato un iperaldosteronismo primitivo e che abbia un'ipertensione severa ed un'ipopotassiemia, è fortemente suggestivo di un'iperscrezione unilaterale di aldosterone.

La **scintigrafia surrenalica** con ^{131}I -19-iodocolesterolo e soppressione con desametazone fu inizialmente usata nei primi anni '70 del Novecento [65], mentre nel 1977 fu introdotto un altro agente radioattivo, il ^{67}Ga -131I-iodometil-norcolesterolo (NP 59). La metodica era ritenuta dotata della capacità di correlare la funzione cortico-surrenalica con i reperti anatomico-morfologici e, pertanto, di discriminare tra i principali sottotipi di iperaldosteronismo primitivo, anche se veniva suggerita cautela nell'interpretazione dei risultati in caso di adenomi piccoli, a basso *uptake* del tracciante [66].

In una serie di 49 pazienti con iperaldosteronismo primitivo confermato, Lumachi et al. [61] riportarono che la scintigrafia con norcolesterolo aveva consentito di descrivere con accuratezza tutti i pazienti con iperplasia nodulare e con iperplasia microscopica unilaterale, che la scansione con TC e RM non era stata in grado di evidenziare. Gli autori concludevano che la sensibilità congiunta della scintigrafia con norcolesterolo e della TC era del 100%, e che nei pazienti con iperaldosteronismo primitivo le due metodiche erano entrambe necessarie a confermare l'iperfunzione surrenalica unilaterale.

Tuttavia diverse limitazioni, quali la necessità di somministrare desametazone alla dose di 1 mg 4 volte al dì a partire da una settimana prima dell'iniezione di NP 59 e poi ancora per 3-4 giorni durante la scansione – che può estendersi per diversi giorni –, la ridotta sensibilità della metodica (scarso o minimo *uptake* del tracciante in caso di adenomi con diametro inferiore a 1.5 cm), e il fatto che stessa non sia approvata dalla *Food and Drug Administration* americana, hanno fatto sì che la scintigrafia surrenalica non sia più di uso nella maggior parte dei centri di medicina nucleare degli USA [3].

Sono, infine, da segnalare, alcuni recenti reports sull'utilità della combinazione di scintigrafia surrenalica con NP-59 e imaging SPEC/CT in pazienti con quadri subclinici o atipici di iperaldosteronismo primitivo (elevati livelli di aldosterone plasmatico, PRA non soppressa, ARR negativo, normale potassiemia, normale aspetto dei surreni alla TC, debole *uptake* dell'isotopo radioattivo alla scintigrafia) [67] ([full text](#)) e in pazienti con malattia renale cronica (CKD), in cui l'ARR non è affidabile in quanto la CKD altera in qualche misura l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone [68].

5. Il *sampling* venoso surrenalico (AVS)

L'esecuzione del *sampling* venoso surrenalico (*adrenal vein sampling*, AVS) finalizzata a documentare o confermare l'eccesso di secrezione unilaterale di aldosterone (cioè la lateralizzazione dell'ipersecrezione di aldosterone) è raccomandata dagli esperti dell'Endocrine Society [1] ([full text](#)) in tutti i pazienti con iperaldosteronismo primitivo che siano disponibili a sottoporsi al trattamento chirurgico, cioè alla surrenectomia unilaterale.

Altri autori [69] ritengono, invece, che l'AVS sia da raccomandare negli stessi pazienti qualora essi abbiano un'età >40 anni e la scansione TC mostri surreni di aspetto normale o mostri reperti anormali, bilaterali o monolaterali. L'esecuzione dell'AVS non sarebbe, invece, da raccomandare nei soggetti di età <40 anni nei quali la scansione TC documenti un microadenoma surrenalico monolaterale delle dimensioni comprese tra 1 e 2 cm, che è, con

ogni verosimiglianza, un adenoma secernente aldosterone (APA) anche se potrebbe essere confuso con un adenoma non secernente.

L'AVS costituisce il test *'gold standard'* per distinguere tra malattia surrenalica unilaterale e bilaterale nei pazienti con iperaldosteronismo primitivo [70]. Tale possibilità di distinzione è importante sia al fine di stabilire una corretta diagnosi di sottotipo - cioè al fine di poter distinguere tra i principali sottotipi (APA, BAH, UAH) - sia ai fini terapeutici, in quanto la dimostrazione della lateralizzazione dell'ipersecrezione consente di porre l'indicazione alla surrenectomia unilaterale, intervento che permette di ottenere la cura o il miglioramento dell'ipertensione e la normalizzazione dell'eventuale ipopotassiemia [1] (full text). Ovviamente, la surrenectomia non curerebbe le forme bilaterali, quali l'iperplasia bilaterale (BAH o IHA) o l'iperaldosteronismo glucocorticoide-sensibile (GRA), che possono giovare della terapia medica. D'altro canto, proprio la terapia medica va considerata qualora non vi sia il consenso del paziente alla surrenectomia o qualora non ve ne sia l'indicazione.

I requisiti perché l'AVS abbia successo comprendono l'appropriata selezione dei pazienti (età, comorbidità, preferenze per la terapia chirurgica, loro accurata preparazione), l'entità dell'eccesso di secrezione di aldosterone, i dati della TC (o della RM), l'esperienza dell'operatore, l'adozione di un protocollo definito, l'interpretazione accurata dei dati. Né va trascurata la probabilità clinica di trovare, o non trovare, un adenoma secernente aldosterone (APA) o un'iperplasia surrenalica unilaterale (UAH) [70].

E tuttavia, l'esecuzione dell'AVS non è ovunque possibile, è una procedura invasiva e non è scevra da possibili complicanze. Queste ultime, riportate un tempo fino al 5-10% dei casi, sono al giorno d'oggi meno frequenti, oscillando tra lo 0.2% e lo 0.6% dei casi, e sono essenzialmente rappresentate da trombosi, dissezione o rottura delle vene surrenaliche (con conseguente emorragia intra- e peri-ghiandolare), dall'ematoma della regione inguinale (sede di inserzione del catetere), dalle crisi ipertensive e dall'insufficienza surrenalica [70], [71], [72] (full text).

Stanti le limitazioni della TC, già precedentemente esposte con riferimento all'esperienza della Mayo Clinic riportata da Young et al. [63] ed alla *review* sistematica Kempers et al. [64], l'AVS rimane la procedura più accurata al fine di differenziare le forme unilaterali da quelle bilaterali di iperaldosteronismo primitivo. Va, in proposito, ricordato che la maggiore accuratezza di cui l'AVS è accreditata nei confronti della TC si esprime in termini sia di sensibilità (95% vs 78%) che di specificità (100% vs 75%) [63], [73].

Inserimento del catetere. Incannulata la vena femorale per via percutanea, si procede all'inserimento del catetere nelle vene surrenaliche, procedura che può risultare difficoltosa in mani di radiologi privi della necessaria familiarità ed esperienza con la metodica. Dal lato sinistro, infatti, il cateterismo venoso si ottiene abbastanza agevolmente, posizionando la punta del catetere in corrispondenza della giunzione tra la vena frenica inferiore e la vena surrenalica. Da lato destro, invece, il cateterismo può risultare difficile, soprattutto se operato da mani non esperte, in quanto la vena surrenalica destra è più piccola di quella sinistra e si svuota solitamente nella vena cava inferiore (VCI) piuttosto che nella vena renale [1] (full text). Il tasso di successo nella manovra di cateterismo della vena surrenalica destra, un tempo riportato da Young e Klee nella misura del 74% dei pazienti sottoposti ad AVS alla Mayo Clinic [74], è aumentato fino al 95,6% dei casi nei report più recenti provenienti dallo stesso gruppo [63] [63].

Il cateterismo delle vene surrenaliche viene considerato coronato da successo se la concentrazione plasmatica di cortisolo nelle stesse è 3-4 volte maggiore che in una vena periferica o nella VCI. Ma su questi valori di *cut-off* non vi è consenso tra i vari esperti. Così, se da una parte [75] (full text) quando il protocollo dell'AVS non preveda la stimolazione

con ACTH (o con tetracosactide, il frammento sintetico 1-24 dell'ACTH), sono ritenuti soddisfacenti, ai fini della conferma di successo del cateterismo, valori $>3:1$, dall'altra parte [63], [76] (full text), quando l'AVS comporti l'infusione continua di ACTH (o di tetracosactide), sono richiesti valori $>4:1$ o addirittura $>10:1$ (tabella 2). Rossi et al. [77] (full text), [78] (full text) ritengono, invece, che perchè l'AVS possa essere considerato 'selettivo' (e quindi il cateterismo delle vene surrenaliche possa ritenersi riuscito) è sufficiente che il rapporto tra i livelli di cortisolo nella vena surrenalica destra o nella vena surrenalica sinistra e quelli nella VCI ('indice di selettività') sia >1.1 .

La recente introduzione di una metodica di dosaggio rapido ed automatico del cortisolo durante l'AVS ha migliorato l'accuratezza del cateterismo venoso. Mengozzi et al. [79] (full text) hanno riportato come il dosaggio rapido del cortisolo abbia consentito il successo del cateterismo in tutti i pazienti da loro sottoposti ad AVS, incluso un paziente i cui era stato necessario incannulare nove diverse vene renali destre 'candidate' prima di trovare quella giusta.

Protocolli. L'AVS comporta la misurazione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone e cortisolo nelle due vene surrenaliche e nella VCI o in un'altra vena periferica. In proposito, l'Endocrine Society [1] (full text) esamina i 3 possibili protocolli: 1) *Sampling* non stimolato, sequenziale o simultaneo, delle due vene surrenaliche; 2) *Sampling* basale, non stimolato, sequenziale o simultaneo, delle due vene surrenaliche, seguito da un altro analogo *sampling* stimolato dall'iniezione endovenosa di un bolo di ACTH (o di tetracosactide); 3) Infusione continua di ACTH (o di tetracosactide), con *sampling* venoso surrenalico bilaterale sequenziale.

Nel caso non si impieghi lo stimolo con ACTH, appare preferibile eseguire l'AVS dopo il riposo notturno a letto, e quindi nelle prime ore del mattino, quando si ha il picco spontaneo della secrezione di ACTH e dei suoi effetti sulla secrezione di aldosterone [1] (full text). Questo approccio consente, inoltre, di evitare l'effetto confondente esercitato dalle variazioni posturali sulle concentrazioni plasmatiche di aldosterone nei pazienti con iperaldosteronismo primitivo sensibile all'angiotensina II [12].

Il rapporto tra concentrazione plasmatica di aldosterone e concentrazione plasmatica di cortisolo nel sangue prelevato dalla vena surrenalica viene definito 'rapporto aldosterone corretto per il cortisolo' (*A/C ratio*).

Quando l'AVS viene eseguito senza la stimolazione con ACTH, un rapporto tra le *A/C ratio* delle vene surrenaliche dei due lati (o 'indice di lateralizzazione') $>2:1$ viene ritenuto compatibile con una condizione di lateralizzazione dell'eccesso di secrezione di aldosterone (tabella III) [77] (full text). Allo stesso modo, si può porre diagnosi di lateralizzazione (e, quindi, di 'soppressione controlaterale') se si riscontra che il rapporto tra l'*A/C ratio* di un lato e la simultanea *A/C ratio* di una vena periferica è $>2:1$ e se, contestualmente, l'*A/C ratio* controlaterale risulta \leq rispetto all'*A/C ratio* di una vena periferica o della VCI [75] (full text).

In considerazione della variabilità circadiana della secrezione dell'ACTH e del controllo da esso esercitato sulla secrezione pulsatile di aldosterone, taluni esperti sono favorevoli

Tabella 2. Indici di successo del cateterismo delle vene surrenaliche [64] [77].

	Rapporto cortisolo plasmatico vena surrenalica / cortisolo plasmatico vena periferica (o VCI)	Significato
Senza stimolazione con ACTH	da $>3:1$ a $>4:1$	successo
Con stimolazione con ACTH	da $>4:1$ a $>10:1$	successo

all'infusione, continua o a bolo, di ACTH (o della sua subunità sintetica 1-24) durante la procedura [63].

L'infusione continua di ACTH alla velocità di 50 µg all'ora, iniziata 30 minuti prima del cateterismo delle vene surrenaliche proseguita per tutta la durata dell'AVS : 1) ridurrebbe al minimo le fluttuazioni nella secrezione di aldosterone indotte dallo stress prodotto durante la modalità sequenziale, non simultanea, del *sampling*; 2) massimizzerebbe il gradiente cortisolo venoso surrenalico/cortisolo della VCI, confermando, in tal modo, l'avvenuto successo del *sampling* stesso; 3) massimizzerebbe la secrezione di aldosterone da un eventuale adenoma secernente (APA), evitando così il rischio di eseguire il *sampling* durante una possibile fase di relativa quiescenza della secrezione stessa [63], [71], [77] (full text).

Con la tecnica dell'infusione continua di ACTH, se si documenta che l' *A/C ratio* riscontrata in una vena surrenalica è superiore di almeno 4 volte rispetto all'*A/C ratio* riscontrata nella vena controlaterale (cioè se il rapporto tra le *A/C ratio* delle due vene surrenaliche, noto anche come 'indice di lateralizzazione' [78] (full text), supera il valore *cut-off* di 4:1), si può ragionevolmente ritenere di essere in presenza di una lateralizzazione dell'eccesso di produzione di aldosterone; un rapporto inferiore a 3:1 è suggestivo, invece, di un eccesso di secrezione bilaterale di aldosterone e quindi di assenza di lateralizzazione; infine, un rapporto compreso tra 3:1 e 4:1 può indicare sia una monolateralità che una bilateralità dell'eccesso di produzione di aldosterone (tabella 3), ed i dati dell'AVS andrebbero, quindi, valutati nel complesso del contesto del quadro clinico, dei reperti della TC e di altri test eventualmente eseguiti nel singolo paziente [63].

L'infusione a bolo comporta, invece, che l'AVS sia eseguito prima e dopo l'iniezione endovenosa di un bolo di 250 µg di ACTH (o di tetracosactide).

Nell'esperienza di Rossi et al. [80], tuttavia, l'infusione di ACTH esogeno a bolo ad alte dosi (250 µg) durante il simultaneo cateterismo di entrambe le vene surrenaliche ha prodotto un significativo aumento di aldosterone nel sangue prelevato dalla vena controlaterale ma non dal lato dell'adenoma, dimostrando, quindi, di non aver migliorato significativamente l'accuratezza diagnostica dell'AVS intesa come capacità di rilevare la lateralizzazione.

Recentemente Rossi et al. [78] (full text) hanno pubblicato i risultati di uno studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico, condotto nei principali centri di riferimento per l'ipertensione endocrina di Asia, Australia, Nord America ed Europa). Lo studio aveva lo scopo di determinare il tasso di complicità dell'AVS, le modalità di esecuzione della procedura e l'interpretazione dei risultati. In 2.604 AVS eseguiti in un periodo di 6 anni in 20 centri, è risultato che: 1) la mediana delle percentuali di pazienti sottoposti sistematicamente ad AVS era del 77% (range: 19-100%); 2) il cateterismo sequenziale delle vene surrenaliche era usato in 13 centri, mentre quello simultaneo e bilaterale era usato in 7 centri; 3) la stimolazione con ACTH (o con tetracosactide) era effettuata in 11 centri; 4) il tasso complessivo di rottura delle vene surrenaliche è risultato dello 0.61%, correlandosi positi-

Tabella 3. Rapporto tra *A/C ratio* delle vene surrenaliche dei due lati come 'indice di lateralizzazione' dell'eccesso di secrezione di aldosterone.

	Rapporto tra <i>A/C ratio</i> delle vene surrenaliche dei due lati	Significato
Senza stimolazione con ACTH	>2:1	lateralizzazione
Con stimolazione con ACTH	≥4:1 <3:1 3:1 – 4:1	lateralizzazione bilateralità dubbio

A/C ratio, 'aldosterone corretto per il cortisolo' [78] [79].

vamente con il numero di AVS eseguiti nei singoli centri e negativamente con il numero di AVS eseguiti da ciascun radiologo. Secondo gli autori, tali risultati documentano un basso tasso di complicanze, ma indicano, al tempo stesso, l'esistenza di ampie difformità tra i centri di riferimento, per quanto attiene alle percentuali di uso dell'AVS, ai protocolli, all'interpretazione dei risultati ed ai costi della procedura.

In conclusione, l'AVS dovrebbe essere una procedura rapida, sicura ed affidabile. In mani esperte, il tempo richiesto per la sua esecuzione è, nella gran parte dei casi, compreso tra i 15 ed i 25 minuti, dall'infiltrazione locale dell'anestetico alla fine della procedura [72] ([full text](#)).

6. I test genetici

L'esecuzione di test genetici per le forme familiari di iperaldosteronismo primitivo è raccomandata nei soggetti con iperaldosteronismo primitivo che abbiano un'età <20 anni o che abbiano una familiarità per iperaldosteronismo primitivo o per accidente cerebro-vascolare occorso in età <40 anni [1] ([full text](#)).

La diagnosi dell'iperaldosteronismo primitivo familiare di tipo I (FH-I/GRA) è comunemente fatta con la tecnica del *Southern blotting* del DNA genomico o con la *long-polymerase chain reaction* (PCR) per l'amplificazione del gene chimerico [81], [82] ([full text](#)), entrambe sensibili e specifiche per questa forma. Esse evitano la necessità di ricorrere alla determinazione dei livelli urinari di 18-oxo-cortisolo e di 18-idrossi-cortisolo o di eseguire il test di soppressione con desametazone, che può essere fuorviante e produrre effetti deleteri se somministrato per lungo tempo a pazienti con iperaldosteronismo primitivo [83].

Quanto all'iperaldosteronismo familiare di tipo II (FH-II), non sopprimibile con il desametazone, la diagnosi prevede la conferma dell'iperaldosteronismo primitivo in 2 o più membri della famiglia e l'esclusione del FH-I/GRA nei soggetti ipertesi membri della famiglia [1] ([full text](#)).

Per quanto riguarda, infine, la diagnosi dell'iperaldosteronismo familiare di tipo III (FH-III), non sono ancora disponibili in commercio test per la determinazione delle mutazioni della linea germinale del KCNJ5.

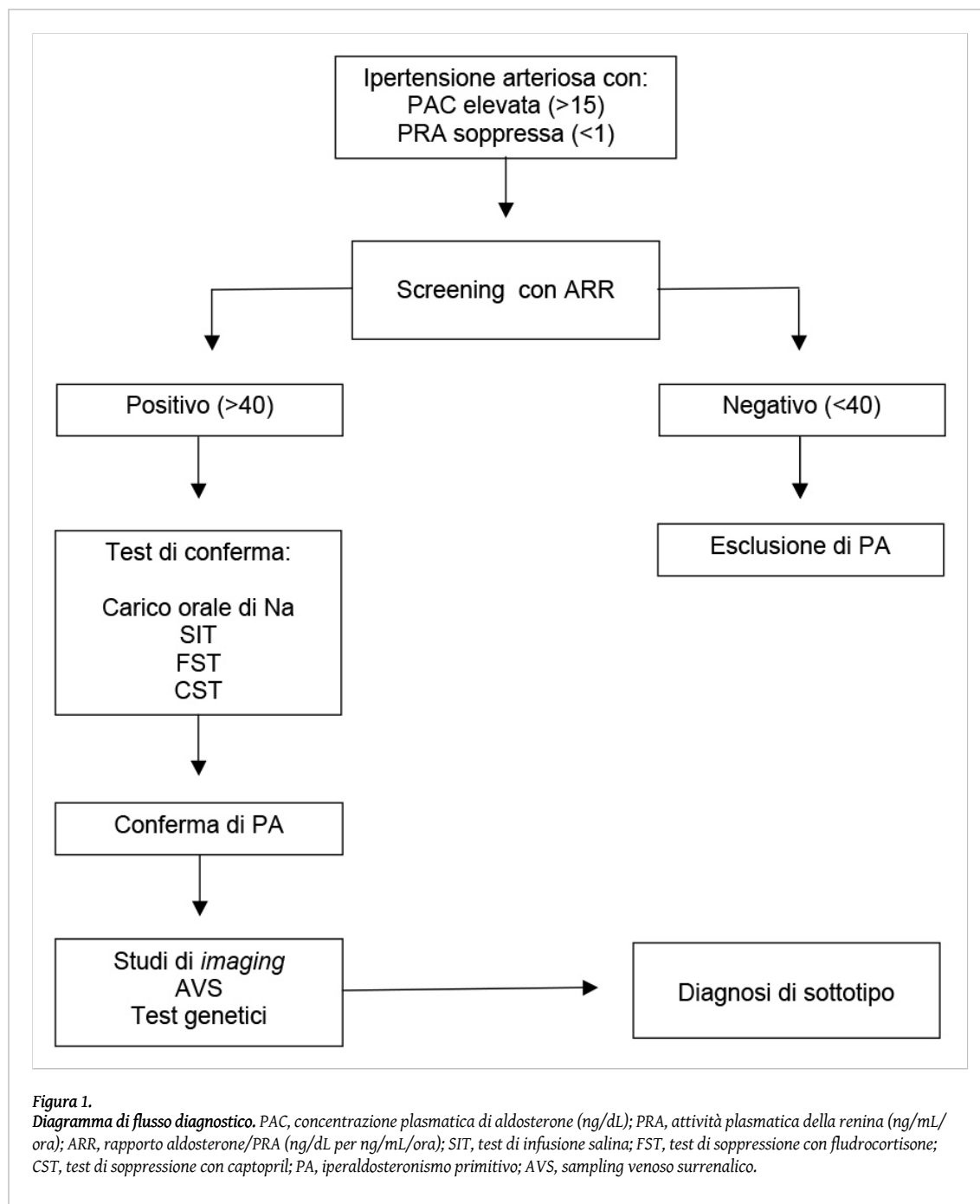
Riassumendo, per la diagnosi di iperaldosteronismo primitivo si potrebbe adottare un diagramma di flusso quale quello riportato nella figura 1.

Conclusioni

Rammentato come l'impiego sempre più esteso dell'ARR come test di screening, anche in setting di cura primari [56] ([full text](#)), unitamente all'impiego dei test di conferma, possa rendere ragione della maggiore prevalenza di iperaldosteronismo recentemente riportata, va aggiunto, al riguardo, che i due principali sottotipi di iperaldosteronismo primitivo, cioè l'adenoma secernente aldosterone (APA) e l'iperplasia surrenalica bilaterale (BAH) (o iperaldosteronismo idiopatico, IHA), potrebbero anche essere diagnosticati sulla base dei cosiddetti *'four corners score criteria'* [58] ([full text](#)) modificati [60].

Più precisamente, tali criteri consentirebbero di porre diagnosi di adenoma secernente aldosterone (APA) quando siano soddisfatti tutti i seguenti requisiti:

1. evidenza di un eccesso di produzione autonoma di aldosterone sulla base di un'ARR >30 ng di aldosterone per ng/mL/ora di PRA;
2. lateralizzazione della secrezione di aldosterone documentata con l'AVS o con la scintigrafia cortico-surrenalica in soppressione con desametazone;



3. evidenza di un nodulo alla scansione TC;
4. concentrazione plasmatica di aldosterone dopo carico salino (SIT) >10 ng/dL, e/o documentazione istologica di adenoma dopo surrenectomia e cura dell'ipertensione senza terapia antiipertensiva, o miglioramento dell'ipertensione, dei livelli sierici di potassio, della concentrazione plasmatica di aldosterone e della PRA.

Gli stessi criteri consentirebbero, d'altro canto, di porre diagnosi di iperplasia surrenalica bilaterale (BAH) (o iperaldosteronismo idiopatico, IHA) quando siano soddisfatti i seguenti requisiti:

1. evidenza di un eccesso di produzione autonoma di aldosterone sulla base di un'ARR >30 ng di aldosterone per ng/mL/ora di PRA;

2. mancata documentazione di lateralizzazione della secrezione di aldosterone con l'AVS o con la scintigrafia cortico-surrenalica in soppressione con desametasone;
3. evidenza di ingrossamento diffuso e bilaterale dei surreni alla scansione TC;
4. concentrazione plasmatica di aldosterone dopo SIT >10 ng/dL e/o evidenza di iperplasia cellulare diffusa all'esame istologico.

In conclusione, è nostra opinione che, ove non sussistano le condizioni operative o non siano disponibili le metodiche sopra menzionate, nell'algoritmo diagnostico dell'iperaldosteronismo primitivo si possa ugualmente giungere ad una diagnosi definitiva con il ricorso ad un approccio del tipo "composite reference standard", cioè, in altri termini, si possano adottare criteri diagnostici 'combinati' che prevedano l'integrazione di dati clinici, di laboratorio e di imaging [84].

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Bibliografia

- [1] Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008 Sep;93(9):3266-81 (full text)
- [2] CONN JW Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1955 Jan;45(1):3-17
- [3] Mattsson C, Young WF Jr Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nature clinical practice. Nephrology* 2006 Apr;2(4):198-208; quiz, 1 p following 230
- [4] Young WF Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical endocrinology* 2007 May;66(5):607-18
- [5] Mulatero P, Morello F, Veglio F et al. Genetics of primary aldosteronism. *Journal of hypertension* 2004 Apr;22(4):663-70
- [6] Stowasser M, Fallo F, So A, et al. Genetic forms of primary aldosteronism. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2007; 14: 75-81.
- [7] Mulatero P, Tizzani D, Viola A et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms). *Hypertension* 2011 Nov;58(5):797-803 (full text)
- [8] Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC et al. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Canadian Medical Association journal* 1966 Nov 26;95(22):1109-19
- [9] Ulick S, Chan CK, Gill JR Jr et al. Defective fasciculata zone function as the mechanism of glucocorticoid-remediable aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1990 Nov;71(5):1151-7
- [10] Lifton RP, Dluhy RG, Powers M et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992 Jan 16;355(6357):262-5
- [11] Dluhy RG, Lifton RP Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999 Dec;84(12):4341-4 (full text)
- [12] Stowasser M, Gordon RD Familial hyperaldosteronism. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2001 Sep;78(3):215-29
- [13] Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ et al. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new familial variety. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 1991 May;18(5):283-6
- [14] London N, Swales J, Hollinrake K et al. Familial Conn's syndrome. *Postgraduate medical journal* 1992 Dec;68(806):976-7 (full text)
- [15] Sukor N, Mulatero P, Gordon RD et al. Further evidence for linkage of familial hyperaldosteronism type II at chromosome 7p22 in Italian as well as Australian and South American families. *Journal of hypertension* 2008 Aug;26(8):1577-82
- [16] So A, Duffy DL, Gordon RD et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *Journal of hypertension* 2005 Aug;23(8):1477-84
- [17] Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008 Aug;93(8):3117-23 (full text)
- [18] Choi M, Scholl UI, Yue P et al. K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science (New York, N.Y.)* 2011 Feb 11;331(6018):768-72 (full text)
- [19] Mulatero P, Monticone S, Rainey WE et al. Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism. *Nature reviews. Endocrinology* 2013 Feb;9(2):104-12

- [20] Li NF, Li HJ, Zhang DL et al. Genetic variations in the KCNJ5 gene in primary aldosteronism patients from Xinjiang, China. *PLoS one* 2013;8(1):e54051 (full text)
- [21] Mulatero P, Tauber P, Zennaro MC et al. KCNJ5 mutations in European families with nonglucocorticoid remediable familial hyperaldosteronism. *Hypertension* 2012 Feb;59(2):235-40 (full text)
- [22] Stowasser M Primary aldosteronism and potassium channel mutations. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2013 Jun;20(3):170-9
- [23] Scholl UI, Lifton RP New insights into aldosterone-producing adenomas and hereditary aldosteronism: mutations in the K+ channel KCNJ5. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2013 Mar;22(2):141-7
- [24] Young WF Jr, Kaplan NM, Rose BD. Clinical features of primary aldosteronism. *UpToDate Online* 2011, version 19.2
- [25] Conn JW The evolution of primary aldosteronism: 1954-1967. *Harvey lectures* 1966-1967;62:257-91
- [26] Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 1994 Apr;21(4):315-8
- [27] Kaplan NM The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *Journal of hypertension* 2004 May;22(5):863-9
- [28] Kaplan NM Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Con. Hypertension* 2007 Sep;50(3):454-8; discussion 454-8 (full text)
- [29] Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006 Dec 5;48(11):2293-300
- [30] Douma S, Petidis K, Doumas M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008 Jun 7;371(9628):1921-6
- [31] Mulatero P, Stowasser M, Loh KC et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004 Mar;89(3):1045-50 (full text)
- [32] Fagugli RM, Taglioni C Changes in the perceived epidemiology of primary hyperaldosteronism. *International journal of hypertension* 2011;2011:162804 (full text)
- [33] Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC et al. Primary aldosteronism - part I: prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling. *Journal of nephrology* 2008 Jul-Aug;21(4):447-54 (full text)
- [34] CONN JW, COHEN EL, ROVNER DR et al. NORMOKALEMIC PRIMARY ALDOSTERONISM. A DETECTABLE CAUSE OF CURABLE "ESSENTIAL" HYPERTENSION. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1965 Jul 19;193:200-6
- [35] Nishikawa T, Omura M Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2000 Jun;54 Suppl 1:83s-85s
- [36] Omura M, Saito J, Yamaguchi K et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2004 Mar;27(3):193-202 (full text)
- [37] Fogari R, Preti P, Zoppi A et al. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2007 Feb;30(2):111-7
- [38] Williams JS, Williams GH, Raji A et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *Journal of human hypertension* 2006 Feb;20(2):129-36
- [39] Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Archives of internal medicine* 1981 Nov;141(12):1589-93
- [40] Rossi GP, Seccia TM, Palumbo G et al. Within-patient reproducibility of the aldosterone: renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2010 Jan;55(1):83-9 (full text)
- [41] Stowasser M, Gordon RD Primary aldosteronism--careful investigation is essential and rewarding. *Molecular and cellular endocrinology* 2004 Mar 31;217(1-2):33-9
- [42] Kaplan NM Primary aldosteronism: A contrarian view. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 2011 Mar;12(1):49-52
- [43] Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M et al. Activity assays and immunoassays for plasma Renin and prorenin: information provided and precautions necessary for accurate measurement. *Clinical chemistry* 2009 May;55(5):867-77 (full text)
- [44] Jansen PM, Boomsma F, van den Meiracker AH et al. Aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism--the Dutch ARRAT Study. *The Netherlands journal of medicine* 2008 May;66(5):220-8 (full text)
- [45] Nishikawa T, Omura M, Satoh F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism--the Japan Endocrine Society 2009. *Endocrine journal* 2011;58(9):711-21 (full text)
- [46] Newton-Cheh C, Guo CY, Gona P et al. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension* 2007 Apr;49(4):846-56 (full text)
- [47] Mulatero P, Rabbia F, Milan A et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002 Dec;40(6):897-902 (full text)
- [48] Pizzolo F, Pavan C, Corrocher R et al. Laboratory diagnosis of primary aldosteronism, and drosiprenone-ethinylestradiol therapy. *American journal of hypertension* 2007 Dec;20(12):1334-7
- [49] Montori VM, Young WF Jr Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2002 Sep;31(3):619-32, xi
- [50] Mulatero P, Bertello C, Rossato D et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008 Apr;93(4):1366-71 (full text)
- [51] Guo T, Taylor RL, Singh RJ et al. Simultaneous determination of 12 steroids by isotope dilution liquid chromatography-photospray

ionization tandem mass spectrometry. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2006 Oct;372(1-2):76-82

[52] Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G et al. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *Journal of hypertension* 2006 Apr;24(4):737-45

[53] Rossi GP, Belfiore A, Bernini G et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Journal of hypertension* 2007 Jul;25(7):1433-42

[54] Mulatero P, Milan A, Fallo F et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006 Jul;91(7):2618-23 (full text)

[55] Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *Journal of hypertension* 2003 Nov;21(11):2149-57

[56] Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D et al. Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004 Sep;89(9):4221-6 (full text)

[57] Agharazii M, Douville P, Grose JH et al. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 2001 Jun;37(6):1440-3 (full text)

[58] Rossi GP, Belfiore A, Bernini G et al. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2007 Aug;50(2):424-31 (full text)

[59] Mulatero P, Bertello C, Garrone C et al. Captopril test can give misleading results in patients with suspect primary aldosteronism. *Hypertension* 2007 Aug;50(2):e26-7 (full text)

[60] Wu VC, Chang HW, Liu KL et al. Primary aldosteronism: diagnostic accuracy of the losartan and captopril tests. *American journal of hypertension* 2009 Aug;22(8):821-7

[61] Lumachi F, Marzola MC, Zucchetto P et al. Non-invasive adrenal imaging in primary aldosteronism. Sensitivity and positive predictive value of radiocholesterol scintigraphy, CT scan and MRI. *Nuclear medicine communications* 2003 Jun;24(6):683-8

[62] Thompson GB, Young WF Jr Adrenal incidentaloma. *Current opinion in oncology* 2003 Jan;15(1):84-90

[63] Young WF, Stanson AW, Thompson GB et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004 Dec;136(6):1227-35

[64] Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Annals of internal medicine* 2009 Sep 1;151(5):329-37

[65] Hogan MJ, McRae J, Schambelan M et al. Location of aldosterone-producing adenomas with 131I-19-iodocholesterol. *The New England journal of medicine* 1976 Feb 19;294(8):410-4

[66] Nomura K, Kusakabe K, Maki M et al. Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1990 Oct;71(4):825-30

[67] Chen YC, Su YC, Wei CK et al. Diagnostic value of I-131 NP-59 SPECT/CT scintigraphy in patients with subclinical or

atypical features of primary aldosteronism. *Journal of biomedicine & biotechnology* 2011;2011:209787 (full text)

[68] Chen YC, Su YC, Chiu JS et al. Diagnosis of primary aldosteronism in chronic kidney disease by I-131 NP-59 SPECT/CT imaging. *Clinical nuclear medicine* 2012 Feb;37(2):e30-2

[69] Young WF Jr, Kaplan N, Rose BD. Approach to the patient with hypertension and hypokalemia. *UpToDate Online* 2013

[70] Young WF, Stanson AW What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clinical endocrinology* 2009 Jan;70(1):14-7

[71] Doppman JL, Gill JR Jr Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 1996 Feb;198(2):309-12

[72] Daunt N Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2005 Oct;25 Suppl 1:S143-58 (full text)

[73] Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R et al. Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 2006 May;141(5):497-502; discussion 502-3

[74] Young WF Jr, Klee GG Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1988 Jun;17(2):367-95

[75] Mulatero P, Bertello C, Sukor N et al. Impact of different diagnostic criteria during adrenal vein sampling on reproducibility of subtype diagnosis in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2010 Mar;55(3):667-73 (full text)

[76] Young WF Jr Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003 Jun;144(6):2208-13 (full text)

[77] Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M et al. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001 Mar;86(3):1083-90 (full text)

[78] Rossi GP, Barisa M, Allolio B et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012 May;97(5):1606-14 (full text)

[79] Mengozzi G, Rossato D, Bertello C et al. Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. *Clinical chemistry* 2007 Nov;53(11):1968-71 (full text)

[80] Rossi GP, Ganzaroli C, Miotto D et al. Dynamic testing with high-dose adrenocorticotrophic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients. *Journal of hypertension* 2006 Feb;24(2):371-9

[81] Jonsson JR, Klemm SA, Tunny TJ et al. A new genetic test for familial hyperaldosteronism type I aids in the detection of curable hypertension. *Biochemical and biophysical research communications* 1995 Feb 15;207(2):565-71

[82] Mulatero P, Veglio F, Pilon C et al. Diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism in primary aldosteronism: aldosterone response to dexamethasone and long polymerase chain reaction for chimeric gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998 Jul;83(7):2573-5 (full text)

[83] Hoefnagels WH, Kloppenborg PW Hazards of long-term dexamethasone treatment in primary aldosteronism. *The New England journal of medicine* 1982 Feb 18;306(7):427-8

[84] Rutjes AWS, Reitsma JB, Coomarasamy A, Khan ES, Bossuyt PMM. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technol Assess* 2007; 11(50).