

IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO: COME DEFINIRE I SOTTOTIPI?

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

INTRODUZIONE

L'iperaldosteronismo primitivo (IAP) rappresenta attualmente la causa più comune di ipertensione arteriosa secondaria. La prevalenza è del 4-6% negli ipertesi, ma raggiunge il 20% nei soggetti con ipertensione resistente.

Clinicamente l'IAP si presenta con **ipertensione moderata/severa**, raramente maligna, mentre l'**ipopotassiemia**, in passato considerata elemento patognomonico, è presente solo nel 20% dei casi. Tale condizione è rilevante non solo per la sua diffusione, ma soprattutto perché i pazienti affetti presentano un rischio aumentato di danno d'organo a livello cardiaco e renale e di eventi cardio- e cerebro-vascolari rispetto ai soggetti con ipertensione essenziale, a parità di livelli pressori, sesso ed età (1). Inoltre, i pazienti con IAP presentano un'aumentata prevalenza di sindrome metabolica, diabete, osteoporosi e depressione, con impatto negativo sulla qualità di vita (2). **Le complicanze associate** sono legate non solo ai livelli pressori, ma anche agli effetti tossici, pro-infiammatori e pro-fibrotici dell'aldosterone sull'apparato cardio-vascolare e alcune comorbilità possono essere accentuate da un'eventuale co-secrezione di cortisolo (3).

A differenza dell'ipertensione arteriosa essenziale, quella causata dall'IAP, se diagnosticata precocemente e con accuratezza, è una forma potenzialmente **curabile con la chirurgia o trattabile con farmaci anti-mineralcorticoidi** (MRA) che antagonizzano l'azione dell'aldosterone a livello recettoriale.

L'**iter diagnostico** dell'IAP prevede **3 fasi**: 1) *screening*; 2) test di conferma; 3) diagnosi del sottotipo.

La diagnosi del sottotipo consente la distinzione tra secrezione uni- e bilaterale di aldosterone, fondamentale per la corretta gestione terapeutica; è indicata quando viene presa in considerazione la risoluzione chirurgica della malattia, in quanto permette di selezionare i pazienti che possono beneficiarne (surrenectomia se IAP unilaterale), e quelli da trattare con la terapia medica (MRA se IAP bilaterale). L'opzione chirurgica, quando indicata, offre maggiore probabilità di completa remissione clinica e biochimica.

CLASSIFICAZIONE - QUADRI CLINICI E FORME FAMILIARI

La diagnosi differenziale tra le diverse forme di IAP spesso è complessa, perché tale patologia comprende un ampio spettro di condizioni cliniche. La **maggior parte** dei pazienti con IAP ha una **forma sporadica**, che può essere determinata da iperplasia surrenalica bilaterale idiopatica (BAH), da adenoma produttore aldosterone (APA), da iperplasia surrenalica unilaterale e, raramente, da un carcinoma secernente aldosterone. Le **forme familiari di IAP**, meglio definite negli ultimi anni, raggiungono il **6% dei casi**. A ogni tipo di IAP corrisponde un determinato trattamento, medico o chirurgico (4) (tabella).

Tipo di iperaldosteronismo primitivo		Frequenza	Terapia
Iperplasia surrenalica bilaterale (BAH)		60-70%	MRA
Adenoma surrenalico (APA o morbo di Conn)		30-40%	Surrenectomia
Iperplasia surrenalica primaria unilaterale		2%	Surrenectomia
Carcinoma surrenalico		< 1%	Surrenectomia
Forme familiari (FH)	FH tipo 1 o GRA (<i>CYP 11B1/11B2</i> ibrido)	< 1%	Desametasone
	FH tipo 2 (mutazione <i>CLCN2</i>)	≈ 6%	MRA/Surrenectomia
	FH tipo 3 (mutazione <i>KCNJ5</i>)	< 1%	MRA/Surrenectomia bilaterale
	FH tipo 4 (mutazione <i>CACNA1H</i>)	< 0.1%	MRA
	PASNA (mutazione <i>CACNA1D</i>)	< 0.1%	MRA, CCB
Secrezione ectopica di aldosterone		< 0.1%	Intervento

CCB = calcio-antagonisti; GRA: *Glucocorticoid Remediable Aldosteronism*; MRA = antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi; PASNA = *Primary Aldosteronism with Seizures and Neurologic Abnormalities*



Il quadro clinico dell'IAP può orientare nella diagnostica differenziale, ma nella maggior parte dei casi non è dirimente.

Generalmente l'APA si manifesta attorno ai 30-50 anni; i livelli di aldosterone sono più alti (> 250-300 pg/mL) e il rapporto aldosterone/renina (ARR) è più elevato, pertanto l'ipertensione può essere più severa e l'ipopotassiemia, quando presente, può essere più grave. Morfologicamente gli adenomi sono di piccole dimensioni (generalmente < 2 cm) e studi recenti hanno evidenziato che il 50% degli APA presenta mutazioni somatiche (geni *KCNJ5*, *CACNA1D*, geni codificanti per ATPasi), con possibili correlazioni cliniche in fase di studio.

La BAH è il sottotipo più comune di IAP (60-70% dei casi); generalmente insorge in età più avanzata rispetto all'adenoma e l'ipertensione può essere più lieve, come pure l'ipopotassiemia, che spesso è assente. Morfologicamente si caratterizza per l'aspetto iperplastico diffuso o micro-macronodulare bilaterale delle zone glomerulari.

Recentemente la netta distinzione tra aldosteronoma unilaterale e iperplasia bilaterale è stata messa in discussione dalla dimostrazione della presenza di zone di iperplasia della glomerulosa e di APCC (*aldosterone-producing cell clusters*) adiacenti all'aldosteronoma dominante. Gli APCC sono raggruppamenti focali di cellule adreno-corticali localizzati soprattutto a livello sotto-capsulare, con immuno-istochimica fortemente positiva per CYP11B2 (aldosterone-sintetasi) e negativa per CYP11B1 (11 β -idrossilasi). Sono di comune riscontro anche nel surrene normale e la loro prevalenza aumenta con l'età, soprattutto dopo i 60 anni. Il riscontro a livello degli APCC di mutazioni somatiche, talvolta riscontrate anche negli APA (in particolare mutazioni di *CACNA1D* e *ATP1A1*), ha sollevato il dubbio/la possibilità che gli APCC possano essere responsabili di una produzione di aldosterone relativamente autonoma ed essere quindi possibili precursori degli APA (5). Attualmente il loro significato clinico non è chiaro, ma la loro presenza potrebbe concorrere al minor beneficio della surrenectomia per APA, quando effettuata in età più avanzata.

Il carcinoma secernente aldosterone è molto raro. Generalmente la lesione surrenalica presenta dimensioni maggiori rispetto all'adenoma (> 4 cm), spesso secerne anche altri ormoni surrenalici (soprattutto androgeni) e può dare origine a quadri clinici più complessi.

Infine, vi sono le forme di **IAP familiare (FH)**, generalmente associate ad iperplasia surrenalica bilaterale, da **sospettare** nei seguenti casi (8):

- ipertensione arteriosa in giovane età (< 20 anni);
- familiarità per IAP;
- familiarità per *ictus* in giovane età (< 40 anni).

Il numero delle forme di FH è destinato a crescere grazie alla diffusione crescente delle nuove tecniche di indagine genetica (*Next generation Sequencing*) (6).

- **FH tipo I o GRA** (*Glucocorticoid Remediable Aldosteronism*): prima forma descritta, causata da un difetto genetico a trasmissione autosomica dominante, ad espressione variabile. La mutazione genetica determina la formazione di un gene chimerico CYP11B1/CYP11B2, con conseguente sintesi surrenalica di aldosterone nella zona fasciolata, sotto il controllo dell'ACTH anziché dell'angiotensina II. L'ipertensione insorge precocemente e può essere lieve o severa, spesso senza ipopotassiemia, seppur con grande variabilità intra-familiare. A livello radiologico si presenta con un quadro di iperplasia surrenalica bilaterale. L'ARR è patologico, ma generalmente non così elevato come quello che si riscontra negli APA. In base ai dati forniti dal registro internazionale dei pazienti con GRA, il 18% presenta complicanze cerebro-vascolari, prevalentemente *ictus* emorragico per rottura di aneurismi intra-cranici (12). Caratteristica è la rapida risposta alla terapia con dosi fisiologiche di glucocorticoidi (in particolare desametasone), volte a sopprimere la secrezione di ACTH. La diagnosi attualmente viene posta con il test genetico, mentre in passato si basava sul test di soppressione dell'aldosterone con il desametasone e sul dosaggio di prodotti di ossidazione del cortisolo in posizione C-18 (18-idrossicortisolo e 18-oxocortisolo).
- **FH tipo II**: forma di FH più frequente, causata da mutazioni germinali nel gene *CLCN2*, che codifica per il canale del cloro ClC-2 espresso nella zona glomerulosa del surrene. Generalmente le forme di IAP associate a questa mutazione appaiono bilaterali e responsive alla terapia medica con MRA, ma sono state descritte anche forme associate ad adenoma, suscettibili di terapia chirurgica. Clinicamente, non ci sono peculiarità o rischi aggiuntivi oltre a quelli noti per IAP (13).

- **FH tipo III:** causata da mutazioni germinali nel gene *KCNJ5*, che codifica per il canale del potassio GIRK4. Questa forma di IAP è stata descritta in bambini con quadri clinici estremamente severi, refrattari alla terapia medica e tali da richiedere la surrenectomia bilaterale. Anche in questo caso la presentazione clinica è eterogenea, l'età della diagnosi può essere differente (alcune diagnosi sono state poste anche in età adulta) e, in alcuni casi, è possibile controllare l'ipertensione e l'ipopotassiemia con MRA.
- **FH tipo IV:** causata da mutazioni germinali nel gene *CACNA1H*, che codifica per i canali del calcio voltaggio-dipendenti (subunità alfa1H). Il quadro biochimico è indistinguibile dalla forma sporadica e alla TC i surreni possono essere normali o con minime alterazioni. Dal punto di vista clinico, oltre all'insorgenza di ipertensione in età pediatrica, sono descritti casi con associato lieve ritardo mentale e di sviluppo. Rispondono bene alla terapia con MRA.
- **Sindrome PASNA** (*Primary Aldosteronism with Seizures and Neurologic Abnormalities*): causata da mutazioni germinali nel gene *CACNA1D*, che codifica per i canali del calcio voltaggio-dipendenti (subunità alfa1D). In questo caso, l'IAP è associato a convulsioni e anomalie neurologiche. Le severe complicanze neurologiche non permettono la riproduzione, per cui non si traduce in una forma familiare. Alla TC i surreni appaiono normali e l'ipertensione è responsiva ai calcio-antagonisti oltre che ai farmaci MRA.

Da ricordare, inoltre, che rare forme di IAP (APA o BAH) sono state descritte in associazione a **mutazioni del gene MEN-1** e alla sindrome di Cushing da iperplasia macro-nodulare associata a mutazione di **ARMCS**.

Estremamente rare, infine, sono le **forme di IAP associate a secrezione ectopica di aldosterone** da parte di un adenoma o un carcinoma (es. neoplasie in sede ovarica o renale).

Co-secrezione di cortisolo

Clinicamente è **importante valutare** la presenza di co-secrezione di cortisolo da parte di un APA (4-20% dei casi), più frequentemente associata ad adenomi di maggiori dimensioni (> 1.5-2 cm). Pertanto, prima di procedere ad eventuale cateterismo surrenalico, negli adenomi > 1.5 cm può essere utile eseguire il *test* di Nugent come *screening* dell'ipercortisolismo. Le conseguenze della co-secrezione, infatti, si riflettono sull'interpretazione dei risultati del cateterismo, sulla gestione post-chirurgica (rischio di iposurrenalismo post-operatorio se non viene fornita adeguata copertura steroidea) e sulle scelte terapeutiche per le complicanze d'organo associate.

BIBLIOGRAFIA

1. 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](#).
2. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* [2009, 151: 329-37](#).
3. Umakoshi H, Ogasawara T, Takeda Y, et al. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol* [2018, 88: 645-51](#).
4. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 1366-71](#).
5. Buffolo F, Monticone S, Williams TA, et al. Subtype diagnosis of primary aldosteronism: is adrenal vein sampling always necessary? *Int J Mol Sci* [2017, 18: 848](#).
6. Puglisi S, Pia A. Cateterismo selettivo delle vene surrenaliche. [Endowiki](#).
7. Monticone S, Viola A, Rosato D, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 296-303](#).
8. Puglisi S, Pia A. Iperaldosteronismi primari. [Endowiki](#).