

QUALI I CRITERI CLINICI PER IL SOSPETTO DIAGNOSTICO INIZIALE DI IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO? IL PROGETTO PIP

Decision making

RENATO AMADORI, CHIARA BARDESONO, MARIA TERESA BERTETTI,
ANTONELLA D'AGOSTINO, MAURO GATTI, ALDA GRISERI, ANDREA PIZZINI
Medici di famiglia, Équipe 1, Distretto 2, ASL Torino 3

PREMESSA

Un Medico di famiglia con 1.000 assistiti dovrebbe avere mediamente tra i 250 ed i 300 pazienti affetti da ipertensione arteriosa. Si può dunque sostenere che i Medici di famiglia sono esperti nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e che debbono conoscerne tutti gli aspetti, compresa la diagnosi differenziale con le ipertensioni arteriose secondarie.

IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE?

Si è abituati a considerare tutti i pazienti affetti da ipertensione arteriosa, come pazienti con ipertensione arteriosa "essenziale", dimenticandosi che esiste una percentuale non indifferente di forme secondarie, la prima delle quali, in ordine di frequenza, è l'iperaldosteronismo Primario (HA). Fino a non molto tempo fa si credeva che questa entità fosse molto rara raggiungendo appena l'1% delle ipertensioni arteriose; ciò accadeva in quanto si utilizzava come unico segno clinico di sospetto per tale patologia l'ipopotassiemia. Nel 1999 uscì su Lancet un articolo¹ che, prendendo come Test di Scening il così detto doppio rapporto: Aldosteronemia/Attività Reninica Plasmatica (ARR) (> 400: Sensibilità 95%, Specificità 28%), riscontrava, nel setting della Medicina Generale, una prevalenza dall'HA del 14,4%. Questo significherebbe che un Medico di famiglia con 1.000 assistiti dovrebbe avere tra i suoi ipertesi 40 affetti da HA. Studi successivi, sempre nell'ambito della *Primary Care*, mostrano percentuali più basse ma sempre intorno al 5-12% dei pazienti con ipertensione arteriosa (Sud Africa², Australia³, Singapore⁴, Cile⁵, Inghilterra⁶). In Italia, studi effettuati in ambito delle cure secondarie⁷, indicano una prevalenza del 6,3%, mentre mancano studi effettuati in Medicina Generale.

I DATI DI LETTERATURA

Eppure oramai la letteratura indica chiaramente alcuni concetti chiari:

- eseguire una ricerca dei pazienti affetti da HA è *cost-effectiveness* visto che l'intervento si è dimostrato meno dispendioso della terapia *long-term* con antiipertensivi⁸.
- l'eccesso di Aldosterone che si verifica in tali soggetti

è risultato essere cardiottossico, infatti è associato con un aumento della massa ventricolare sinistra e della fibrosi del muscolo cardiaco a parità dei valori del compenso pressorio⁹: si ha dunque una più rapida evoluzione verso lo scompenso cardiaco oltre che un eccesso di ictus, infarto miocardico e fibrillazione atriale¹⁰;

- nell'esecuzione del Test ARR non vi è alcuna influenza da parte dei farmaci antiipertensivi che possono dunque essere proseguiti: solo gli Altialdosteronici ed i Beta-Bloccanti debbono essere considerati ed eventualmente sospesi¹¹⁻¹³. Un recente studio non ha rilevato alcuna influenza né dalla terapia farmacologica, né dall'entità dell'introduzione di sale¹⁴;
- tuttavia non si è dimostrato utile usare il Test ARR in tutti i pazienti affetti da ipertensione arteriosa: se da domani ogni Medico di famiglia facesse eseguire il Test ARR a tutti i suoi pazienti ipertesi facilmente non se ne avrebbe un sicuro vantaggio¹⁴.

Vista l'alta prevalenza della patologia nella popolazione ipertesa, la sua potenziale malignità e la necessità di un trattamento che sia efficace ed economico, il problema resta lo stabilire a chi eseguire il Test ARR: qui i dati in letteratura sono carenti, probabilmente perché i numerosissimi studi esitanti in letteratura sono sempre stati eseguiti da centri specialistici, anche quando il target era la popolazione generale.

LO STUDIO PIP

Il lavoro (Fig. 1) è stato quello di ricercare i dati anamnestici o di laboratorio più specifici, che permettano la selezione di primo livello dei pazienti che, affetti da ipertensione arteriosa, debbono essere inviati al Test ARR.

Questi debbono essere ricercati tra:

- l'assenza di familiarità per l'ipertensione arteriosa;
- insorgenza dell'ipertensione arteriosa in età giovanile;
- l'ipertensione grave (all'insorgenza subito riscontro di ipertensione allo Stadio 3);
- la resistenza alla terapia (3 o più farmaci necessari per l'obiettivo terapeutico);
- l'ipopotassiemia spontanea o indotta da terapia diuretica.

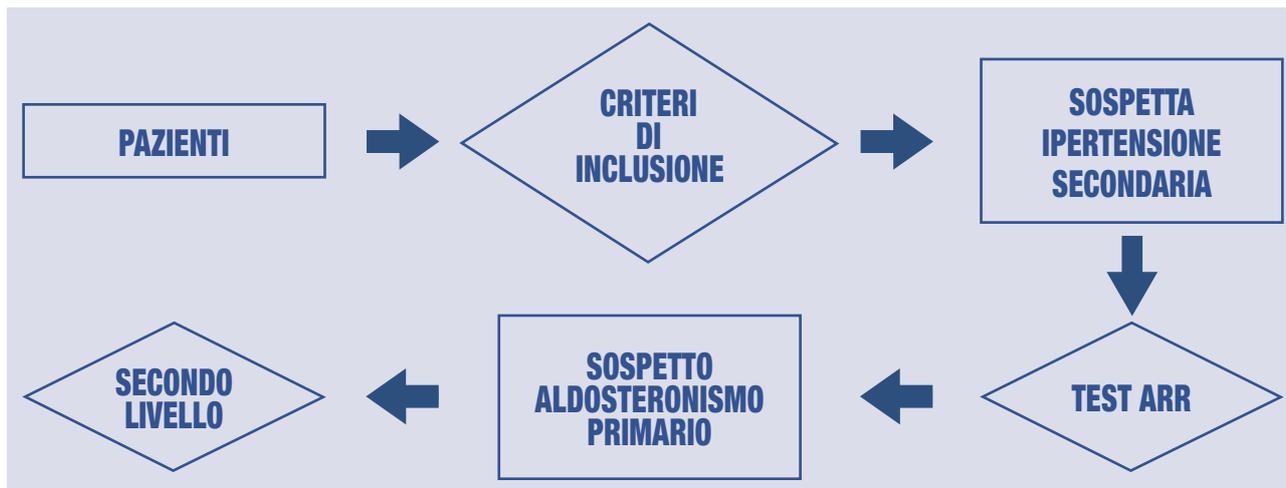


Figura 1

Obiettivo del lavoro: ricercare i dati di storia o di laboratorio più specifici, che permettano la selezione di primo livello degli ipertesi da inviare al Test ARR.

Ogni ricercatore ha rivalutato tutti i propri pazienti ipertesi circa il corretto raggiungimento dell'obiettivo terapeutico secondo le ultime linee guida sull'ipertensione arteriosa; quindi ha selezionato i pazienti che rientravano per 1 o più dei criteri di inclusione e gli ha proposto di eseguire, assieme agli esami ematochimici di routine periodici di controllo della funzione multi-organo e per il monitoraggio della terapia antipertensiva, anche il Test ARR (dosaggio al mattino, con l'abituale terapia antipertensiva, in ortostatismo; Calcolo ARR: Aldosterone [pg/ml]/PRA [ng/ml/h]; Cut-off di positività: $> 400 + \text{Aldosterone} > 150$ [pg/ml]). Per i pazienti risultati positivi è stata posta diagnosi di sospetto HA. A questo punto i pazienti sono stati inviati al secondo livello, ma la scarsa collaborazione, malgrado gli accordi preliminari, non ha dato fino ad ora la garanzia circa la completezza delle valutazioni diagnostiche eseguite.

RISULTATI

Sono stati eseguiti 89 Test ARR con il riscontro di 16 positività (18%): questo significa che selezionare i pazienti con un criterio di sospetto clinico iniziale è servito ad identificare una popolazione probabilmente a più rischio di patologia. Ma quale dei fattori è stato più sensibile?

- età di insorgenza dell'ipertensione (< 50 anni): 66 test eseguiti con 16 positività (21,2%). La significatività statistica non è presente. Se tuttavia si considera < 40 anni la percentuale sale al 34%: la significatività manca ugualmente, anche se la $p = 0,071$ fa supporre che aumentando la numerosità del campione si possa in futuro forse raggiungerla;
- assenza di familiarità per ipertensione arteriosa essenziale: 10 test eseguiti con 5 positività (50%) che, malgrado la scarsa numerosità del campione è significativo con $p = 0,005$. Si deve inoltre sottolineare come il dato anamnestico di assenza di

familiarità, benché apparentemente banale, non è così semplice da identificare nemmeno per chi, come il Medico di Medicina Generale, spesso segue più componenti della medesima famiglia;

- ipopotassiemia: solo 2 pazienti hanno eseguito il Test e tutti e 2 sono risultati positivi come era immaginabile. La significatività statistica è ovviamente assente per l'esiguità del campione, ma pare utile sottolineare come solo questi 2 pazienti sarebbero stati identificati se si fosse tenuto conto solamente di tale parametro per il sospetto iniziale;
- insorgenza dell'ipertensione in Stadio 3: 43 Test eseguiti con 6 positività (14%): non vi è significatività statistica;
- resistenza alla terapia farmacologica con 3 o più farmaci: 35 test eseguiti con 11 positività (31%): il dato è significativo con $p = 0,008$; e diventa ancora più interessante se si selezionano solo i pazienti in trattamento con più di 3 farmaci $p = 0,002$.

CONCLUSIONI GENERALI

La frequenza dell'HA è più alta di quello che comunemente si considera.

Si tratta di una causa di ipertensione arteriosa curabile e con più rapida evoluzione maligna.

I Medici di famiglia devono, dopo la diagnosi di ipertensione arteriosa, approfondire con la ricerca delle forme secondarie ed in particolare modo dell'HA.

Non si può eseguire il Test ARR a tutta la popolazione degli ipertesi.

CONCLUSIONI DELLO STUDIO PIP

I criteri di selezione che questo studio suggerisce sono:

- insorgenza dell'ipertensione come grave (Stadio 3): non si correla con l'HA;
- età di insorgenza dell'ipertensione < 50 anni: non si correla con l'HA;

- assenza di familiarità: si correla significativamente con l'HA con un Rischio Relativo di 3,6;
- terapia con 3 o più farmaci: sembra essere l'elemento più significativo con un Rischio Relativo di 3,4, che diventa di 6,7 se sono più di 3 farmaci.

Bibliografia

- 1 Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 1999;353:40.
- 2 Rayner BL, Myers JE, Opie LH, Trinder YA, Davidson JS. Screening for primary aldosteronism: normal ranges for aldosterone and renin in three South African population groups. *S Afr Med J* 2001;91:594-9.
- 3 Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:315-8.
- 4 Loh K, Koay ES, Khaw M, Emmanuel SC, Young WF Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2854-9.
- 5 Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000;14:311-5.
- 6 Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1863-7.
- 7 Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. High Prevalence of Primary Aldosteronism Using Postcaptopril Plasma Aldosterone to Renin Ratio as a Screening Test Among Italian Hypertensives. *Am J Hypert* 2002;15:896.
- 8 Sywak M, Pasiaka JL. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br J Surg* 2002;89:1587-93.
- 9 Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002;40:23-7.
- 10 Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1243-8.
- 11 Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, Hahn EG, Hensen J. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol* 2002;57:457-65.
- 12 Trenkel S, Seifarth C, Schobel H, Hahn EG, Hensen J. Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:80-5.
- 13 Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001;37:699-705.
- 14 Schwartz GL, Turner ST. Screening for Primary Aldosteronism in Essential Hypertension: Diagnostic Accuracy of the Ratio of Plasma Aldosterone Concentration to Plasma Renin Activity. *Clin Chemistry* 2005;51:386-94.

Il "metodo" della Medicina Generale

Il Congresso Nazionale della SIMG ha dimostrato, anche nell'edizione 2005, quanta strada abbia fatto la Medicina Generale nel mondo della ricerca, della didattica, dell'organizzazione, in altre parole dell'elaborazione e della riflessione sulla propria essenza di disciplina autonoma di rara bellezza e complessità.

Quando poi ho ascoltato la presentazione di Andrea Pizzini sul "Progetto PIP", ho pensato che lo studio dei colleghi torinesi stava dando l'esempio di un ulteriore ed importante contributo a questo processo di crescita. Mi colpiva infatti non tanto che si parlasse di metodo diagnostico (*decision making*), attività che ogni giorno impegna il Medico di Medicina Generale alla ricerca di percorsi efficaci ed efficienti, né che l'argomento fosse l'ipertensione arteriosa, patologia tanto rappresentata tra i nostri assistiti.

Dello studio mi piacevano tre aspetti. Il primo: la ricerca di un modello semplice di analisi del profilo di un paziente basato sui dati della "storia" e su semplici e comuni test di laboratorio, per selezionare in modo affidabile soggetti da inviare ad un più impegnativo (sul piano economico ed organizzativo) livello diagnostico.

Secondo: lo stimolo alla revisione ed all'autovalutazione continua dei propri modelli decisionali diagnostici e terapeutici.

Terzo: il contributo alla "riscrittura" dell'epidemiologia reale di una patologia comune, in questo caso, aiutando a ridefinire condizioni quali l'ipertensione arteriosa "resistente" e "secondaria".

Giuseppe Ventriglia

Direttore Scientifico della Rivista e Responsabile Nazionale dell'Area Formazione

Linee Guida Italiane sull'ictus cerebrale: al via la 4^a edizione

G.F. Gensini, A. Zaninelli • SPREAD Collaborative Group

SPREAD (*Stroke PRevention and Educational Awareness Diffusion*) – Linee Guida Italiane di prevenzione e trattamento dell'ictus cerebrale, nella loro 4^a edizione, sono state presentate a Milano il 20 dicembre scorso. L'opera è considerata, oramai, dalla comunità scientifica nazionale, il testo italiano di riferimento per la patologia cerebrovascolare, anche perché si avvale dell'approvazione formale di 35 Società Scientifiche e di 2 Associazioni di pazienti che si occupano a vario titolo e livello del problema. Cumulando i dati disponibili, ogni anno, negli Stati Uniti e in Europa Occidentale vi sono circa 2 milioni di nuovi casi di ictus. L'ictus (sia ischemico sia emorragico) è la causa del 27-30% annuo di tutte le morti in questi paesi e la maggioranza di questi ictus (circa l'85%) sono ischemici. In Italia si stima per il 2004 un'incidenza di oltre 194.000 nuovi ictus, di cui circa il 20% muore nel primo mese successivo all'evento e circa il 30% sopravvive con esiti gravemente invalidanti. Dopo l'evento acuto, infatti, le conseguenze dell'ictus possono persistere a lungo – per tutta la vita in molti casi –, con un costo importante tanto per il singolo individuo ed i suoi familiari, quanto per l'intera società. Dato che la maggior parte dei pazienti sono anziani e considerando la relazione diretta tra l'età e l'incidenza di ictus, il rapido invecchiamento della popolazione dei paesi industrializzati porterà ad un numero sempre più elevato di pazienti che, nei prossimi decenni, richiederanno terapie acute ed a lungo termine. L'ictus ischemico, nella sua fase acuta, ha ancora una mortalità elevata, ma la gestione della malattia, anche in Italia, sta rapidamente cambiando sia perché sempre più frequentemente il paziente con ictus viene indirizzato verso strutture con elevata specializzazione (*Stroke Unit* o unità specializzate nel trattamento dell'ictus acuto), sia perché nella classe medica e anche nella popolazione sta aumentando la consapevolezza e l'importanza di un'adeguata prevenzione.

Ritornando alla 4^a edizione delle linee guida, come le altre edizioni per i colleghi che hanno partecipato e condiviso questo lavoro, si è trattato di un impegno intenso e di un momento di intensa crescita comune. Le Linee Guida SPREAD scaturite dalla integrazione e dal potenziamento fra specifiche competenze diverse hanno subito come per le altre edizioni quel cimento dialettico che rappresenta l'unico processo in grado di consentire di individuare le evidenze realmente considerabili tali o per un determinato contesto clinico la migliore evidenza o l'evidenza adiacente più appropriata in assenza di evidenze specifiche. Queste Linee Guida, dirette a tutti i medici che si occupano di ictus, sono state messe a punto con l'obiettivo di poter rappresentare un preciso riferimento in particolare per il neurologo, per il medico di medicina generale, per il cardiologo, l'internista o lo specialista di settore e di poter essere uno strumento utile per i medici dell'emergenza nel lavoro quotidiano di difficile gestione dei pazienti con ictus acuto. Le raccomandazioni espresse in queste linee guida costituiscono la sintesi conclusiva dell'attività del gruppo di lavoro multidisciplinare e multiprofessionale, e la forza della raccomandazione è legata al livello delle evidenze riscontrate in letteratura, tenendo conto esplicitamente della generalizzabilità, applicabilità, consistenza e impatto clinico della raccomandazione.

La 4^a edizione di SPREAD ha visto la collaborazione di circa 130 Autori, divisi in 16 aree di lavoro, che hanno dato vita a quasi 400 raccomandazioni, espresse, in modo chiaro e uniforme nelle varie forze di evidenza. L'opera si presenta nel formato cartaceo "full text" di circa 600 pagine con le considerazioni e gli approfondimenti che hanno portato alla formulazione delle raccomandazioni, nel fascicolo con le sole sintesi e raccomandazioni, in formato tascabile e nel CD ROM, in cui, in formato elettronico e con sistema ipertestuale, contiene non solo tutte le parti stampate, ma anche le presentazioni delle sintesi e raccomandazioni in formato diapositive e gli abstracts dei vari riferimenti bibliografici (oltre 1.000 voci).

Infine, un doveroso ringraziamento va indirizzato a Bayer Italia che, con un contributo incondizionato, ha permesso la realizzazione e la distribuzione del materiale, continuando nel sostegno all'impresa iniziato 8 anni fa.

Ulteriori approfondimenti sono reperibili al sito www.spread.it

Gian Franco Gensini, Augusto Zaninelli

Il prof. Gian Franco Gensini è il preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Firenze, direttore della Cattedra di Medicina Interna della stessa Università e coordinatore del gruppo di studiosi che hanno redatto le linee guida SPREAD, linee guida italiane per la prevenzione, diagnosi e cura dell'ictus cerebrale.

Il prof. Augusto Zaninelli, professore a contratto nel corso di Medicina e Chirurgia, dell'Università di Firenze, è il vicecoordinatore Nazionale dello SPREAD Collaborative Group per la realizzazione delle linee guida italiane per l'ictus cerebrale.