

IPERTENSIONE ENDOCRINA: CHI SOTTOPORRE A SCREENING E COME

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'ipertensione arteriosa (IA), uno dei principali fattori di rischio per le patologie cardiovascolari (CV), ha una prevalenza complessiva del 30-40%, con netto incremento al crescere dell'età (1,2). Circa il 15% degli ipertesi ha un'ipertensione secondaria (IS), ma tale percentuale sale al 30% negli adulti < 40 anni e oltre il 50% nei bambini. Le cause di IS possono essere renali o endocrinologiche. L'IA può essere la prima manifestazione clinica di una patologia endocrina e, in base al contesto clinico, è opportuno richiedere il *test* di *screening* biochimico più appropriato.

È stato recentemente pubblicato un documento di consenso dell'*Endocrine Society* sullo *screening* dell'IA endocrina (1), in cui vengono analizzate le possibili cause (tabella 1), la presentazione clinica delle singole patologie e le modalità di *screening* di ciascuna di esse.

Tra le cause di IA endocrina, va considerato in primo luogo l'iperaldosteronismo primitivo, che rappresenta la più comune causa di IS, trattabile e potenzialmente curabile.

| Tabella 1 Cause di ipertensione endocrina (modificata da 1) | | | | |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--|
| Genesi | Patologie | | | |
| Surrenalica | Feocromocitoma e paraganglioma | | | |
| | Iperaldosteronismo primitivo | | | |
| | Aumento di DOC | Iperplasia surrenalica congenita | Deficit 11 β -idrossilasi | |
| | | Tumore DOC-secernente | Deficit di 17 α -idrossilasi | |
| | | Resistenza primaria al cortisolo | | |
| | Sindrome di Cushing | | | |
| | Apparente eccesso di mineralcorticoidi/deficit 11 β -HSD tipo 2 | Genetico | | |
| | | Acquisito | Assunzione di liquirizia o carbenoxolone Ipercortisolismo grave | |
| | Altre forme di pseudoiperaldosteronismo | Sindrome di Liddle | | |
| | Iperaldosteronismo secondario | IA nefro-vascolare | | |
| Ipofisaria | Morbo di Cushing | | | |
| | Acromegalia | | | |
| Paratiroidea | Iperparatiroidismo | | | |
| Tiroidea | Ipertiroidismo | | | |
| | Ipotiroidismo | | | |
| Mista | Sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) | | | |

FORME A GENESI SURRENALICA

Feocromocitoma e paraganglioma (FEO/PGL)

Sono tumori rari (prevalenza: 1.6/10.000 nella popolazione generale, 20-60/10.000 negli ipertesi, 500/10.000 nei pazienti con incidentaloma surrenalico), che derivano dalle cellule neuroendocrine cromaffini: possono avere origine dalla midollare del surrene (80-85%) o dai gangli paravertebrali del sistema simpatico (15-20%).

Il fenotipo biochimico orienta sia sulla localizzazione del tumore (più spesso surrenalica se eccesso di metanefrine, extra-surrenalica se eccesso di normetanefrine), sia sui *test* genetici da richiedere.



Clinica: la classica triade (cefalea, sudorazione profusa, tachicardia), associata a rialzo pressorio accessionale, non è sempre presente e può essere scatenata da *trigger* fisici o chimici; le manifestazioni cliniche sono eterogenee e vanno dalle forme asintomatiche (10%) a quelle con IA parossistica (35%), dall'IA stabile ai casi con picchi ipertensivi di grave entità e complicanze CV acute (infarto miocardico, *ictus*, insufficienza cardiaca).

Screening: i *test* biochimici prevedono il dosaggio dei metaboliti delle catecolamine, ossia le metanefrine frazionate (MN), che comprendono metanefrine e normetanefrine, su plasma (MNpl) o urine (MNur). Il dosaggio della metossitiramina (metabolita della dopamina) può essere utile nelle forme maligne e nei PGL extra-surrenali. Il dosaggio delle catecolamine è meno sensibile. Nella fase di *screening* può essere richiesto solo un *test* (generalmente MNpl per praticità) oppure entrambi (MNpl e MNur), in caso di forte sospetto clinico. Gli esami ormonali (che dovrebbero sempre essere eseguiti prima degli strumentali) devono essere presi in considerazione in presenza di:

- segni o sintomi parossistici suggestivi per rilascio di catecolamine;
- rialzo pressorio parossistico conseguente all'uso di farmaci (es. β -bloccanti, anti-depressivi triciclici, glucocorticoidi), chirurgia o anestesia;
- IA resistente;
- incidentaloma surrenalico, con o senza IA;
- precedente diagnosi di FEO/PGL (*screening* biochimico annuale per rilievo recidive);
- predisposizione ereditaria a FEO/PGL;
- caratteristiche sindromiche indicanti una sindrome ereditaria FEO/PGL-correlata.

Sono indicativi per FEO/PGL, MNpl > 3 volte il limite superiore di riferimento e/o MNur > 2 volte il limite superiore; in circa il 25% dei casi i valori di MN non sono francamenti elevati.

Data l'alta sensibilità del *test*, generalmente valori normali escludono un FEO/PGL, eccetto che in caso di tumori molto piccoli, PGL del collo (spesso non secernenti) e pazienti asintomatici, sottoposti al *test* per predisposizione genetica.

Tra i falsi positivi vi possono essere situazioni di ipertono adrenergico, dosaggio di MNpl nel paziente seduto senza precedente riposo di 30 minuti, farmaci interferenti (3).

Iperaldosteronismo primario (IP)

Considerato in passato patologia rara, è attualmente la più comune causa di IA endocrina (5-10% nei pazienti ipertesi e 20% negli ipertesi resistenti).

Clinica: IA moderata/severa, raramente maligna; l'ipopotassiemia, in passato considerata patognomonica, è presente in una minoranza di casi (circa il 20%).

Screening: la valutazione del rapporto aldosterone/renina (ARR) è raccomandata nei pazienti con:

- PA > 150 mmHg (sistolica) e/o 100 mmHg (diastolica);
- IA resistente (PA > 140/90 mmHg con 3 farmaci, incluso un diuretico);
- IA controllata (PA < 140/90 mmHg) con impiego di oltre 4 farmaci anti-ipertensivi;
- IA con ipopotassiemia (spontanea o indotta da diuretici);
- IA e incidentaloma surrenalico;
- IA e OSAS;
- familiarità per IA o accidenti cerebro-vascolari a insorgenza < 40 anni;
- familiare di 1° grado affetto da IP.

Nel valutare il risultato dell'ARR, vanno considerate le possibili cause di falsi positivi e falsi negativi, in particolare le interferenze con farmaci concomitanti (4).

Sebbene i *cut-off* di ARR differiscano a seconda del laboratorio, orientano verso l'IP **livelli di aldosterone > 10 ng/dL associati a valori di renina ridotti/soppressi.**

Altre forme di eccesso di mineralcorticoidi

Sono condizioni cliniche associate a eccesso di desossicorticosterone (DOC), ormone ad attività mineralcorticoida, o di cortisolo. Caratteristiche comuni sono l'IA associata a ipopotassiemia, in presenza di bassi livelli plasmatici di aldosterone e renina (tabella 2). Salvo le neoplasie DOC-secerenti, tipicamente queste patologie sono **congenite** e diagnosticate in età pediatrica/adolescenziale.

| Tabella 2 | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diagnosi differenziale di ipertensione con ipopotassiemia, livelli ridotti/soppressi di renina e aldosterone | | | | |
| | CLU | DOC | DHEAS/D4 | Altre caratteristiche |
| Deficit 11β-idrossilasi | ↓ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | Aumento 11-desossicortisolo e androgeni; virilizzazione nelle femmine, pubertà precoce nei maschi |
| Deficit 17α-idrossilasi | ↓ | ↑ | ↓ | Ipogonadismo con amenorrea primaria e pseudoermafroditismo |
| Resistenza al cortisolo | ↑↑ | ↑ | ↑ | Aumento compensatorio ACTH e conseguente aumento androgeni, senza segni clinici di ipercortisolismo |
| Sindrome AME | = / ↑↑↑* | ↑ | = | Aumento rapporto metaboliti urinari di cortisolo/cortisone. Forme genetiche meno severe diagnosticate anche in età adulta. * in casi di S. Cushing grave |
| Sindrome Liddle | = | = | = | IA precoce, responsiva ad amiloride |

CLU = cortisolo libero urinario 24 h; D4 = androstenedione

a. Iperplasia surrenalica congenita (CAH)

La CAH comprende un gruppo di patologie autosomiche recessive, dovute a deficit enzimatici della steroidogenesi surrenalica, che causano un difetto di secrezione di cortisolo, aumento della secrezione di ACTH e dei precursori a monte del deficit enzimatico. I difetti enzimatici incompleti possono essere causa di IA nell'adulto.

Il 90% delle CAH è dovuto a deficit della 21-idrossilasi, che non causa IA; i deficit di 11 β -idrossilasi e di 17 α -idrossilasi causano IA con ipopotassiemia per aumentata secrezione di DOC.

b. Tumore produttore DOC

Sono tumori surrenalici molto rari, generalmente di grandi dimensioni e maligni, con IA marcata, a rapida insorgenza, associata a ipopotassiemia.

c. Resistenza al cortisolo

È una rara sindrome familiare, causata da un difetto genetico del recettore dei glucocorticoidi, che comporta un'eccessiva secrezione di cortisolo, senza segni clinici della sindrome di Cushing. L'IA è sostenuta sia dal cortisolo in eccesso, che agisce sui recettori mineralcorticoidi, sia dall'aumento di DOC.

Sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi (AME)

La forma congenita è rara, legata a una mutazione autosomica del gene che codifica per l'enzima 11 β -idrossisteroide-deidrogenasi (HSD)-2. Il cortisolo, se non viene inattivato a livello renale dalla 11 β -HSD2, si lega ai recettori mineralcorticoidi, provocando IA con ipopotassiemia.

La forma acquisita è dovuta ad assunzione di sostanze inibenti l'attività dell'enzima (es. acido glicirrizico, principio attivo della liquirizia). Condizione analoga si verifica nel caso di massiva secrezione di cortisolo associata a sindrome di Cushing, generalmente da secrezione ectopica di ACTH.

a. **Sindrome di Liddle**

È una sindrome genetica rara (circa 30 famiglie in tutto il mondo), causata da mutazioni dei geni che codificano per le subunità β o γ del canale epiteliale del sodio, bersaglio dell'aldosterone.

Screening: il sospetto deve insorgere in caso di IA in età pediatrica, associata a ipopotassiemia, alcalosi metabolica, bassi livelli di renina e aldosterone. Orienta verso la diagnosi la risposta positiva alla terapia con amiloride o triamterene unita a dieta iposodica (a differenza della sindrome AME), mentre risulta inefficace lo spironolattone.

Iperaldosteronismo secondario e ipertensione nefro-vascolare (RVH)

Si stima che l'1-5% dei pazienti ipertesi abbia una componente di RVH. L'IA in questi casi è causata da un ridotto flusso ematico renale, secondario a stenosi di una o entrambe le arterie renali, tale da determinare ipoperfusione, con conseguente innesco dei meccanismi fisiopatologici che portano all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA). Nell'85% dei casi la stenosi dell'arteria renale è causata da malattia aterosclerotica, nei restanti casi da displasia fibro-muscolare. La prevalenza della genesi aterosclerotica aumenta con l'età (circa il 6.8% dei pazienti > 65 anni ha una stenosi dell'arteria renale con occlusione del lume > 60%), mentre la stenosi fibro-displastica è più frequente nei giovani, specie donne.

Lo **screening** deve essere preso in considerazione nei pazienti ipertesi con:

- IA giovanile (< 30 anni) o accelerata, resistente o maligna;
- peggioramento della funzione renale in corso di terapia con ACE-inibitori o sartani (aumento della creatinina > 30% rispetto al valore pre-trattamento);
- IA di nuovo riscontro in paziente > 50 anni (suggestiva per stenosi arterie renali su base aterosclerotica);
- asimmetria dei reni (più di 1.5 cm di differenza dimensionale) all'*imaging* radiologico/ecografico e inspiegabile peggioramento della funzione renale;
- improvviso episodio di edema polmonare inspiegabile ("edema polmonare *flash*").

Lo studio radiologico comprende ecodoppler delle arterie renali (sensibilità > 85%, specificità 92%, falsi negativi dipendenti in parte dalla tecnica e in parte dall'operatore), angio-TC (sensibilità > 90%, specificità 97%, simile ad angiografia) o angio-RM (sensibilità e specificità come angio-TC, relativamente più dispendiosa).

Lo studio ormonale, aspecifico e interferito dal bilancio idro-elettrolitico e dai farmaci, prevede il dosaggio di renina e aldosterone, che possono risultare entrambi elevati, ma non raramente sono normali. La determinazione della renina su sangue prelevato dalle vene renali si è progressivamente ridotta negli ultimi anni, per ridotto valore predittivo.

FORME A GENESI IPOFISARIA

Morbo di Cushing

È una malattia rara (incidenza < 1 caso/milione/anno), nell'85% dei casi sostenuta da un adenoma ipofisario ACTH-secernente, nel 15% da adenoma surrenalico, iperplasia surrenalica bilaterale, carcinoma surrenalico e tumori ACTH-secernenti.

Clinica: segni di ipercortisolismo (*facies* lunare e pletora facciale, obesità centrale con ipotrofia degli arti, presenza di gibbo dorsale, adiposità sovra-claveare, strie *rubrae*, ecc). L'IA è presente nel 75-80% dei casi, spesso resistente.

Screening: riservato ai pazienti con IA e segni e sintomi della sindrome di Cushing, viene effettuato in prima battuta con *test* di primo livello (soppressione con desametasone 1 mg, cortisoloria 24 h e cortisolo salivare h 24); se patologici, la diagnosi va confermata da *test* di secondo livello (5).

Acromegalia

Malattia rara, con prevalenza di 40-70 casi/milione, incidenza di 3-4 casi/milione/anno, sostenuta da un adenoma ipofisario GH-secernente.

Clinica: segni di ipersecrezione di GH, con modifiche della fisionomia, ingrandimento delle parti acrali (mani e piedi), cefalea, sudorazione, sindrome del tunnel carpale, artropatia degenerativa, apnee ostruttive notturne, struma, diabete, ecc. L'IA è presente nel 20-40% dei pazienti ed è associata a ritenzione di sodio ed espansione del volume extra-cellulare.

Lo **screening** (dosaggio di IGF-1) è riservato ai pazienti ipertesi con adenoma ipofisario di riscontro occasionale o con segni/sintomi tipici di acromegalia.

FORME A GENESI IPERPARATIROIDEA

Ipercalcemia e iperparatiroidismo

La maggior parte dei pazienti con iperparatiroidismo primitivo è asintomatica; altri possono presentare sintomi correlati all'ipercalcemia, quali litiasi renale, osteoporosi, stitichezza, ulcera peptica, IA (presente nel 10-60% dei casi).

Lo **screening** (PTH e calciuria 24 h) è riservato ai pazienti con IA e ipercalcemia.

FORME A GENESI TIROIDEA

Ipertiroidismo

L'IA è sistolica, associata a tachicardia, aumento di gittata cardiaca e riduzione delle resistenze vascolari periferiche.

Lo **screening** (TSH, FT4) è riservato ai pazienti con IA e segni/sintomi di ipertiroidismo.

Ipotiroidismo

L'IA, causata dall'aumento delle resistenze vascolari periferiche e dall'aumento del volume extra-cellulare, è prevalentemente diastolica (1% delle cause di IA diastolica nella popolazione generale), associata a bradicardia e riduzione di gittata cardiaca.

Lo **screening** (TSH e FT4) è riservato ai pazienti con IA e sintomi di ipotiroidismo.

FORME A GENESI MISTA

Sindrome delle apnee ostruttive

L'OSAS è strettamente associata a IA, specie alla forma resistente. Le alterazioni endocrine coinvolte nella patogenesi dell'IA sono multiple e complesse (in particolare la stimolazione del sistema RAA e l'attivazione del tono adrenergico, oltre alle anomalie metaboliche e alla disfunzione endoteliale).

Circa il 50% dei pazienti affetti da OSAS è iperteso, mentre si stima che circa il 30-40% degli ipertesi abbia un'OSAS; la prevalenza sale al 70-90% nei pazienti con IA resistente. L'utilizzo di CPAP può determinare una riduzione della pressione media delle 24 h, della pressione diastolica e del *pattern* notturno della pressione.

Lo **screening** (polisonnografia) è riservato ai pazienti con IA e segni/sintomi di OSAS (roncopatia e apnee notturne, sonnolenza diurna, specie se con obesità centrale, età > 65 anni, ostruzione delle alte vie aeree); da considerare in tutti i casi di IA resistente.

CONCLUSIONI

1. Lo **screening** dell'IA endocrina va fatto in base al contesto clinico, soprattutto nei pazienti giovani, specie in assenza di familiarità o fattori di rischio per IA.
2. L'esecuzione di *test* di **screening** in pazienti anziani, con multiple comorbilità, può non avere risvolti clinici rilevanti. L'importanza di una diagnosi precoce viene sottolineata anche dalle recenti linee guida dell'*European Society of Cardiology* sull'IA in bambini e adolescenti (6). L'IA in giovane età, infatti, è il maggiore predittore del rischio di IA e dell'aumento del rischio CV in età adulta. Per questo motivo è auspicabile non solo una diagnosi precoce, ma anche una prevenzione precoce, che inizi già nell'ambito familiare e scolastico (6).

3. Il quadro clinico è fondamentale per scegliere chi sottoporre a *screening* e quale *test* biochimico richiedere, con il miglior rapporto costo/beneficio.
4. Identificare i pazienti con IA di origine endocrina è fondamentale, perché permette di:
 - a. curare o trattare farmacologicamente l'IA in modo ottimale, con terapie "mirate" a seconda dell'eziologia;
 - b. migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita di questi pazienti che hanno maggiore morbilità e mortalità CV, rispetto ai pazienti con IA essenziale, a parità di sesso, età e grado di IA.

BIBLIOGRAFIA

1. Young WF Jr, Calhoun DA, Jacques WM, et al. Screening for endocrine hypertension: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* [2017, 38: 103–22](#).
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* [2014, 23: 3-16](#).
3. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1915-42](#).
4. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 1889-916](#).
5. Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 1526-40](#).
6. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* [2016, 34: 1887-920](#).
7. Mazza A. Ripercussioni sulla pressione arteriosa delle endocrinopatie e dei farmaci endocrine. [Endowiki](#).