

Case of Primary Aldosteronism With Discordant Hormonal and Computed Tomographic Findings

Laurence Amar, Yehonatan Sharabi, Gian Paolo Rossi, Emmanuelle Vidal-Petiot, Anna F. Dominiczak, Paolo Mulatero, Anne-Laure Faucon, Neeraj Dhaun, Rhian M. Touyz, Mohammed Barigou, Aurelien Lorthioir

A nonsmoking 46-year-old male was referred to our hypertension excellence center at the Hospital Georges Pompidou in Paris because of hypertension associated with hypokalemia. His past medical history listed asthma treated by inhaled corticosteroid therapy, corneal transplant, and prostatic adenoma. He had neither been diagnosed with diabetes mellitus nor lipid disorder. His body mass index was 24.7 kg/m². No family history of cardiovascular disease was known. Hypertension was diagnosed incidentally in 2011 at the age of 43 when he consulted his physician for a sport certification. Maximum systolic blood pressure was 190 mmHg, blood test at that time revealed hypokalemia, with a minimum potassium level of 3 mmol/L.

At the time of his first consultation at our department, the patient was already being treated with amlodipine and perindopril once a day. In addition, he received corticoid inhalation for asthma and an α -blocker (tamsulosin) for his prostate adenoma. The patient complained of headaches and dizziness. Diurnal ambulatory blood pressure was very high, 167/112 mmHg. Blood potassium level was 2.9 mmol/L with inappropriate urinary excretion of potassium (93 mmol/d). Fasting plasma glucose was 5.7 mmol/L, and low-density lipoprotein cholesterol was 3.88 mmol/L.

The patient was diagnosed with grade 3 hypertension and hypokalemia. Secondary causes of hypertension were explored, and treatment was modified accordingly. Amlodipine

and perindopril administration was terminated, and urapidil was prescribed. Despite oral potassium supplements of 9 g/d, potassium levels remained at 3.0 mmol/L. Estimated glomerular filtration rate was 88 mL min⁻¹ 1.73 m⁻², and urinary potassium excretion remained elevated (51 mmol/d). Renin and aldosterone levels were assessed in the seated position. Renin was measured at 1.7 mIU/L, and aldosterone at 933 pmol/L (33.7 ng/dL) with an elevated aldosterone:renin ratio. Urinary aldosterone was also elevated (71 mmol/d). And a saline suppression test confirmed the diagnosis of primary aldosteronism with unsuppressed aldosterone secretion at 426 pmol/L (15.7 ng/dL).

Dr Amar: Considering the target organ damage observed during this outpatient visit, left ventricular hypertrophy was proposed based on the Cornell index and confirmed with echocardiography (left ventricular mass index=121 g/m^{2.7} mass). The patient did not have microalbuminuria. Pulse wave velocity and carotid wall thickness measurements were not performed. The patient underwent a computed tomographic (CT) scan. The slides show normal adrenals without any adenoma or hyperplasia (Figure).

We have a 46-year-old male with a 3-year history of hypertension associated with hypokalemia. He has been diagnosed with primary aldosteronism with normal adrenals. We know we could make another clinical–pathological conference on the diagnosis of primary aldosteronism, but I think this is not the case today. Maybe we should discuss what we should do now that we agree that this patient has primary aldosteronism.

Professor Touyz: This opens up the discussion to the audience. We have a very nice presentation of a young man with high aldosterone but normal adrenals. Does anybody have any suggestions?

Dr Sharabi: The fact that the patient does not have an adenoma does not rule out the possibility of a unilateral secreting hyperplasia. In addition, in many histological evaluations of adrenal glands, microscopic adenomas are observed. Therefore, if he can tolerate or responds to medical treatment, because of his age and the short disease duration, I would consider adrenal vein sampling (AVS). AVS would allow us to determine whether he has unilateral adrenal hyperplasia or secreting adenoma, despite the negative CT scan results. Since the patient is young, he can be cured if indeed a unilateral adrenal lesion is found and resected.

Dr Amar: I agree with you. We have 3 alternatives

1. I do not want or need to know whether he has uni- or bilateral production of aldosterone.
2. I want or need to know whether the secretion is uni- or bilateral.
3. I already know that the secretion is bilateral.

The opinions expressed in this article are not necessarily those of the editors or of the American Heart Association.

From the University Paris Descartes, AP-HP, Hypertension Unit, Hospital European Georges Pompidou, France (L.A., A.-L.F., M.B., A.L.); Hypertension Unit, Sheba Medical Center, Tel Hashomer and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel (Y.S.); Clinica dell'Ipertensione, Department of Medicine, DIMED, University Hospital, Padova, Italy (G.P.R.); Physiology Department, DHU FIRE, Bichat Hospital, AP-HP, Inserm, University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, France (E.V.P.); Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, College of Medical Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, United Kingdom (A.F.D., R.M.T.); Division of Internal Medicine and Hypertension Unit, Department of Medical Science, University of Turin, Italy (P.M.); and University/BHF Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, United Kingdom (N.D.).

Presented in part at the Clinical–Pathological conference chaired by Anna F. Dominiczak and Rhian M. Touyz at the 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Paris, France, June 11, 2016. Laurence Amar presented the case and led the discussion.

Correspondence to Laurence Amar, University Paris Descartes, AP-HP, Hospital European Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, Paris F-75015, France. E-mail laurence.amar@aphp.fr

(*Hypertension*. 2017;69:529–535.)

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08751.)

© 2017 American Heart Association, Inc.

Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org>
DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08751



Figure. Computed tomographic scan showing 2 normal adrenals.

Therefore, your point is that we do not know whether aldosterone secretion is bilateral or not. If we want to know whether the secretion is uni- or bilateral, we have the following options.

Determining Unilateral Versus Bilateral Secretion: Medical Therapy or Surgery

The first option to consider is whether uni- versus bilateral disease can be predicted without performing AVS. This was attempted by working on a prediction score for lateralized PA based on kalemia, estimated glomerular filtration rate, and imaging results.¹ However, it could not be reproduced by other teams.

Other techniques for aldosterone detection have been published. The first option is metomidate positron emission tomography.² However, my unit does not have easy access to metomidate. The second option is the measurement of 18 oxocortisol.³ Indeed, liquid tandem mass spectrometry would allow blood measurements that would help the diagnosis of uni- versus bilateral overproduction of aldosterone.

The final option to discuss is AVS.

There also are other possibilities. However, it might be decided that it is not necessary to know whether the patient has uni- or bilateral disease. Surgery might not be proposed to the patient because of his comorbidities such as severe asthma. Additionally, performing AVS in our centers might not be possible, and it may be complicated to send this patient to another hospital. Finally, the patient may not want to know whether he has uni- or bilateral disease because he may not want to undergo surgery.

To summarize, there are several options, but no specific answers. What would be the outcome of the surgery? What are the risks of AVS? What should we propose?

1. Administration of mineralocorticoid antagonists could be tried. These drugs are known to work. There could be some adverse reactions to spironolactone. However,

eplerenone is typically well tolerated. According to the literature, success of medical treatment is approximately equal to the success of surgical treatment.⁴ For the above reason, medical treatment is a valuable therapeutic option.

2. The patient appears to have 2 normal adrenals on the CT scan. Therefore, the disease must be bilateral and must be addressed accordingly.

Discussion Continues

Dr Amar: As Dr Sharabi pointed out, there may be nodules that are not visible on the CT scan. Thus, option 1 does not address the problem. In addition, it has been reported that 48% of patients appear to have normal adrenals on the CT scan. A recent study reported that 32.6% of patients have lateralized production of aldosterone.^{5,6} Therefore, I would also say proceed to AVS.

Professor Rossi: I have no doubts that AVS should be performed in this patient. He is a young active man who underwent a medical examination to obtain a sports certificate, perhaps for a competitive sport. He needs to have the best chances for long-term definitive cure of his hypertension. I would like to make a point that in my experience is very important. A hypertension specialist or endocrinologist should personally examine the adrenal glands visualized with CT or magnetic resonance. Here, on the left side, I see a small enlargement (pseudonodule) at the confluence of the 3 leaflets and a small lump in the lateral leaflet. These cannot be disregarded by the hypertension specialist because often aldosterone-producing adenomas are really tiny, sometimes <10 mm at maximum diameter. If the CT is not done with 2- to 3-mm-thick slices and someone, who does not know the clinical case, does not look very carefully, (if necessary using the coronal reconstruction of the images) these tumors can easily be overlooked. I am really curious to see the histology if you operated on this patient.

Dr Amar: I agree, it is really complicated to decide whether an adrenal gland is normal. If we consider surgical cases, of course there is a bias: patients with more florid clinical phenotypes receive surgical treatment. Do normal adrenals exist? All of us in our centers have experienced some cases of removal of normal adrenals, usually taken from patients with kidney carcinoma. If we look at them carefully, they may have some nodules. It is always difficult to differentiate between nodules that are linked to hormone secretion and nodules that are just physiological.

Dr Vidal-Petiot: Even if there was an obvious nodule, the risk of assuming it is lateralized when it is not would remain. Therefore, in any case, we would go with AVS.

Dr Steichen: You mentioned that the perspective of the patient is important. This patient may not be willing to be operated. In your experience, what percentage of patients with normal adrenals refuses to undergo surgery (AVS)?

Dr Amar: I think this proportion depends on the physicians who take care of the patients. In the end, the patient's decision depends on what we say. Honestly saying, "it is benign and will not necessarily worsen without surgery," is different from saying "without surgery it will get worse." Sometimes patients believe that drugs will not work in the long-term. For a patient

of 46 years, as in this case, we might be more inclined to say “Okay, this patient should have surgery” than for a patient with exactly the same history but 65 or 70 years of age. Therefore, I think your question is difficult to answer. There are also cases in which patients cannot be recommended for surgery because of comorbidities. Having said this, I would estimate that 15% of patients refuse to have surgery after an explanation of the risks and options. Most of the patients do accept.

Professor Dominiczak: I have a comment based on my experience with a real patient. You are absolutely right; it is very difficult to make a decision at this stage. Although we all agree on the next step of your management, some patients are difficult. I remember one patient who still attends my clinic where we did the sampling. His disease was lateralized and we decided to operate. The patient was in his 50s at the time and was himself a physician. He wanted surgery, and he underwent surgery, and the surgery was successful. However, his blood pressure did not normalize after surgery. A few years later we realized that he also had a secreting adenoma in the other adrenal. However, at the time we did the sampling, the lateralization was obvious.

Professor Mulatero: I absolutely agree with you and Professor Rossi. We should absolutely perform an AVS unless the patient refuses to have surgery. I think we can discuss the CT scan or the clinical criteria. We can have a high suspicion. We can suspect that there is probably something on the left adrenal. However, we should in any case perform AVS. At the moment, there is no evidence suggesting unilateral versus bilateral form. A recent article, published in the last year, suggests that steroid profiling could indicate the presence of a unilateral adenoma versus bilateral hyperplasia or even more specifically, the presence or absence of a mutated adenoma.⁷ We might, in the future, have more profound reasons to perform AVS. Nevertheless, considering everything at this particular moment, AVS should be performed on this patient.

Dr Faucon: I agree with you, AVS is recommended for this patient because he is young and he seems to have severe hypertension. But my question is, generally, what are other criteria to perform AVS?

Dr Amar: According to the literature, AVS can be skipped in patients with a single nodule and younger than 35 years of age.⁸ In all other cases, if the physician and the patient are willing to go to surgery, we have to propose AVS.

Professor Rossi: Actually, the decision not to perform AVS is based on the idea that the presence of a tumor in a young person with a clear-cut biochemical picture of primary aldosteronism strongly suggests that this node is an aldosterone-producing adenoma. This might be correct, but from the strictly logical standpoint, it does not make any sense. The 2 things are not related to one another. You may have a nonfunctioning adenoma in a 35-year-old person and a microadenoma contralaterally. At our institution, we do not perform surgery without AVS. I think this has to be said very clearly, because otherwise the wrong adrenal might be removed, harboring a nonfunctioning adenoma.

Dr Amar: Yes, the point is that you are at an expert center with easy access to AVS. However, if the patient is below 35 years old, the proportion of the discrepancies is very low

between AVS and CT scan. At our unit we also routinely perform AVS, because it is easy for us. However, if you have to refer your patients to another center, the case is more complicated. Jaap Deinum is leading a prospective randomized study to evaluate the diagnostic performances of AVS and CT scan. The results were published at the end of 2016.⁹

Dr Dhaun: My question is from a nephrology point of view. May I ask 2 questions relating to the hypokalemia? Was it symptomatic and did the patient’s ECG show any suggestive changes?

Dr Amar: No, there were no abnormalities on the ECG. In patients with primary aldosteronism, we are dealing with chronic hypokalemia. Usually, we do not see many complications in these patients.

Dr Dhaun: Perhaps, I missed this: while you were waiting to discuss AVS with the patient, did you treat him with a mineralocorticoid receptor antagonist?

Dr Amar: No, because once we commence mineralocorticoid antagonist therapy we have to wait 6 weeks to perform AVS. As long as we are in the exploratory phase of patient management, we prescribe amiloride. Amiloride has a good effect on hypokalemia, and facilitates the preparation for AVS because it can be administered up to 15 days before hormonal assessment.

Dr Denolle: Do you want to try spironolactone or mineralocorticoid antagonist before surgery, even after AVS?

Dr Amar: Yes, I would.

AVS and Results

The standard operating procedure in our center is to perform AVS in the morning without interfering drugs.¹⁰ Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation is not used. Two catheters are used: one for the right adrenal and one for the left adrenal. The anatomy of the adrenal veins is not the same. Therefore, differently shaped catheters are necessary. Bilaterally simultaneous blood sampling is performed in our center: first the right adrenal vein, then the left adrenal vein, and last the femoral vein. We have a standardized procedure for the management of the samples because any mistake in the management of the samples might lead to surgery on the wrong side. The patient signs a consent form before the procedure. The form contains everything we discussed, including the indications and the risks.

Results of AVS sampling in this patient showed elevated selectivity index (ratio of cortisol concentration between each adrenal vein and the femoral vein) on the right and the left side (10.7 and 15.8, respectively). The lateralization index was 0.2 in the right adrenal and 3.6 in the left adrenal. Thus, we concluded that this patient has a left lateralization of aldosterone production.

Dr Vidal-Petiot: Given your considerable experience in adrenal veins, I would be very interested to know the following: what do you think about the different criteria to verify that you were indeed in the adrenal vein? Cortisol is usually used to confirm the correct location. However, I have recently read metanephrine use is suggested, for instance. Or in our case, we have had samples with normal cortisol levels and elevated aldosterone. Therefore, I always wonder whether cortisol is selective or not. Could you tell us what you think about that?

Dr Amar: We have been using cortisol for years. However, as you pointed, we now have data showing that there may be other options. Several other hormones have been tested, and a whole new field was opened by mass spectrometry. Several hormones have been shown to have a higher step-up between the adrenal vein and the peripheral blood than cortisol, for example, metanephrine, as you pointed out.¹¹ Therefore, these hormones may show selectivity even when cortisol does not. Cutoffs used for the selectivity index on the basis of cortisol ranges from 1.10 to 3.00. ACTH would increase this ratio, thus enhancing the assessment of selectivity just because the levels of cortisol will be much higher. Regarding the discrepancies, you are correct; sometimes patients are judged to be nonselective based on cortisol, because adrenal vein levels do not exceed peripheral levels (for example, in the presence of aldosterone- and cortisol-cosecreting tumors). This underscores the need for other hormonal indicators as discussed previously. I believe that in the coming years, we will have other indicators for the interpretation of AVS. I think metanephrine is an interesting option.

Dr Tropeano: Do you always stop interfering drugs in order to determine whether there is a lateralization?

Dr Amar: Usually we try to stop interfering drugs. However, renin levels at the time of AVS are the most important thing to consider. Some centers continue interfering drugs and only check on renin levels. If renin levels are low, the chances of secondary aldosteronism causing aldosterone secretion in the unaffected (contralateral) adrenal gland are slim. We all avoid spironolactone, even though 1 article including only 4 selected patients who underwent AVS under spironolactone (1.7% of the patients in the cohort), claimed that these patients did have an elevated lateralization index and had remission of primary aldosteronism after adrenalectomy.¹² It is easier to perform AVS without interfering drugs. However, if interfering drugs cannot be discontinued, specifically in patients with very severe hypertension, renin must be checked before performing AVS.

Professor Touyz: You mentioned amiloride. What other drugs would you use as your drug of choice in patients with really severe hypertension?

Dr Amar: For hypertension or for kalemia?

Professor Touyz: For both as they are linked.

Dr Amar: Patients with hyperkalemia need diuretics. During the work-up, we avoid mineralocorticoid blockers and use classical diuretics. Amiloride is added to control hypokalemia.

Dr Sharabi: Just a comment. Aliskiren would have been handy in this situation, because it does not increase renin. However, we do not have it anymore. I have a question: Is there a reason not to infuse ACTH during the AVS? In our experience, ACTH infusion increases the selectivity index, and it helps us in having clear results. We use ACTH infusion as part of the protocol.

Dr Amar: With simultaneous procedures or sequential procedure?

Dr Sharabi: Bilaterally simultaneous.

Dr Amar: So the question is: How do we interpret the data? There are several protocols, several cutoffs. In addition, it increases AVS duration and complexity for the radiologist.

Dr Sharabi: Selectivity and aldosterone secretion are enhanced.

Dr Amar: So it increases the numbers. However, it does not change whether the radiologist or the cardiologist catheterize the adrenal veins or not.

Dr Sharabi: Just to complete the ACTH issue, the Australia group has collected data from 800 cases. They strongly advocate the use of ACTH. And as I said, in our small sample, not even hundreds, ACTH usage did help us in getting clear results. But I understand, having a slot of 1 hour in the radiology room is a hassle. Therefore, we start the ACTH infusion an hour in advance and then move the patient supine to the table in the invasive radiology room to perform the AVS. I recommend considering the use of ACTH infusion wherever it is feasible.

Dr Amar: I think you have to use ACTH when you use sequential measurement. When you do simultaneous measurement, it has not been proven to improve the results.

Dr Dhaun: Could I ask you what the risks associated with AVS are in your center and how these vary between centers? Also, is there an increased risk of catheter-related thrombosis depending on the subsequent histology?

Dr Amar: The expert of the complications of AVS is present in this room. Professor Mulatero has collected all the cases that have been published. There were 24 cases of adrenal hemorrhage. It happened more often in the right adrenal.¹³ The training of the radiologist was not very different. Professor Mulatero also performed a retrospective study among several centers performing AVS. Among 2604 patients only 16 adrenal vein ruptures occurred. Can it happen? Yes it can happen. Does it happen often? No, it is very rare. However, a full discussion of possible risks and complications is essential before AVS. Overall, complications resolved with conservative treatment in 100% of the cases.

In the subsequent histology, we did not observe any differences. Histology is difficult because the classical pathological report would say "Conn adenoma." In fact, what they see is an adenoma of the cortex. However, determining whether it is secreting aldosterone is impossible without immunostaining, which in our center is not routinely performed. Therefore, the answer to the question about the adenoma is usually not precise; pathologists are not that interested in it because it is benign.

Dr Barigou: You cited a selectivity index of 2.0. However, in some cases, we would not reach this selectivity index in both adrenal veins. In this situation, some studies suggest to interpret AVS relative to vena cava values.¹⁴ What do you think about that?

Dr Amar: There are studies about the contralateral suppression index, which is the third index.¹⁴ The aldosterone:cortisol ratio in 1 adrenal vein is compared with that in the peripheral vein. The idea is that lower levels of aldosterone in the adrenal vein than in the peripheral vein, indicate elevated aldosterone production in the contralateral adrenal.

If it is not possible to examine both adrenal veins, 1 adrenal vein that shows suppressed production of aldosterone could indicate that the other vein is producing too much

aldosterone. This study showed that all patients with bilateral aldosterone hyperplasia were in the range between the lowest and the highest cutoff. Therefore, by looking at the suppression index, it is possible to identify the patients with overproduction of aldosterone.¹⁴

Low suppression indices on both adrenal veins are also possible. The aldosterone:cortisol ratio is low in the right adrenal vein, low in the left adrenal vein, and is higher in the peripheral vein. What do you do with this data? More patients and more studies are needed to be able to determine whether it is possible to decide on AVS without having results of both sides.

Post-AVS

AVS was performed. The patient had left lateralization of the production of aldosterone. The case of this patient was discussed during a routine multidisciplinary meeting with the hypertension specialist, physiologist, radiologist, the surgeon, and the geneticist.

Left adrenalectomy was proposed to the patient and was performed laparoscopically. Before the adrenalectomy, the patient was treated with spironolactone and verapamil, because all blood tests required for a diagnosis were complete and normal kalemia and controlled blood pressure were desired before surgery. We also believed that this course of action would result in less difficulty with hyperkalemia after surgery. Cases of mineralocorticoid insufficiency have been published. In our center, no patient was diagnosed with mineralocorticoid insufficiency after surgery. This may be related to the use of spironolactone before surgery. When patients come to surgery, they have nonsuppressed renin levels.

The day after surgery, the patient had a potassium level of 4.8 mmol/L. Six months after surgery, without any treatment since surgery, he had diurnal ambulatory blood pressure of 134/94 mm Hg. His blood pressure values are improved, but he is not totally cured of hypertension. His kalemia had normalized. Hormone measurements showed unsuppressed renin and normal aldosterone:renin ratios. He underwent a saline suppression test. Aldosterone was suppressed after the saline infusion. In summary, this patient was cured hormonally of his primary aldosteronism, but he still has hypertension, likely concomitant essential hypertension. The patient was then treated with 300 mg per day of diltiazem.

Table. Characteristics of the Patient Before and After Surgery

Characteristic	Before Surgery	After Surgery (6 mo)
Diurnal ABPM, mm Hg	167/112	138/94
Treatment score	2	0
Kalemia, mmol/L	2.9	4.5
Urinary potassium, mmol/d	51	82
Renin, mUI/L	1.7	17.2
Aldosterone, pmol/L	933	245
Aldosterone postsaline infusion test, pmol/L	426	130

ABPM indicates ambulatory blood pressure measurement.

At the most recent follow-up with the patient, he had ceased taking his tablets because he did not see a reason for drug therapy after having undergone surgery. In the office, his blood pressure was 132/88 mm Hg. He was asked to also complete ambulatory blood pressure measurement or home blood pressure measurement. The results of the measurements are still pending. Kalemia was 4.6 mmol/L, and he was generally well (Table).

Professor Dominiczak: You stated that there was a geneticist at your multidisciplinary meeting, but you did not tell us what the geneticist added to the discussion. Clearly, there are beautiful causative mutations in some patients that predict the clinical course. There is a lot of work in your own center, as we heard in the morning session, trying to use genetics to help predict the outcome of these patients. What was the geneticist's view?

Dr Amar: The problem is that there is a clinical routine for these patients. We know the somatic mutation only after surgery. For now, we cannot use this knowledge in the everyday routine for the decisions on the management of the patient. Usually, we propose a genetic test for all patients with hypertension before the age of 30, which is not the case for this patient.

After surgery, if the patient agreed to be part of the ENSAT cohort (European Network for the Study of Adrenal Tumors), we collect all the tumors in the research laboratory to look for mutations. Actually, I still do not have the answer for this patient because the tumors have only recently been collected. At the moment, I cannot tell you if he has a mutation or not.

Professor Mulatero: I go back to the point of the ACTH stimulation or not. Simultaneous sampling is not a frequent procedure and AVS is already difficult. Few radiologists know how to do the simultaneous sampling. Thus, there is a point for ACTH. In the 2 studies that have compared the performance of ACTH versus nonstimulated procedure in a large series, the result when you take into account a conservative ratio is more or less the same. So at the end of the day, each center could decide the preferred strategy.

ACTH is indispensable if the procedure is not done early in the morning, or, if, for example, the patient had an allergic reaction during the contrast CT scan and needs to be prepared with steroid treatment before the AVS. ACTH can confound results if the nodule cosecretes cortisol with aldosterone. Therefore, you want to be sure to stimulate the cortisol production in the other adrenal gland. Alternatively, you can use another normalization hormone such as metanephrine.

Dr Amar: This patient had asthma as I said in the beginning. He was treated with inhaled corticoid drugs; thus, we were confronted with this question. In fact, we consulted with his lung physician and stopped all the corticoids before doing the explorations. We checked that he still did not have corticotropin insufficiency.

Dr Faucon: In this case, you stop the corticotherapy before the AVS. What do we do in practice with corticotherapy?

Dr Amar: When patients take corticoids, there can be a corticotropin insufficiency, even if the steroid is inhaled. Usually the habit is to lower the dose and then to check if there is corticotropin insufficiency.

Dr Lorthioir: I understand that AVS must always be performed. Why do you perform the CT scan before doing AVS if you won't change your mind based on the CT data?

Dr Amar: This is a good point. There are 2 answers. The first is that 1% of the patients do have adrenal cortical cancer, and for these patients, AVS is not performed, because they need surgery. The second is that a lot of radiologists use the CT scan to localize adrenal veins to improve accuracy for AVS.

In the German Conn registry when viewing cases retrospectively, it was found to be very complicated to have good results on AVS procedures performed by radiologists in several centers.¹⁵ Few patients (from 8% to 48%) had bilateral selective cannulations at the German center. The radiologist or cardiologist was then trained and asked to view procedures in other more successful centers. Rapid cortisol assay was requested to provide cortisol levels during the procedures, and radiologists were asked to locate the adrenal vein. For these radiologists, the success rate of the procedure increased.

Dr Lorthioir: It is a little bit confusing. Some people say that when you are screening for endocrine hypertension, you should perform a CT scan first, and if you have normal adrenal glands, you should not do biological tests and change the treatments. It is sometimes difficult to give neutral treatments. Do you confirm that there is no need to wait for the results of the CT scan to perform biological testing to confirm if there is hyperaldosteronism?

Dr Amar: If there is hypertension and you are looking for endocrine causes of hypertension, you have to perform hormone assessment before doing a CT scan and not the opposite. This is recommended by all guidelines.

Dr Vidal-Petiot: Physiologically it is indeed expected that ACTH will increase selectivity as it stimulates cortisol. We also have to keep in mind that acutely given ACTH stimulates aldosterone, and we don't know to what extent ACTH will stimulate more adenoma from physiologically secreted aldosterone and whether ACTH will impact the interpretation of lateralization of the AVS.

This patient was lucky his estimated glomerular filtration rate remained unchanged after his blood pressure dropped 50 mm Hg. When we cure these patients, whether it is medically or surgically, we often find the underlying nephroangiosclerosis, and estimated glomerular filtration rate drops a lot.

Dr Amar: The patient is only 46 years old and he does not have any other vascular risk factors. I think that might be an explanation. But you are right, there often are underlying preexisting renal insufficiencies in these patients.

Dr Dhaun: My first question is whether this patient had a classic dipping diurnal variation in blood pressure at diagnosis and whether this changed with treatment? And the second question relates to your choice of antihypertensive drug, verapamil. I was wondering why you chose verapamil as this is not a classic antihypertensive agent.

Dr Amar: In patients with aldosterone overproduction, we sometime see a nondipper profile on ambulatory blood pressure measurement. Also, there are some patients with primary aldosteronism who have obstructive sleep apnea syndrome. Considering the series of patients, the mean body mass index among 500 patients was elevated to 27 or 30 kg/m². There are some physiopathological explanations for the correlation between primary aldosterone and sleep apnea syndrome.

This particular patient had a classical dipper profile, which remained unchanged after treatment.

We chose verapamil because we wanted only noninterfering drugs during the work-up of the patient. It has been shown that dihydropyridine increases renin, specifically, in the acute state. Therefore, usually nondihydropyridine drugs are used.

Dr Dhaun: You would not use an agent from another group, such as a noncalcium channel blocker antihypertensive?

Dr Amar: During the exploration phase, angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker (ARB) diuretics, and mineralocorticoid antagonists cannot be used. Basically, we are left with α -blockers, calcium channel blockers, or a combination of both. Verapamil is an excellent choice unless the patient has hypokalemia, in which case it can prolong the PQ interval and cause AV block.

Dr Turc: Before the treatment, we sometimes use eplerenone which might be more selective than spironolactone.

Dr Amar: Before surgery, we want to treat the patient. In France, eplerenone cannot be prescribed for hypertension. Eplerenone may only be used for cardiac insufficiency. Therefore, we usually prescribe low doses of spironolactone, for men 25 mg per day. In case of intolerance, a switch to eplerenone is made. We begin with spironolactone to prove to our authorities that the recommended and less expensive drug was tried first.

Dr Colussi: I have a question about another technique to check the laterality of the adenoma. There is a rapid improvement of imaging techniques like the CT spector, for example, scintigraphy with radiolabeled cholesterol. Could this technique substitute for AVS? Are you aware of some studies, some data, about this new technique?

Dr Amar: You are correct. There are new imaging techniques, for example, using ¹¹C-metomidate positron emission tomography-CT. Maybe in a few years AVS will not be required anymore. But for now, in the clinical routine, it is the gold standard, because most centers do not have access to a cyclotron and thus to ¹¹C-metomidate synthesis.

Dr Barigou: Do you perform a saline suppression test at the postoperative visit even if renin and aldosterone were normal? Is this recommended? And what is the rationale?

Dr Amar: We begin with renin and aldosterone levels. If the aldosterone:renin ratio is normal, it is not necessary to perform the saline suppression test.

Before surgery, the patients are usually willing to come back to the outpatient clinics for everything we ask of him. After surgery, particularly if the patient is cured, it is more difficult to have them return for follow-up testing.

Dr Vidal-Petiot: I just wanted to point out an article from Dr Amar's team showing that criteria from different places in the world applied to the same patient with the same procedure will yield different clinical outcomes.¹⁶ We really need to move forward because 5% to 10% of patients with resistant hypertension have primary aldosteronism. Obviously, we really have an issue with interpreting this crucial procedure.

Dr Amar: It is true that the discrepancies between the interpretations of AVS in different centers are similar to the number of discrepancies between the interpretations of the CT scan and AVS.¹⁶

Dr Marcus: In my center and I believe in my country (Portugal), we do not perform AVS sampling. You talked about

other techniques for the diagnosis. Do you think the other techniques could potentially substitute the need for AVS?

Dr Amar: Metomidate TEP is a very promising technique. However, currently metomidate preparation is very difficult, because it requires a very expensive cyclotron facility on-site. If oxocortisol levels can be evaluated on the basis of blood tests, then hormonal assessments would be suitable.

A large European project ENSAT-HT is starting now with the aim of using omics to diagnose PA and other endocrine hypertension starting from just one blood sample. The project is part of Horizon 2020, so maybe in 2020 we will have the answers.

Professor Dominiczak: I would like to make one comment about metomidate. The center in Cambridge, in particular Professor Brown, whom we invited but who could not attend, is using metomidate extensively with very good results. In the centers that can produce metomidate close to the patient, AVS might eventually be replaced with this test. Professor Brown was able to diagnose very small nodules and cure young people successfully. Therefore, I refer you to the studies published by Professor Brown.¹⁷

Dr Sharabi: I am familiar with the recent literature about the genetics of aldosterone-producing adenomas. However, I do not know how to incorporate it into understanding the patient's condition, diagnosis, and treatment choices. Largely, these are somatic mutations.

Dr Amar: In fact, some, very rarely, are also germ-line mutations, albeit with different clinical phenotypes. But indeed for somatic mutations, we know the mutation(s) only after surgery.¹⁸ However, we are now trying to see if we can detect the presence of somatic mutations before surgery by analyzing the blood obtained from the AVS.

Professor Dominiczak: Yes, we would need to rely on the cells present in the AVS in a sufficient quantity for the DNA analysis. Once we have more large collections of patients, we will be able to predict genotype based on phenotype, hormones, and biology. That would be another way to go.

Conclusions

This case and the discussion illustrate the difficulties in managing patients with primary aldosteronism. AVS is a key step in the diagnosis of lateralized primary aldosteronism. The randomized study on AVS mentioned earlier in this discussion has since been published. The study raises several new questions on (1) the use of AVS as a gold standard, (2) the procedures of AVS, (3) the interpretations of AVS,⁹ and (4) opens the field for new multicentric prospective studies.

Acknowledgments

We thank Denise Kuo for her careful reading and corrections of the manuscript.

Disclosures

None.

References

1. Küpers EM, Amar L, Raynaud A, Plouin PF, Steichen O. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3530–3537. doi: 10.1210/jc.2012-1917.

2. Powlson AS, Gurnell M, Brown MJ. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22:150–156. doi: 10.1097/MED.0000000000000148.
3. Satoh F, Morimoto R, Ono Y, et al. Measurement of peripheral plasma 18-oxocortisol can discriminate unilateral adenoma from bilateral diseases in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2015;65:1096–1102. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04453.
4. Steichen O, Lorthioir A, Zinzindohoue F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of drug-based and surgical treatments for primary aldosteronism. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22:196–203. doi: 10.1053/j.ackd.2014.10.003.
5. Kempers MJ, Lenders JW, van Outhousden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 2009;151:329–337.
6. Kline GA, Dias VC, So B, Harvey A, Pasiaka JL. Despite limited specificity, computed tomography predicts lateralization and clinical outcome in primary aldosteronism. *World J Surg.* 2014;38:2855–2862. doi: 10.1007/s00268-014-2694-9.
7. Eisenhofer G, Dekkers T, Peitzsch M, Dietz AS, Bidlingmaier M, Treitl M, Williams TA, Bornstein SR, Haase M, Rump LC, Willenberg HS, Beuschlein F, Deinum J, Lenders JW, Reincke M. Mass spectrometry-based adrenal and peripheral venous steroid profiling for subtyping primary aldosteronism. *Clin Chem.* 2016;62:514–524. doi: 10.1373/clinchem.2015.251199.
8. Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, Young WF Jr. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2712–2719. doi: 10.1210/jc.2013-4146.
9. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJ, et al; SPARTACUS Investigators. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:739–746. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30100-0.
10. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF Jr. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014;63:151–160. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097.
11. Dekkers T, Deinum J, Schultzekool LJ, Blondin D, Vonend O, Hermus AR, Peitzsch M, Rump LC, Antoch G, Sweep FC, Bornstein SR, Lenders JW, Willenberg HS, Eisenhofer G. Plasma metanephrine for assessing the selectivity of adrenal venous sampling. *Hypertension.* 2013;62:1152–1157. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01601.
12. Haase M, Riester A, Kröpil P, Hahner S, Degenhart C, Willenberg HS, Reincke M. Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4397–4402. doi: 10.1210/jc.2014-2788.
13. Monticone S, Satoh F, Dietz AS, Goupil R, Lang K, Pizzolo F, Gordon RD, Morimoto R, Reincke M, Stowasser M, Mulatero P. Clinical management and outcomes of adrenal hemorrhage following adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2016;67:146–152. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06305.
14. Pasternak JD, Epelboym I, Seiser N, Wingo M, Herman M, Cowan V, Gosnell JE, Shen WT, Kerlan RK Jr, Lee JA, Duh QY, Suh I. Diagnostic utility of data from adrenal venous sampling for primary aldosteronism despite failed cannulation of the right adrenal vein. *Surgery.* 2016;159:267–273. doi: 10.1016/j.surg.2015.06.048.
15. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, et al; German Conn's Registry. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension.* 2011;57:990–995. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168484.
16. Lethielleux G, Amar L, Raynaud A, Plouin PF, Steichen O. Influence of diagnostic criteria on the interpretation of adrenal vein sampling. *Hypertension.* 2015;65:849–854. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04812.
17. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, Soloviev DV, Azizan EA, Aigbirhio F, Gurnell M, Brown MJ. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:100–109. doi: 10.1210/jc.2011-1537.
18. Fernandes-Rosa FL, Giscos-Douriez I, Amar L, Gomez-Sanchez CE, Meatchi T, Boulkroun S, Zennaro MC. Different somatic mutations in multinodular adrenals with aldosterone-producing adenoma. *Hypertension.* 2015;66:1014–1022. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05993.

Case of Primary Aldosteronism With Discordant Hormonal and Computed Tomographic Findings

Laurence Amar, Yehonatan Sharabi, Gian Paolo Rossi, Emmanuelle Vidal-Petiot, Anna F. Dominiczak, Paolo Mulatero, Anne-Laure Faucon, Neeraj Dhaun, Rhian M. Touyz, Mohammed Barigou and Aurelien Lorthioir

Hypertension. 2017;69:529-535; originally published online February 13, 2017;

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08751

Hypertension is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2017 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0194-911X. Online ISSN: 1524-4563

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/69/4/529>

Data Supplement (unedited) at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2017/03/01/HYPERTENSIONAHA.116.08751.DC1>

<http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2017/12/05/HYPERTENSIONAHA.116.08751.DC2>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Hypertension* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:

<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Hypertension* is online at:

<http://hyper.ahajournals.org/subscriptions/>

Caso de hiperaldosteronismo primario con hallazgos hormonales y de tomografía computarizada discordantes

Laurence Amar, Yehonatan Sharabi, Gian Paolo Rossi, Emmanuelle Vidal-Petiot, Anna F. Dominiczak, Paolo Mulatero, Anne-Laure Faucon, Neeraj Dhaun, Rhian M. Touyz, Mohammed Barigou, Aurelien Lorthioir

Un hombre no fumador de 46 años fue derivado a nuestro centro de excelencia en hipertensión del Hospital Georges Pompidou de París, debido a hipertensión asociada con hipocaliemia. Sus antecedentes personales incluían asma tratada mediante corticosteroides inhalatorios, trasplante de córnea y adenoma de próstata. Nunca le habían diagnosticado diabetes mellitus ni trastorno lipídico. Su índice de masa corporal era de 24,7 kg/m². No se conocían antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. En 2011, se diagnosticó hipertensión de manera incidental a los 43 años de edad cuando consultó a su médico para obtener un certificado para practicar deportes. La presión arterial sistólica máxima fue de 190 mm Hg; en ese momento, una prueba en sangre reveló hipocaliemia, con una concentración mínima de potasio de 3 mmol/l.

En el momento de su primera consulta en nuestro departamento, el paciente ya estaba tratado con amlodipina y perindopril una vez al día. Además, recibía corticoides inhalatorios por el asma y un α -bloqueante (tamsulosina) por su adenoma de próstata. El paciente refería cefaleas y mareos. La presión arterial ambulatoria diurna era muy alta, 167/112 mm Hg. La concentración sanguínea de potasio era de 2,9 mmol/l, con

excreción urinaria inapropiada de potasio (93 mmol/d). La glucosa plasmática en ayunas era de 5,7 mmol/l, y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad era de 3,88 mmol/l.

Se diagnosticó hipertensión grado 3 e hipocaliemia al paciente. Se investigaron causas secundarias de hipertensión, y se modificó en consecuencia el tratamiento. Se suspendió la administración de amlodipina y perindopril, y se prescribió urapidil. Pese a suplementos orales de potasio de 9 g/d, las concentraciones de potasio se mantuvieron en 3,0 mmol/l. El índice de filtración glomerular estimado era de 88 ml min⁻¹ 1,73 m⁻², y la excreción urinaria de potasio permaneció elevada (51 mmol/d). Se evaluaron las concentraciones de renina y aldosterona en posición sedente. Se midió renina de 1,7 mUI/l y aldosterona de 933 pmol/l (33,7 ng/dl), con un cociente aldosterona:renina elevado. También se observó aumento de la aldosterona urinaria (71 mmol/d). Y una prueba de supresión salina confirmó el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, con secreción no suprimida de aldosterona en 426 pmol/l (15,7 ng/dl).

Dr. Amar: Considerando el daño de órganos diana observado durante esta visita ambulatoria, se postuló hipertrofia ventricular izquierda sobre la base del índice de Cornell, que se confirmó con ecocardiografía (índice de masa ventricular izquierda = 121 g/m^{2.7}). El paciente no presentaba microalbuminuria. No se realizaron mediciones de la velocidad de onda del pulso ni del espesor de la pared carotídea. El paciente fue sometido a una tomografía computarizada (TC), que mostró suprarrenales normales, sin adenoma ni hiperplasia (Figura).

Tenemos un hombre de 46 años con antecedentes de 3 años de evolución de hipertensión asociada con hipocaliemia. Se le ha diagnosticado hiperaldosteronismo primario, con glándulas suprarrenales normales. Sabemos que podríamos organizar otra sesión anatomoclínica sobre el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, pero pienso que no corresponde hacerlo hoy. Quizá debamos analizar qué debemos hacer ahora que coincidimos en que este paciente presenta hiperaldosteronismo primario.

Profesor Touyz: Esto abre la discusión para el auditorio. Tenemos una presentación muy interesante de un hombre joven con aldosterona alta pero suprarrenales normales. ¿Alguien tiene alguna sugerencia?

Dr. Sharabi: El hecho de que el paciente no tenga un adenoma no descarta la posibilidad de una hiperplasia secretora unilateral. Además, en muchas evaluaciones histológicas de las glándulas suprarrenales, se observan adenomas microscópicos. Por lo tanto, si puede tolerar el tratamiento médico o responde

Las opiniones expresadas en este artículo no son necesariamente las de los editores ni las de la American Heart Association.

Universidad de París Descartes, AP-HP, Unidad de Hipertensión, Hospital Europeo Georges Pompidou, Francia (L.A., A.-L.F., M.B., A.L.); Unidad de Hipertensión, Sheba Medical Center, Tel Hashomer y Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel (Y.S.); Clínica dell'Ipertensione, Departamento de Medicina, DIMED, Hospital Universitario, Padua, Italia (G.P.R.); Departamento de Fisiología, DHU FIRE, Hospital Bicchat, AP-HP, Inserm, Universidad de París Diderot, Sorbonne Paris Cité, Francia (E.V.P.); Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, College of Medical Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Reino Unido (A.F.D., R.M.T.); División de Medicina Interna y Unidad de Hipertensión, Departamento de Ciencia Médica, Universidad de Turín, Italia (P.M.); y University/BHF Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Reino Unido (N.D.).

Presentado, en parte, en la Sesión anatomoclínica presidida por Anna F. Dominiczak y Rhian M. Touyz en la 26.a Reunión europea sobre hipertensión y protección cardiovascular, París, Francia, 11 de junio de 2016. Laurence Amar presentó el caso y condujo la discusión.

Correspondencia: Laurence Amar, Universidad de París Descartes, AP-HP, Hospital europeo Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, París F-75015, Francia. Dirección de correo electrónico: laurence.amar@aphp.fr

(r).

© 2017 American Heart Association, Inc.

Se puede consultar **Hypertension** en <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08751

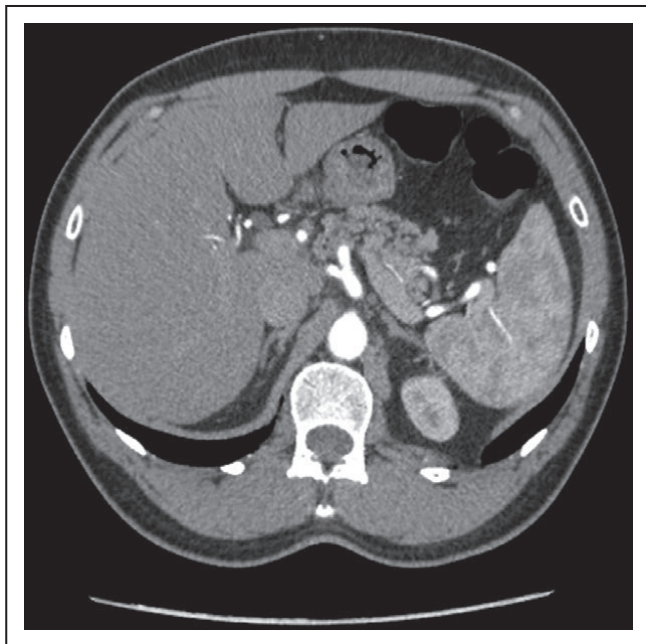


Figura. Tomografía computarizada que muestra 2 suprarrenales normales.

a este, dada su edad y el corto tiempo de evolución de la enfermedad, consideraría muestreo venoso suprarrenal (MVS). El MVS nos permitiría determinar si presenta hiperplasia suprarrenal o adenoma secretor, pese a los resultados negativos de la TC. Como el paciente es joven, puede curarse si, de hecho, se detecta y reseca una lesión suprarrenal unilateral.

Dr. Amar: Coincido con usted. Tenemos 3 alternativas

1. No deseo o no necesito saber si presenta producción uni- o bilateral de aldosterona.
2. Deseo o necesito saber si la secreción es uni- o bilateral.
3. Ya sé que la secreción es bilateral.

Por consiguiente, nuestro punto es que no sabemos si la secreción de aldosterona es bilateral, o no. Si deseamos conocer este dato, contamos con las siguientes opciones.

Determinar si hay secreción unilateral o bilateral: tratamiento médico o cirugía

La primera opción por considerar es si se puede predecir enfermedad unilateral o bilateral sin practicar MVS. Esto se intentó trabajando en una puntuación de predicción de HP basada en caliemia, índice de filtración glomerular estimado y resultados de los estudios por la imagen.¹ Sin embargo, esto no pudo ser reproducido por otros equipos.

Se han publicado otras técnicas de detección de aldosterona. La primera opción es la tomografía por emisión de positrones con metomidato.² Sin embargo, mi unidad no tiene acceso fácil al metomidato. La segunda opción es la determinación de 18-oxocortisol.³ De hecho, la espectrometría de masas en tándem-cromatografía líquida permitiría mediciones en sangre que ayudarían al diagnóstico de sobreproducción uni- o bilateral de aldosterona.

La opción final por analizar es el MVS.

También existen otras posibilidades. Sin embargo, se podría decidir que no es necesario saber si el paciente tiene enfermedad uni- o bilateral. Se podría no proponer cirugía al paciente por sus enfermedades concomitantes, como asma grave. Además, quizá no sería posible practicar MVS en nuestros centros, y puede resultar complicado enviar a este paciente a otro hospital. Por último, el paciente quizá no desee saber si tiene enfermedad uni- o bilateral, porque puede no desear someterse a cirugía.

En resumen, hay varias opciones, pero ninguna respuesta específica. ¿Cuál sería el resultado de la cirugía? ¿Cuáles son los riesgos del MVS? ¿Qué deberíamos proponer?

1. Se podría intentar la administración de mineralocorticoides. Es sabido que estos fármacos dan resultado. Podría haber algunas reacciones adversas a la espirolactona. En cambio, la eplerenona suele ser bien tolerada. Según la bibliografía, el éxito del tratamiento médico es aproximadamente igual al éxito del tratamiento quirúrgico.⁴ Por la razón previa, el tratamiento médico es una opción terapéutica valiosa.
2. El paciente parece tener 2 suprarrenales normales en la TC. Por lo tanto, la enfermedad debe de ser bilateral y debe ser encarada en consecuencia.

Continúa la discusión

Dr. Amar: Como señaló el Dr. Sharabi, puede haber nódulos que no son visibles en la TC. Por consiguiente, la opción 1 no encara el problema. Además, se ha comunicado que el 48% de los pacientes parecen tener suprarrenales normales en la TC. Un estudio reciente comunicó que el 32,6% de los pacientes presentan producción lateralizada de aldosterona.^{5,6} Por lo tanto, me inclinaría por proceder al MVS.

Profesor Rossi: No tengo ninguna duda de que se debe practicar MVS en este paciente. Es un hombre joven y activo, que se sometió a un examen médico para obtener un certificado para practicar deportes, quizá para un deporte competitivo. Debe tener las mejores probabilidades de lograr una curación definitiva de su hipertensión. Me gustaría comentar algo que, en mi experiencia, es muy importante. Un especialista en hipertensión o un endocrinólogo debe examinar personalmente las glándulas suprarrenales visualizadas en la TC o la resonancia magnética. Aquí, en el lado izquierdo, observa un pequeño agrandamiento (seudonódulo) en la confluencia de las 3 hojas y un pequeño bulto en la hoja lateral. Estos signos no pueden ser desestimados por el especialista en hipertensión, porque a menudo los adenomas productores de aldosterona son realmente pequeños, a veces <10 mm de diámetro máximo. Si la TC no se realiza con cortes de 2-3 mm de espesor, y alguien, que no conoce el caso clínico, no lleva a cabo una observación muy minuciosa (si es preciso utilizando reconstrucción coronal de las imágenes), es fácil que estos tumores pasen inadvertidos. Estoy realmente interesado en conocer la histología en caso de que se haya operado a este paciente.

Dr. Amar: Estoy de acuerdo, en realidad es complicado decidir si una glándula suprarrenal es normal. Si consideramos casos quirúrgicos, por supuesto hay un sesgo: los pacientes con fenotipos clínicos más floridos son sometidos a tratamiento

quirúrgico. ¿Existen suprarrenales normales? En nuestros centros, todos nosotros hemos tenido algunos casos de resección de glándulas suprarrenales normales, en general extirpadas de pacientes con carcinoma renal. Si las estudiamos de manera cuidadosa, pueden tener algunos nódulos. Siempre es difícil diferenciar nódulos que están relacionados con secreción hormonal de nódulos que son solo fisiológicos.

Dr. Vidal-Petiot: Aunque no haya un nódulo evidente, persistiría el riesgo de asumir que hay lateralización cuando no la hay. Por consiguiente, en cualquier caso, optaríamos por el MVS.

Dr. Steichen: Usted mencionó que la perspectiva del paciente es importante. Este paciente puede no estar dispuesto a ser operado. En su experiencia, ¿qué porcentaje de pacientes con suprarrenales normales se niegan a ser intervenidos quirúrgicamente (MVS)?

Dr. Amar: Creo que esta proporción depende de los médicos que atienden al paciente. En última instancia, la decisión del paciente depende de lo que decimos. Francamente, decir “es benigno y no necesariamente empeorará sin cirugía” es diferente de decir “sin cirugía empeorará”. En ocasiones, los pacientes consideran que los fármacos no darán resultado en el largo plazo. En un paciente de 46 años, como en este caso, podríamos estar más inclinados a decir “De acuerdo, este paciente debe ser sometido a cirugía” que en un paciente con exactamente los mismo antecedentes, pero de 65 o 70 años de edad. En consecuencia, pienso que su pregunta es difícil de responder. Asimismo, hay casos en los que no se puede recomendar cirugía a los pacientes, debido a enfermedades concomitantes. Dicho esto, estimaría que el 15% de los pacientes rechazan la cirugía después de una explicación de los riesgos y las opciones. De hecho, la mayoría de los pacientes aceptan.

Profesora Dominiczak: Tengo un comentario basado en mi experiencia con un paciente real. Su afirmación es absolutamente correcta; es muy difícil tomar una decisión en esta etapa. Si bien todos coincidimos en el siguiente paso del manejo, algunos pacientes son difíciles. Recuerdo a un paciente que todavía concurre a mi clínica donde practicamos el muestreo. Su enfermedad era lateralizada y decidimos operarlo. En ese momento, el paciente se encontraba en la sexta década de la vida y era médico. Optó por la cirugía que fue practicada y resultó exitosa. Sin embargo, su presión arterial no se normalizó después de la cirugía. Algunos años más tarde, advertimos que también presentaba un adenoma secretor en la otra suprarrenal. Sin embargo, en el momento en que realizamos el muestreo la lateralización era evidente.

Profesor Mulatero: Estoy absolutamente de acuerdo con usted y con el Profesor Rossi. Sin duda debemos practicar MVS, a menos que el paciente se niegue a someterse a cirugía. Pienso que podemos discutir los criterios de TC o los criterios clínicos. Podemos tener una alta sospecha. Podemos presumir que es probable que haya algo en la suprarrenal izquierda. De todos modos, debemos, en cualquier caso, practicar MVS. Por ahora, no hay ninguna evidencia que indique una forma unilateral o bilateral. Un artículo reciente, publicado el último año, sugiere que la determinación del perfil de esteroides podría indicar la presencia de un adenoma unilateral frente a hiperplasia bilateral o, aún más específicamente,

la presencia o la ausencia de un adenoma mutado.⁷ En el futuro, podríamos tener razones más profundas para practicar MVS. No obstante, considerando todo en este momento particular, se debe practicar MVS en este paciente.

Dr. Faucon: Coincido con usted, se recomienda MVS para este paciente porque es joven y parece tener hipertensión grave. Pero mi pregunta es, en general, ¿cuáles son otros criterios para realizar MVS?

Dr. Amar: Según la bibliografía, se puede omitir el MVS en pacientes con un nódulo aislado y menores de 35 años de edad.⁸ En todos los demás casos, si el médico y el paciente están dispuestos a optar por la cirugía, debemos proponer MVS.

Profesor Rossi: En realidad, la decisión de no practicar MVS se basa en la idea de que la presencia de un tumor en una persona joven con un cuadro bioquímico definido de hiperaldosteronismo primario sugiere con firmeza que este nódulo es un adenoma productor de aldosterona. Esto podría ser correcto, pero desde el punto de vista estrictamente lógico, no tiene ningún sentido. Las 2 cosas no están relacionadas entre sí. Usted puede tener un adenoma no funcionante en una persona de 35 años y un microadenoma contralateral. En nuestra institución, no practicamos cirugía sin MVS. Opino que esto debe expresarse con mucha claridad, porque de lo contrario se podría resear la suprarrenal equivocada, que alberga un adenoma no funcionante.

Dr. Amar: Sí, el punto es que usted se encuentra en un centro especializado con fácil acceso a MVS. Sin embargo, si el paciente es menor de 35 años, la proporción de discrepancias entre MVS y TC es muy baja. En nuestra unidad, también practicamos MVS sistemático, porque nos resulta fácil. En cambio, si usted debe derivar a sus pacientes a otro centro, el caso es más complicado. Jaap Deinum está conduciendo un estudio prospectivo aleatorizado para evaluar los rendimientos diagnósticos del MVS y la TC. Los resultados fueron publicados a fines de 2016.⁹

Dr. Dhaun: Mi pregunta es desde el punto de vista nefrológico. ¿Puedo formular 2 preguntas relacionadas con la hipocaliemia? ¿Era sintomática, y el ECG del paciente mostraba algunas alteraciones sugestivas?

Dr. Amar: No, no había ninguna alteración en el ECG. En pacientes con hiperaldosteronismo primario, tratamos hipocaliemia crónica. Por lo general, no observamos muchas complicaciones en estos pacientes.

Dr. Dhaun: Quizá pasé por alto esto: mientras estaba aguardando para analizar el MVS con el paciente, ¿lo trató con un antagonista del receptor de mineralocorticoides?

Dr. Amar: No, porque una vez que iniciamos el tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides, debemos aguardar 6 semanas para practicar el MVS. Mientras estamos en la fase exploratoria de manejo del paciente, prescribimos amilorida. La amilorida tiene un buen efecto sobre la hipocaliemia y facilita la preparación para el MVS, porque se puede administrar hasta 15 días antes de la evaluación hormonal.

Dr. Denolle: ¿Desea probar espironolactona o un antagonista de mineralocorticoides antes de la cirugía, incluso después del MVS?

Dr. Amar: Sí, lo haría.

MVS y resultados

El procedimiento operativo estándar en nuestro centro consiste en practicar el MVS a la mañana sin fármacos interferentes.¹⁰ No se emplea estimulación con hormona adrenocorticotropa (ACTH). Se utilizan dos catéteres: uno para la suprarrenal derecha y otro para la suprarrenal izquierda. La anatomía de las venas suprarrenales no es la misma. Por lo tanto, se necesitan catéteres de forma diferente. En nuestro centro, se realiza muestreo bilateral simultáneo de sangre: primero de la vena suprarrenal derecha, después de la vena suprarrenal izquierda y, por último de la vena femoral. Tenemos un procedimiento estandarizado para el manejo de las muestras, porque cualquier error en dicho manejo podría llevar a una cirugía del lado equivocado. El paciente firma un formulario de consentimiento antes del procedimiento. El formulario contiene todo lo que hemos comentado, incluidos las indicaciones y los riesgos.

Los resultados del MVS de este paciente mostraron índice de selectividad elevado (cociente de concentración de cortisol entre cada vena suprarrenal y la vena femoral) del lado derecho y del lado izquierdo (10,7 y 15,8, respectivamente). El índice de lateralización fue de 0,2 en la suprarrenal derecha y de 3,6 en la suprarrenal izquierda. En consecuencia, concluimos en que este paciente presenta una lateralización izquierda de la producción de aldosterona.

Dr. Vidal-Petiot: Dada su considerable experiencia en venas suprarrenales, me interesaría mucho saber lo siguiente: ¿qué opina acerca de los diferentes criterios para verificar que se encontraba, de hecho, en la vena suprarrenal? Por lo general, se utiliza el cortisol para confirmar la localización correcta. Sin embargo, he leído hace poco que se sugiere utilizar metanefrina, por ejemplo. O, en nuestro caso, hemos tenido muestras con concentraciones normales de cortisol y aldosterona elevada. Por consiguiente, siempre me pregunto si el cortisol es selectivo o no. ¿Podría decirnos qué piensa sobre eso?

Dr. Amar: Hemos utilizado cortisol durante años. Sin embargo, como usted señaló, ahora hay datos que muestran que puede haber otras opciones. Se han investigado varias otras hormonas, y se abrió todo un campo nuevo por espectrometría de masas. Varias hormonas han mostrado tener un aumento más alto entre la vena suprarrenal y la sangre periférica que el cortisol, por ejemplo la metanefrina, como mencionó.¹¹ Por lo tanto, estas hormonas pueden presentar selectividad aun cuando el cortisol no lo hace. Los límites utilizados para el índice de selectividad sobre la base del cortisol varían de 1,10 a 3,00. La ACTH aumentaría este cociente, lo que mejoraría la evaluación de selectividad solo porque las concentraciones de cortisol serán mucho más altas. Respecto de las discrepancias, usted está en lo correcto; a veces se considera que los pacientes no son selectivos basándose en el cortisol porque las concentraciones en la vena suprarrenal no superan las concentraciones periféricas (p. ej., en presencia de tumores que secretan en forma concomitante cortisol y aldosterona). Esto destaca la necesidad de otros indicadores hormonales, como se comentó antes. Considero que en los años venideros, tendremos otros indicadores para la interpretación del MVS.

Pienso que la metanefrina es una opción interesante.

Dr. Tropeano: ¿Siempre suspenden los fármacos interferentes para determinar si hay lateralización?

Dr. Amar: Por lo general, tratamos de suspender estos fármacos. De todos modos, las concentraciones de renina en el momento del MVS son el factor más importante para considerar. Algunos centros continúan con los fármacos interferentes y sólo controlan las concentraciones de renina. Si estas son bajas, las probabilidades de hiperaldosteronismo secundario que causa secreción de aldosterona en la glándula suprarrenal no afectada (contralateral) son escasas. Todos evitamos la espirolactona, aunque 1 artículo que incluyó solo a 4 pacientes seleccionados sometidos a MVS bajo espirolactona (1,7% de los pacientes de la cohorte), alegó que estos pacientes mostraron, de hecho, un elevado índice de lateralización y presentaron remisión del hiperaldosteronismo primario después de la suprarrenalectomía.¹² Es más fácil practicar MVS sin fármacos interferentes. Sin embargo, si estos no pueden ser suspendidos, específicamente en pacientes con hipertensión muy grave, se debe controlar la renina antes de realizar el MVS.

Profesor Touyz: Usted mencionó amilorida. ¿Qué otros fármacos utilizaría como fármaco de elección en pacientes con hipertensión realmente grave?

Dr. Amar: ¿Para la hipertensión o para la caliemia?

Profesor Touyz: Para ambas, dado que están relacionadas.

Dr. Amar: Los pacientes con hipercaliemia necesitan diuréticos. Durante el plan de estudios, evitamos los bloqueantes de mineralocorticoides e indicamos diuréticos clásicos. Se agrega amilorida para controlar la hipocaliemia.

Dr. Sharabi: Solo un comentario. El aliskirén habría resultado práctico en esta situación, porque no aumenta la renina. Sin embargo, ya no lo tenemos. Tengo una pregunta: ¿hay alguna razón para no infundir ACTH durante el MVS? En nuestra experiencia, la infusión de ACTH aumenta el índice de selectividad y nos ayuda a obtener resultados claros. Utilizamos infusión de ACTH como parte del protocolo.

Dr. Amar: ¿Con procedimientos simultáneos o procedimiento consecutivo?

Dr. Sharabi: Bilaterales simultáneos.

Dr. Amar: Así que la pregunta es: ¿cómo interpretamos los datos? Hay varios protocolos, varios límites. Además, aumenta la duración del MVS y la complejidad para el radiólogo.

Dr. Sharabi: Aumentan la selectividad y la secreción de aldosterona.

Dr. Amar: Al igual que aumenta los números. En cambio, no se modifica ya sea que el radiólogo o el cardiólogo catetericen, o no, las venas suprarrenales.

Dr. Sharabi: Solo para finalizar la cuestión de la ACTH, el grupo de Australia ha reunido datos de 800 casos. Recomiendan con firmeza el uso de ACTH. Y, como dije, en nuestra pequeña muestra, ni siquiera cientos, la utilización de ACTH de hecho nos ayudó a obtener resultados claros. Pero comprendo, tener un hiato de 1 hora en la sala de radiología es un problema. Por consiguiente, iniciamos la infusión de ACTH una hora antes y, después, trasladamos al paciente en posición supina a la camilla de la sala de radiología invasiva para

practicar el MVS. Recomiendo considerar la utilización de infusión de ACTH siempre que sea factible.

Dr. Amar: Opino que debe utilizar ACTH cuando se realiza medición secuencial. Cuando se efectúa medición simultánea, no se ha probado que mejore los resultados.

Dr. Dhaun: ¿Podría preguntar cuáles son los riesgos asociados con MVS en su centro y de qué manera varían entre distintos centros? Asimismo, ¿hay mayor riesgo de trombosis relacionada con el catéter según la histología ulterior?

Dr. Amar: El experto en complicaciones del MVS se encuentra en esta sala. El Profesor Mulatero ha reunido todos los casos que se han publicado. Hubo 24 casos de hemorragia suprarrenal. Sobrevino con mayor frecuencia en la suprarrenal derecha.¹³ La capacitación del radiólogo no difería mucho. El Profesor Mulatero también llevó a cabo un estudio retrospectivo entre varios centros que realizaban MVS. Entre 2604 pacientes, solo se produjeron 16 rupturas de la vena suprarrenal. ¿Puede suceder? Sí, puede suceder. ¿Sucede a menudo? No, es muy rara. Sin embargo, es esencial un análisis completo de posibles riesgos y complicaciones antes del MVS. En términos generales, las complicaciones se resolvieron con tratamiento conservador en el 100% de los casos.

No observamos diferencias en la histología ulterior. La histología es difícil porque el informe anatomopatológico clásico diría “adenoma de Conn”. De hecho, lo que observan es un adenoma de la corteza. Sin embargo, es imposible determinar si está secretando aldosterona sin inmunotinción que, en nuestro centro, no se practica de manera sistemática. Por lo tanto, la respuesta a la pregunta acerca del adenoma en general no es precisa; los anatomopatólogos no están interesados en este porque es benigno.

Dr. Barigou: Usted mencionó un índice de selectividad de 2,0. Sin embargo, en algunos casos, no alcanzamos este índice de selectividad en ambas venas suprarrenales. En esta situación, algunos estudios sugieren interpretar el MVS en relación con los valores de la vena cava.¹⁴ ¿Cuál es su opinión sobre eso?

Dr. Amar: Hay estudios acerca del índice de supresión contralateral, que es el tercer índice.¹⁴ Se compara el cociente aldosterona:cortisol en 1 vena suprarrenal con el de la vena periférica. La idea es que las concentraciones de aldosterona más bajas en la vena suprarrenal que en la vena periférica indican elevada producción de aldosterona en la suprarrenal contralateral.

Tabla Características del paciente antes y después de la cirugía

Característica	Antes de la cirugía	Después de la cirugía
MAPA diurna, mmHg	167/112	138/94
Puntuación de tratamiento	2	0
Caliemia, mmol/l	2,9	4,5
Potasio urinario, mmol/d	51	82
Renina, mUI/l	1,7	17,2
Aldosterona, pmol/l	933	245
Aldosterona tras prueba de infusión salina, pmol/l	426	130

MAPA indica determinación ambulatoria de la presión arterial.

Si no es posible examinar ambas venas suprarrenales, 1 vena suprarrenal que muestra supresión de la producción de aldosterona podría indicar que la otra vena está produciendo demasiada aldosterona. Este estudio mostró que todos los pacientes con hiperplasia bilateral de aldosterona estaban en el rango entre el límite mínimo y máximo. Por lo tanto, observando el índice de supresión, es posible identificar a los pacientes con sobreproducción de aldosterona.¹⁴

Asimismo, es posible observar bajos índices de supresión en ambas venas suprarrenales. El cociente aldosterona:cortisol es bajo en la vena suprarrenal derecha, bajo en la vena suprarrenal izquierda y es más alto en la vena periférica. ¿Qué hace con este dato? Se requieren más pacientes y más estudios para poder determinar si es posible decidir sobre el MVS sin tener resultados de ambos lados.

Pos-MVS

Se practicó el MVS. El paciente presentaba lateralización izquierda de la producción de aldosterona. El caso de este paciente se discutió durante una reunión multidisciplinaria de rutina con el especialista en hipertensión, el fisiólogo, el radiólogo, el cirujano y el genetista.

Se propuso al paciente suprarrenalectomía izquierda, que se practicó por vía laparoscópica. Antes de la suprarrenalectomía, el paciente fue tratado con espironolactona y verapamilo, porque todas las pruebas en sangre necesarias para un diagnóstico se habían completado, y se deseaba caliemia normal y presión arterial controlada antes de la cirugía. También consideramos que este curso de acción determinaría menos dificultad con la hipercaliemia después de la cirugía. Se han publicado casos de insuficiencia mineralocorticoidea después de la cirugía. En nuestro centro, no se diagnosticó insuficiencia mineralocorticoidea después de la cirugía en ningún paciente. Esto puede estar relacionada con el uso de espironolactona antes de la cirugía. Cuando los pacientes llegan para cirugía, no tienen supresión de las concentraciones de renina.

El día posterior a la cirugía, el paciente tenía una concentración de potasio de 4,8 mmol/l. Seis meses después de la cirugía, sin ningún tratamiento desde esta, presentaba presión arterial ambulatoria diurna de 134/94 mm Hg. Sus valores de presión arterial son mejores, pero no está totalmente curado de la hipertensión. Su caliemia se había normalizado. Las determinaciones de hormonas mostraron ausencia de supresión de renina y cocientes aldosterona:renina normales. Fue sometido a una prueba de supresión salina. Se observó supresión de aldosterona después de la infusión de solución salina. En resumen, este paciente estaba curado desde el punto de vista hormonal de su hiperaldosteronismo primario, pero todavía presentaba hipertensión, probablemente hipertensión esencial concomitante. Luego, el paciente fue tratado con 300 mg por día de diltiazem.

En el seguimiento más reciente del paciente, había dejado de tomar sus comprimidos, porque no veía una razón para el tratamiento farmacológico después de haber sido sometido a cirugía. En el consultorio, su presión arterial era de 132/88 mm Hg. Se le solicitó que también completara una determinación ambulatoria de presión arterial o determinación domici-

liaria de presión arterial. Los resultados aún están pendientes. La caliemia era de 4,6 mmol/l, y en general, el paciente estaba bien (Tabla).

Profesora Dominiczak: Usted mencionó que había un genetista en su reunión multidisciplinaria, pero no nos dijo qué agregó el genetista a la discusión. Es evidente que, en algunos pacientes, hay mutaciones causales interesantes que predicen la evolución clínica. En nuestro propio centro, se está trabajando mucho, como escuchamos en la sesión matutina, tratando de utilizar la genética para ayudar a predecir la evolución de estos pacientes. ¿Cuál fue la perspectiva del genetista?

Dr. Amar: El problema es que hay una rutina clínica para estos pacientes. Solo conocemos la mutación somática después de la cirugía. Por ahora, no podemos utilizar este conocimiento en la rutina cotidiana para las decisiones sobre el manejo del paciente. Por lo general, proponemos una prueba genética a todos los pacientes que presentan hipertensión antes de los 30 años de edad, que no es el caso de este paciente.

Después de la cirugía, si el paciente acepta formar parte de la cohorte ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors [Red europea para el estudio de tumores suprarrenales]), reunimos todos los tumores en el laboratorio de investigación para buscar mutaciones. En realidad, todavía no tengo la respuesta para este paciente, porque los tumores se han recolectado solo hace poco. Por ahora, no puede informarnos si tiene una mutación, o no.

Profesor Mulatero: Vuelvo al punto de la estimulación con ACTH o no. El muestreo simultáneo no es un procedimiento frecuente, y el MVS ya es difícil. Pocos radiólogos saben cómo practicar muestreo simultáneo. Por consiguiente, este es un punto para la ACTH. En los 2 estudios que han comparado el rendimiento de la ACTH frente a un procedimiento sin estimulación en una serie grande, el resultado es más o menos el mismo cuando se tiene en cuenta un cociente conservador. Así, al final del día, cada centro podría decidir la estrategia preferida.

La ACTH es indispensable si el procedimiento no se realiza a la mañana temprano o si, por ejemplo, el paciente presentó una reacción alérgica durante la TC con contraste y debe ser preparado con tratamiento esteroideo antes del MVS. La ACTH puede confundir los resultados si el nódulo secreta concomitantemente cortisol con aldosterona. Por consiguiente, usted desea asegurarse de estimular la producción de cortisol de la otra glándula suprarrenal. Alternativamente, puede usar otra hormona de normalización, por ejemplo metanefrina.

Dr. Amar: Como comenté al principio, este paciente tenía asma. Estaba tratado con corticoides inhalatorios; por lo tanto, nos enfrentamos con esta cuestión. De hecho, consultamos con su neumonólogo y suspendimos todos los corticoides antes de realizar las exploraciones. Controlamos, de todos modos, que él no presentara insuficiencia de corticotropina.

Dr. Faucon: En este caso, usted suspende la corticoterapia antes del MVS. ¿Qué hace en la práctica con corticoterapia?

Dr. Amar: Cuando los pacientes toman corticoides, puede haber insuficiencia de corticotropina, aun si el esteroide es inhalatorio. Por lo general, el hábito es reducir la dosis y, después, verificar si hay insuficiencia de corticotropina.

Dr. Lorthioir: Comprendo que siempre se debe practicar MVS. ¿Por qué realiza la TC antes del MVS si no cambiará de opinión en función de los datos de la TC?

Dr. Amar: Este es un buen punto. Hay 2 respuestas. La primera es que el 1% de los pacientes tienen, de hecho, cáncer corticosuprarrenal, y en estos casos, no se practica MVS porque necesitan cirugía. La segunda es que muchos radiólogos utilizan la TC para localizar las venas suprarrenales con el fin de mejorar la exactitud para el MVS.

En el registro de Conn alemán, al observar retrospectivamente los casos, se halló que era muy complicado tener buenos resultados de procedimientos de MVS practicados por radiólogos de varios centros.¹⁵ Pocos pacientes (de 8 a 48%) tenían canalizaciones selectivas bilaterales en el centro alemán. Luego, el radiólogo o cardiólogo fue entrenado y se le solicitó observar procedimientos en otros centros más exitosos. Se solicitaba análisis rápido de cortisol para contar con concentraciones de cortisol durante los procedimientos, y se solicitaba a los radiólogos que localizaran la vena suprarrenal. En estos radiólogos, aumentó la tasa de éxito del procedimiento.

Dr. Lorthioir: Es un poco confuso. Algunas personas afirman que cuando se está investigando hipertensión endocrina, se debe realizar primero una TC, y si las glándulas suprarrenales son normales, no se deben solicitar pruebas biológicas ni cambiar los tratamientos. A veces es difícil indicar tratamientos neutros. ¿Confirma que no hay necesidad de aguardar los resultados de la TC para practicar pruebas biológicas a fin de confirmar si hay hiperaldosteronismo?

Dr. Amar: Si hay hipertensión y está buscando causas endocrinas de hipertensión, debe practicar una evaluación hormonal antes de realizar una TC y no lo contrario. Todos los lineamientos recomiendan esto.

Dr. Vidal-Petiot: Desde el punto de vista fisiológico, de hecho es esperable que la ACTH aumente la selectividad, dado que estimula el cortisol. También debemos recordar que la administración aguda de ACTH estimula la aldosterona, y no sabemos en qué medida la ACTH estimulará más la secreción de aldosterona por el adenoma que la fisiológica ni si la ACTH repercutirá en la interpretación de la lateralización del MVS.

Este paciente fue afortunado de que su índice de filtración glomerular estimado no se modificara después del descenso de su presión arterial en 50 mm Hg. Cuando curamos a estos pacientes, ya sea por medios médicos o quirúrgicos, a menudo hallamos nefroangioesclerosis subyacente, y el índice de filtración glomerular estimado desciende mucho.

Dr. Amar: El paciente solo tiene 46 años de edad y no tiene ningún otro factor de riesgo vascular. Pienso que esto podría ser una explicación. Pero está en lo correcto, suele haber insuficiencias renales de base preexistentes en estos pacientes.

Dr. Dhaun: Mi primera pregunta es si este paciente tenía la clásica variación diurna descendente de la presión arterial en el momento del diagnóstico y si esto cambió con el tratamiento. Y la segunda pregunta se relaciona con su elección del fármaco antihipertensivo, verapamilo. Me preguntaba por qué eligió verapamilo, dado que no es un agente antihipertensivo clásico.

Dr. Amar: En pacientes con sobreproducción de aldosterona, a veces observo un perfil no descendente en la determinación ambulatoria de presión arterial. Asimismo, hay algunos pacientes con hiperaldosteronismo primario que presentan síndrome de apnea obstructiva del sueño. Considerando la serie de pacientes, el índice de masa corporal medio entre 500 pacientes estaba elevado a 27 o 30 kg/m². Hay algunas explicaciones fisiopatológicas para la correlación entre aldosterona primaria y síndrome de apnea del sueño. Este pacientes en particular tenía un perfil descendente clásico, que no se modificó después del tratamiento.

Elegimos verapamilo porque deseábamos solo fármacos no interferentes durante el plan de estudios del paciente. Se ha mostrado que la dihidropiridina aumenta la renina, específicamente en el estado agudo. Por lo tanto, solemos utilizar fármacos no dihidropiridínicos.

Dr. Dhaun: ¿No utilizaría un agente de otros grupo, como un antihipertensivo no bloqueante de los canales de calcio?

Dr. Amar: Durante la fase de exploración, no se pueden utilizar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA), diuréticos ni antagonistas de los mineralocorticoides. Básicamente, nos quedan α -bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio o una combinación de ambos. El verapamilo es una excelente opción, a menos que el paciente presente hipocalcemia, en cuyo caso puede prolongar el intervalo PQ y causar bloqueo AV.

Dr. Turc: Antes del tratamiento, a veces usamos eplerenona, que podría ser más selectiva que la espironolactona.

Dr. Amar: Antes de la cirugía, deseamos tratar al paciente. En Francia, no se puede prescribir eplerenona para la hipertensión. Solo se puede utilizar eplerenona en la insuficiencia cardíaca. Por consiguiente, en general, prescribimos dosis bajas de espironolactona, 25 mg por día en los hombres. En caso de intolerancia, se realiza un cambio a eplerenona. Comenzamos con espironolactona para probar a nuestras autoridades que se indicó primero el fármaco recomendado y menos costoso.

Dr. Colussi: Tengo una pregunta acerca de otra técnica para verificar la lateralidad del adenoma. Hay un rápido avance de técnicas de estudios por la imagen como la TC espectral, por ejemplo, gammagrafía con colesterol radiomarcado. ¿Podría esta técnica sustituir al MVS? ¿Conoce algunos estudios, algunos datos, acerca de esta nueva técnica?

Dr. Amar: Tiene razón. Hay nuevas técnicas de estudio por la imagen, por ejemplo, utilizar tomografía por emisión de positrones con ¹¹C-metomidato-TC. Quizá en algunos años, ya no sea necesario el MVS. Pero por ahora, en la práctica clínica de rutina, este es el patrón de referencia, porque la mayoría de los centros no tienen acceso a un ciclotrón, y en consecuencia, tampoco a la síntesis de ¹¹C-metomidato.

Dr. Barigou: ¿Practica una prueba de supresión salina en la visita postoperatoria aun si la renina y la aldosterona eran normales? ¿Se recomienda? ¿Y cuál es el fundamento?

Dr. Amar: Comenzamos con concentraciones de renina y aldosterona. Si el cociente aldosterona:renina es normal, no es necesario practicar la prueba de supresión salina.

Antes de la cirugía, los pacientes suelen estar dispuestos a volver a las clínicas ambulatorias para cualquier cosa que se les solicite. Después de la cirugía, en particular si el paciente está curado, es más difícil que regresen para pruebas de seguimiento.

Dr. Vidal-Petiot: Solo quería señalar un artículo del equipo del Dr. Amar que muestra que los criterios de diferentes lugares del mundo aplicados al mismo paciente con el mismo procedimiento darían resultados clínicos diferentes.¹⁶ En realidad, debemos avanzar, porque el 5-10% de los pacientes con hipertensión resistente tienen hiperaldosteronismo primario. Es evidente que realmente tenemos un problema en la interpretación de este procedimiento crucial.

Dr. Amar: Es verdad que las discrepancias entre las interpretaciones del MVS en diferentes centros son similares al número de discrepancias entre las interpretaciones de la TC y el MVS.¹⁶

Dr. Marcus: En mi centro y creo que en mi país (Portugal), no realizamos MVS. Usted habló sobre otras técnicas para el diagnóstico. ¿Piensa que las otras técnicas podrían reemplazar al MVS?

Dr. Amar: La TEP con metomidato es una técnica muy promisoriosa. Sin embargo, en la actualidad, la preparación de metomidato es muy difícil, porque requiere una instalación en el centro de un ciclotrón muy costoso. Si se pueden evaluar las concentraciones de oxocortisol sobre la base de pruebas en sangre, entonces las evaluaciones hormonales serían adecuadas.

En la actualidad, se está iniciando un proyecto europeo de gran envergadura ENSAT-HT cuyo objetivo es utilizar ómicas para diagnosticar HP y otras hipertensiones endocrinas comenzando a partir de solo una muestra de sangre. El proyecto forma parte del Horizon 2020, de manera que tal vez en 2020 conozcamos las respuestas.

Profesora Dominiczak: Me gustaría hacer un comentario acerca del metomidato. El centro de Cambridge, en particular el Profesor Brown, a quien invitamos pero no pudo asistir, está utilizando mucho el metomidato con muy buenos resultados. En los centros que pueden producir metomidato cerca del paciente, el MVS podría ser finalmente reemplazado por esta prueba. El Profesor Brown pudo diagnosticar nódulos muy pequeños y curar de manera exitosa a personas jóvenes. Por lo tanto, los remito a los estudios publicados por el Profesor Brown.¹⁷

Dr. Sharabi: Estoy familiarizado con la bibliografía reciente acerca de la genética de los adenomas productores de aldosterona. Sin embargo, no sé cómo incorporar esto al conocimiento de la afección del paciente, el diagnóstico y las opciones terapéuticas. En gran medida, estas son mutaciones somáticas.

Dr. Amar: De hecho, algunas también son, muy rara vez, mutaciones de la línea germinal, aunque con diferentes fenotipos clínicos. Pero sin duda en el caso de las mutaciones somáticas, solo conocemos la o las mutaciones después de la cirugía.¹⁸ Sin embargo, ahora estamos tratando de ver si podemos detectar la presencia de mutaciones somáticas antes de la cirugía analizando la sangre obtenida del MVS.

Profesora Dominiczak: Sí, necesitaríamos basarnos en las células presentes en el MVS en una cantidad suficiente para el análisis de DNA. Una vez que tengamos grupos más grandes de pacientes, podremos predecir el genotipo en función del fenotipo, las hormonas y la biología. Esa sería otra manera de avanzar.

Conclusiones

Este caso y la discusión ilustran las dificultades para tratar a pacientes con hiperaldosteronismo primario. El MVS es un paso clave en el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario lateralizado. Desde entonces, se ha publicado el estudio aleatorizado sobre MVS mencionado antes en esta discusión. El estudio plantea varios interrogantes nuevos sobre 1) el uso del MVS como patrón de referencia, 2) los procedimientos de MVS, 3) la interpretación del MVS⁹ y 4) abre el campo para nuevos estudios prospectivos multicéntricos.

Agradecimientos

Deseamos agradecer a Denise Kuo por su cuidadosa lectura y correcciones del manuscrito.

Revelación de conflictos de interés

Ninguno.

Referencias

- Küpers EM, Amar L, Raynaud A, Plouin PF, Steichen O. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3530–3537. doi: 10.1210/jc.2012-1917.
- Powelson AS, Gurnell M, Brown MJ. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22:150–156. doi: 10.1097/MED.0000000000000148.
- Satoh F, Morimoto R, Ono Y, et al. Measurement of peripheral plasma 18-oxo-cortisol can discriminate unilateral adenoma from bilateral diseases in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2015;65:1096–1102. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04453.
- Steichen O, Lorthioir A, Zinzindohoue F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of drug-based and surgical treatments for primary aldosteronism. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22:196–203. doi: 10.1053/j.ackd.2014.10.003.
- Kempers MJ, Lenders JW, van Outhousden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 2009;151:329–337.
- Kline GA, Dias VC, So B, Harvey A, Pasiaka JL. Despite limited specificity, computed tomography predicts lateralization and clinical outcome in primary aldosteronism. *World J Surg.* 2014;38:2855–2862. doi: 10.1007/s00268-014-2694-9.
- Eisenhofer G, Dekkers T, Peitzsch M, Dietz AS, Bidlingmaier M, Treitl M, Williams TA, Bornstein SR, Haase M, Rump LC, Willenberg HS, Beuschlein F, Deinum J, Lenders JW, Reincke M. Mass spectrometry-based adrenal and peripheral venous steroid profiling for subtyping primary aldosteronism. *Clin Chem.* 2016;62:514–524. doi: 10.1373/clinchem.2015.251199.
- Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, Young WF Jr. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2712–2719. doi: 10.1210/jc.2013-4146.
- Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJ, et al; SPARTACUS Investigators. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:739–746. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30100-0.
- Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF Jr. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014;63:151–160. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097.
- Dekkers T, Deinum J, Schultze Kool LJ, Blondin D, Vonend O, Hermus AR, Peitzsch M, Rump LC, Antoch G, Sweep FC, Bornstein SR, Lenders JW, Willenberg HS, Eisenhofer G. Plasma metanephrine for assessing the selectivity of adrenal venous sampling. *Hypertension.* 2013;62:1152–1157. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01601.
- Haase M, Riester A, Kröpil P, Hahner S, Degenhart C, Willenberg HS, Reincke M. Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4397–4402. doi: 10.1210/jc.2014-2788.
- Monticone S, Satoh F, Dietz AS, Goupil R, Lang K, Pizzolo F, Gordon RD, Morimoto R, Reincke M, Stowasser M, Mulatero P. Clinical management and outcomes of adrenal hemorrhage following adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2016;67:146–152. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06305.
- Pasternak JD, Epelboym I, Seiser N, Wingo M, Herman M, Cowan V, Gosnell JE, Shen WT, Kerlan RK Jr, Lee JA, Duh QY, Suh I. Diagnostic utility of data from adrenal venous sampling for primary aldosteronism despite failed cannulation of the right adrenal vein. *Surgery.* 2016;159:267–273. doi: 10.1016/j.surg.2015.06.048.
- Vonend O, Ockenfels N, Gao X, et al; German Conn's Registry. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension.* 2011;57:990–995. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168484.
- Lethielleux G, Amar L, Raynaud A, Plouin PF, Steichen O. Influence of diagnostic criteria on the interpretation of adrenal vein sampling. *Hypertension.* 2015;65:849–854. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04812.
- Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, Soloviev DV, Azizan EA, Aigbirhio F, Gurnell M, Brown MJ. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:100–109. doi: 10.1210/jc.2011-1537.
- Fernandes-Rosa FL, Giscos-Douriez I, Amar L, Gomez-Sanchez CE, Meatchi T, Boulkroun S, Zennaro MC. Different somatic mutations in multinodular adrenals with aldosterone-producing adenoma. *Hypertension.* 2015;66:1014–1022. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05993.