

APPROCCIO DIAGNOSTICO ALL'IPERTENSIONE A BASSA RENINA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi idro-elettrolitica; **circa il 25% dei pazienti ipertesi presenta bassi livelli di renina**, il più delle volte come espressione di un sovraccarico idrico o di sodio, mentre una certa percentuale di casi è attribuibile a condizioni ereditarie o acquisite.

Il concetto di "bassa renina" si basa su una **definizione arbitraria**, che andrebbe valutata in relazione ai valori di riferimento della popolazione in oggetto e al metodo di misurazione: in generale possono essere considerati "bassi" valori di attività reninica plasmatica (PRA) < 0.65 ng/mL/h o di renina diretta (DRC) < 15 mU/L. Fondamentale, nell'approccio diagnostico a un'ipertensione a bassa renina, è la valutazione dei livelli plasmatici di aldosterone e potassio.

È stata recentemente pubblicata una revisione (1) che prende in analisi le possibili diagnosi differenziali dell'ipertensione a bassa renina.

IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO

L'iperaldosteronismo primitivo (IP) rappresenta la **forma più frequente** di ipertensione endocrina (colpisce circa il 6% della popolazione ipertesa e fino al 20% in coorti selezionate), con un profilo biochimico che prevede renina soppressa, aldosterone normale o elevato e ipokaliemia (presente nel 9-37% dei casi) (2). È in grado di determinare, indipendentemente dai valori pressori, un significativo **incremento del rischio cardio- e cerebrovascolare**; fra i pazienti affetti si è osservata inoltre un'aumentata prevalenza di sindrome metabolica e diabete mellito rispetto ai pazienti con ipertensione essenziale (3,4).

Le linee guida dell'*Endocrine Society* raccomandano di sottoporre al **test di screening** tutti i pazienti ad alto rischio, utilizzando il rapporto aldosterone/renina (ARR). Il *cut-off* più comunemente utilizzato per definire la positività del test di *screening* è ARR > 30 (aldosterone in ng/dL e PRA in ng/mL/h) (2). Alternativamente, è stato proposto l'utilizzo di un *cut-off* di aldosterone-renina attiva pari a 3.7, ottenuto convertendo la PRA (ng/mL/h) in DRC (mU/L) con un fattore di correzione di 8.2, ma tale modalità presenta dei limiti, specie in caso di PRA molto bassa (< 1 ng/mL/h). Data la scarsa specificità del test, è necessario effettuare un **test di conferma** mediante uno tra:

- soppressione con fludrocortisone,
- carico salino endovenoso,
- carico salino orale,
- soppressione con captopril.

Una volta confermata la diagnosi di IP, la tappa successiva prevede la **differenziazione nei sottotipi** uni- e bilaterale, mediante TC e cateterismo delle vene surrenaliche, per definire l'approccio terapeutico più indicato (chirurgico e/o farmacologico).

Iperaldosteronismo primitivo sporadico

Oltre il 90% degli IP è sostenuto da adenomi secernenti aldosterone (APA) o da iperplasia surrenalica bilaterale (BAH). In circa il 60% degli APA sono state identificate mutazioni somatiche a carico di 4 geni (*KCNJ5*, *ATP1A1*, *ATP2B3*, *CACNA1D*) coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi di membrana o nell'equilibrio elettrico intracellulare, determinanti in ultima analisi ipersecrezione autonoma di aldosterone. Nel 3% degli APA sporadici è invece stata identificata una mutazione di *CTNNB1*, che determina aumentata proliferazione cellulare e crescita del tumore tramite attivazione sregolata della via Wnt/ β -catenina.

Recenti acquisizioni (5) hanno radicalmente cambiato la classica suddivisione della corticale surrenalica in zone, chiarendo almeno in parte la base molecolare della secrezione autonoma di aldosterone. Infatti, grazie allo sviluppo di anticorpi diretti verso l'11 β -idrossilasi (CYP11B1) e l'aldosterone-sintasi (CYP11B2) sono stati identificati, sia in surreni normali che in prossimità di APA, *cluster* di cellule producenti aldosterone (APCC), positivi per CYP11B2 e negativi per CYP11B1, il cui numero aumenta con l'età (6). L'analisi di APCC in surreni normali di pazienti normotesi ha rivelato la presenza di mutazioni somatiche a carico degli stessi geni individuati negli APA, fatta eccezione per *KCNJ5*.



Francesca Brignardello (francesca.brignardello@gmail.com) & Giuseppe Reimondo (giuseppe.reimondo@unito.it)

SCDU Medicina Interna I, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), Università di Torino

Iperaldosteronismo primitivo familiare

L'1-6% degli IP insorge nel contesto di condizioni ereditarie. Si distinguono 4 differenti forme di IP familiare (FH), oltre alla sindrome PASNA (iperaldosteronismo primitivo, convulsioni, anomalie neurologiche).

- **FH-I** (noto anche come GRA, *glucocorticoid remediable aldosteronism*): determinato dalla ricombinazione genetica fra CYP11B1 e CYP11B2, che porta all'espressione nella corticale surrenalica di un enzima chimerico, in grado di sintetizzare aldosterone sotto stimolo dell'ACTH. La malattia è frequentemente a esordio precoce, con elevato rischio di eventi cerebro-vascolari in età giovanile. La trasmissione è autosomica dominante e la terapia si basa sull'utilizzo di desametasone.
- **FH-II**: dovuto a mutazioni germinali a carico di *CLCN2*, che codifica per il canale ClC2 per il cloro, espresso nella zona glomerulare del surrene; la mutazione facilita la depolarizzazione di membrana, con aumentata espressione di CYP11B2. La trasmissione è autosomica dominante a penetranza incompleta e la terapia si basa sull'utilizzo di antagonisti dei mineral-corticoidi.
- **FH-III**: dovuto a mutazioni germinali a carico di *KCNJ5*, che codifica per il canale del potassio GIRK4. Determina una forma di IP particolarmente grave, a esordio precoce, associata a ipokaliemia e sintomi simil-diabete insipido. La trasmissione è autosomica dominante e può rendersi necessaria la surrenectomia bilaterale per ottenere il controllo pressorio.
- **FH-IV**: dovuto a mutazioni germinali a carico di *CACNA1H*, che codifica per il canale del calcio di tipo T. È molto rara e i pazienti sono clinicamente e biochimicamente indistinguibili da quelli affetti da forme sporadiche. La trasmissione è autosomica dominante a penetranza incompleta e si tratta con antagonisti dei mineralcorticoidi.

Sono da considerarsi affetti da una forma familiare anche quei pazienti che non rientrano in nessuna di queste forme ma hanno almeno due familiari di primo grado con IP.

Iperaldosteronismo primitivo subclinico

Recenti studi clinici hanno fatto riemergere l'ipotesi di una secrezione di aldosterone indipendente da renina in pazienti normotesi, che sembra aumentare con l'età e con lo sviluppo di APCC. È stata osservata una perdita progressiva della capacità di soppressione dell'aldosterone in risposta a elevati livelli di sodio, con conseguente aumento dell'ARR. Un recente studio (7) ha dimostrato che pazienti normotesi con attività reninica soppressa (indipendentemente dai valori di aldosterone) presentano aumentato rischio di sviluppare ipertensione, e fra i pazienti con alti livelli di aldosterone, solo quelli con renina soppressa hanno aumentato rischio di sviluppare ipertensione. Questi studi, identificando pazienti normotesi con aumentata secrezione di aldosterone renina-indipendente, suggeriscono un *continuum* patogenetico fra l'ipertensione essenziale a bassa renina e l'IP.

SINDROME DI LIDDLE

È una malattia a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da ipertensione a esordio precoce, soppressione dell'attività reninica plasmatica e bassi livelli di aldosterone, ipokaliemia e alcalosi metabolica. È determinata da mutazioni germinali a carico di *SCNN1A*, *SCNN1B*, *SCNN1G*, che codificano per le subunità α , β , γ del canale epiteliale del sodio (ENaC), sensibile all'aldosterone e all'ADH. La maggior parte delle mutazioni note determina aumentata espressione di ENaC a livello del nefrone distale, con conseguente incrementato riassorbimento di sodio, oppure può determinare un aumento della corrente di sodio attraverso il canale. Poiché in questa condizione il riassorbimento di sodio è indipendente dall'attività mineral-corticoidi, non sono efficaci gli antagonisti recettoriali; il trattamento si basa sull'utilizzo di farmaci che bloccano l'ENaC, come amiloride e triamterene, associati a dieta iposodica.

ECCESSO APPARENTE DI MINERALCORTICOIDI (AME)

È una patologia a trasmissione autosomica recessiva, potenzialmente fatale, che si presenta come ipertensione a bassa renina. È dovuta a mutazioni germinali, che provocano un *deficit* dell'enzima HSD11B2 (deputato alla conversione del cortisolo in cortisone), con conseguente attivazione del recettore per i mineral-corticoidi da parte del cortisolo. I pazienti affetti presentano basso peso alla nascita, ipertensione di grado severo, poliuria e polidipsia, ipokaliemia, bassa attività reninica plasmatica e bassi livelli di aldosterone. La terapia si basa sull'utilizzo di antagonisti recettoriali dei mineral-corticoidi e desametasone, che riduce la produzione di

cortisolo ACTH-mediata.

IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA

Rientrano in questa definizione una serie di disturbi a trasmissione autosomica recessiva, che determinano *deficit* di enzimi coinvolti nella steroidogenesi. Il più frequente è il difetto di **21-idrossilasi** (> 95%), seguito da quello di 11- β -idrossilasi e dalla forma ancora più rara di 17- α -idrossilasi.

Il deficit di **11- β -idrossilasi** compromette la conversione dell'11-deossicortisolo in cortisolo, con conseguente aumento dell'ACTH e aumentata produzione di deossicorticosterone (DOC, che agisce come mineral-corticoide), 11-deossicortisolo e androgeni. Il fenotipo biochimico prevede: renina soppressa, bassi livelli di aldosterone e ipokaliemia. Si tratta con glucocorticoidi, eventualmente associati ad antagonisti recettoriali dei mineral-corticoidi se vi è ipertensione non controllata.

La rara forma di iperplasia surrenalica congenita da *deficit* di **17- α -idrossilasi** si caratterizza per *deficit* di cortisolo e steroidi sessuali (con conseguente pseudo-ermafroditismo nei maschi e infantilismo sessuale nelle femmine) ed eccesso di DOC.

SINDROME DA RESISTENZA AI GLUCOCORTICOIDI

Deriva da mutazioni puntiformi o delezioni a carico del gene *NR3C1*, che codifica per il recettore dei glucocorticoidi. Di conseguenza, si verifica un aumento dei livelli di ACTH ed eccessiva produzione di cortisolo, steroidi sessuali e altri steroidi surrenalici che esercitano effetto mineral-corticoide, con sviluppo di ipertensione a bassa renina, ipokaliemia e alcalosi metabolica e:

- pubertà precoce nei maschi;
- acne, irsutismo, perdita di capelli nelle femmine.

La terapia sfrutta la capacità del desametasone di attivare il recettore mutato e sopprimere la produzione di ACTH.

MUTAZIONE ATTIVANTE IL RECETTORE DEI MINERALCORTICOIDI

Si tratta di una condizione autosomica dominante molto rara, che determina attivazione costitutiva del recettore dei mineral-corticoidi, con conseguente ipertensione a bassa renina, basso aldosterone, ipokaliemia. Il recettore mutato può essere anche attivato dal progesterone (il disturbo è esacerbato in gravidanza), dal cortisone e dall'11-deidrocorticosterone e, sorprendentemente, anche dallo spironolattone. La terapia è effettuata preferenzialmente con amiloride.

PSUEDOIPOALDOSTERONISMO TIPO 2 (SINDROME DI GORDON)

È una patologia ereditaria rara, a trasmissione autosomica dominante o recessiva, dovuta a mutazioni a carico di geni coinvolti nel riassorbimento di sodio. Si caratterizza per aumentata espressione del canale del sodio nel nefrone distale e ridotta espressione del canale apicale del potassio ATP-dipendente (ROMK), con conseguente iperkaliemia, bassa PRA, aldosterone normale o elevato, ipercloremia, acidosi metabolica e in alcuni casi ipercalciuria. La terapia si basa sull'utilizzo di diuretici tiazidici, che inibiscono il canale del sodio iperespresso.

IPERTENSIONE ESSENZIALE A BASSA RENINA

La causa più frequente è un elevato **introito di sodio** con la dieta o l'**assunzione di farmaci** che interferiscono con il sistema RAAS:

- β -bloccanti e α 2-agonisti ad azione centrale ne riducono l'attivazione;
- FANS e anti-COX-2 inibiscono la produzione di renina e riducono l'escrezione di sodio;
- l'eparina non frazionata ha un importante effetto inibitorio sulla sintesi di aldosterone.

La riduzione del numero di nefroni, dovuta a nefropatia diabetica, invecchiamento, glomerulo-nefriti croniche, può portare a uno stato di bassa renina e bassi livelli di aldosterone.

Sono stati ipotizzati vari **meccanismi** in grado di determinare lo sviluppo di ipertensione essenziale a bassa renina, fra cui:

- ipersecrezione di aldosterone ACTH-mediata, indotta dallo stress;
- polimorfismi a singolo nucleotide determinanti aumentato riassorbimento di sodio;

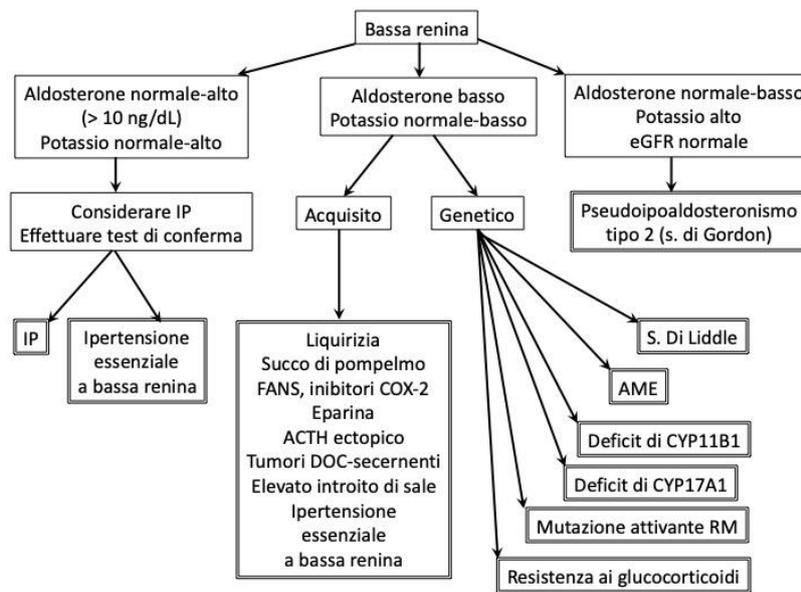
- alterazioni della 11- β -idrossisteroide-deidrogenasi (la cui funzionalità sembrerebbe ridursi progressivamente con l'invecchiamento).

Forme monogeniche di ipertensione a bassa renina				
Sindrome	Trasmissione	Geni coinvolti (cromosomi)	Proteine	Terapia
FH I	AD	Ibrido <i>CYP11B1/CYP11B2</i> (8q24.3)	11 β -idrossilasi/aldosterone sintasi	Desametasone
FH II	AD, penetranza incompleta	<i>CLCN2</i> (3q27.1)	Canale del cloro voltaggio-dipendente tipo 2	Anti-mineralcorticoidi
FH III	AD	<i>KCNJ5</i> (11q24.3)	GIRK4	Anti-mineralcorticoidi, bisurrenectomia
FH IV	AD, penetranza incompleta	<i>CACNA1H</i> (16p13.3)	Subunità α 1H del canale del calcio voltaggio-dipendente	Anti-mineralcorticoidi
S. PASNA	?	<i>CACNA1D</i> (3p21.3)	Subunità α 1D del canale del calcio voltaggio-dipendente	Anti-mineralcorticoidi, CCB
S. di Liddle	AD	<i>SCNN1A</i> (12p13.3) <i>SCNN1B</i> (16p12.2) <i>SCNN1G</i> (16p12.2)	Subunità α , β , γ di ENaC	Amiloride, triamterene
S. AME	AR	<i>HSD11B2</i> (16q22.1)	11 β OH-steroido-deidrogenasi2	Desametasone, anti-mineralcorticoidi
Deficit CYP11B1	AR	<i>CYP11B1</i> (8q24.3)	11 β -idrossilasi	Idrocortisone (bambini), desametasone
Deficit CYP17	AR	<i>CYP17A1</i> (10q24.3)	17 α -idrossilasi	Idrocortisone (bambini), desametasone
Resistenza ai glucocorticoidi	AR	<i>NR3C1</i> (5q31.3)	Recettore dei glucocorticoidi	Desametasone
Mutazione attivante RM	AD	<i>NR3C2</i> (4q31.2)	Recettore dei mineralcorticoidi	Amiloride, triamterene
S. di Gordon	AD o AR	<i>WNK1</i> (12p12.3) <i>WNK4</i> (17q21.2) <i>CUL3</i> (2q36.2) <i>KHL3</i> (5q31.2)	Chinasi WNK1 e WNK4	Diuretici tiazidici

AD = autosomica dominante; AR = autosomica recessiva; CCB = calcio-antagonisti; ENaC = canale epiteliale del sodio; FH = iperaldosteronismo familiare; NCC = co-trasportatore sodio-cloro; RM = recettore dei mineralcorticoidi

CONCLUSIONI

Fino al 30% dei pazienti ipertesi presenta una forma a bassa renina e le cause più comuni sono l'ipertensione essenziale a bassa renina e l'iperaldosteronismo primitivo. È essenziale un'accurata diagnosi differenziale, basata sulla storia familiare e sulla valutazione dei livelli di aldosterone e potassio, per consentire l'avvio della strategia terapeutica più adeguata. Le più recenti acquisizioni scientifiche riguardanti il substrato genetico dell'ipertensione a bassa renina suggeriscono che vi sia un *continuum* patogenetico fra l'ipertensione essenziale a bassa renina e le diverse forme secondarie o ereditarie, il che implica importanti risvolti a livello diagnostico e terapeutico.



Diagnosi differenziale dell'ipertensione a bassa renina

AME = eccesso apparente di mineralcorticoidi; DOC = desossicorticosterone; eGFR = filtrato glomerulare; IP = iperaldosteronismo primitivo; RM = recettore dei mineralcorticoidi

COMMENTO

Il presente articolo offre spunti importanti per l'ottimizzazione della gestione diagnostico-terapeutica del paziente con ipertensione a bassa renina. Particolare attenzione è posta nei confronti delle novità in ambito genetico e molecolare, che spiegano almeno in parte le modificazioni subite dalla corticale surrenalica con l'invecchiamento. Gli autori descrivono le caratteristiche che dovrebbero porre il sospetto clinico di specifiche sindromi, orientando il medico nello *screening* dell'ipertensione secondaria. L'identificazione precoce dei pazienti è fondamentale per ridurre il rischio cardio- e cerebro-vascolare, che colpisce determinati sottogruppi fin dall'età giovanile e dovrebbe essere guidato dagli algoritmi proposti, basati sulla valutazione iniziale dei livelli di renina, aldosterone e potassio e successivamente sull'esecuzione di test di conferma ed eventuali test genetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Monticone S, Losano I, Tetti M, et al. Diagnostic approach to low-renin hypertension. Clin Endocrinol [2018](#), [89](#): 385-96.
2. 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.
3. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol [2018](#), [6](#): 41-50.
4. Mulatero P, S Monticone, Bertello C, et al. Long-Term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab [2013](#), [98](#): 4826-33.
5. Nishimoto K, Seki T, Hayashi Y, et al. Human adrenocortical remodeling leading to aldosterone-producing cell cluster generation. Int J Endocrinol [2016](#), [2016](#): 7834356.
6. Nanba K, Vaidya A, Williams GH, et al. Age-related autonomous aldosteronism. Circulation [2017](#), [136](#): 347-55.
7. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, et al. The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident hypertension: a cohort study. Ann Int Med [2017](#), [167](#): 630-41.
8. Autori vari. Diagnostica biochimica e ormonale per il corticosurrene. [Endowiki](#).
9. Argese N. Pseudoiperaldosteronismi. [Endowiki](#).