

NEOPLASIE E IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Premesse

L'iperaldosteronismo primario (PA) è la principale causa di ipertensione arteriosa secondaria (prevalenza di circa il 10% tra i pazienti ipertesi e del 20% tra gli ipertesi resistenti). È associato a tasso di comorbidità e rischio cerebro-cardiovascolare aumentati rispetto ai pazienti con ipertensione essenziale.

Alcune sue comorbidità, come diabete e obesità, sono noti fattori indipendenti di rischio per neoplasie.

Studi recenti *in vitro* e su modelli animali suggeriscono che elevati livelli di aldosterone possano causare *stress* ossidativo, con conseguente danno al DNA, indipendentemente dai valori pressori.

I dati in letteratura sono contrastanti sul possibile effetto cancerogeno dovuto a iperattivazione del sistema renina-angiotensina. Dati recenti mostrano una possibile influenza dell'aldosterone sullo sviluppo neoplastico nel carcinoma a cellule renali, mediante l'iperattivazione del proto-oncogene *K-RAS*.

Lo studio

Lang K e coll hanno valutato **retrospettivamente** la prevalenza di neoplasie in una coorte di pazienti affetti da PA, confrontandoli con un gruppo di soggetti affetti da ipertensione arteriosa essenziale (EH).

Sono stati reclutati **335 pazienti con PA**, con diagnosi effettuata secondo i criteri suggeriti dalle Linee Guida 2008 dell'*Endocrine Society*. I pazienti, afferenti al *German Conn's Registry Study*, erano stati reclutati nello studio tedesco prospettico multicentrico *MEPHISTO (Multicenter Evaluation of Primary Hyperaldosteronism Diagnostic Testing, Subdifferentiation, Therapy, Outcome and Genetics)*, iniziato nel 2008 e completato a settembre 2011.

Caratteristiche dei pazienti: età media 57 anni (*range* 47-65), 198 uomini, media dei valori pressori 133/83 mmHg, BMI medio 28.1 kg/m² (39.5% in sovrappeso, 37.5% obesi), 15% fumatori attivi, 24% con diagnosi di diabete mellito.

Il gruppo di **controllo** era costituito da **335 pazienti con EH** già arruolati nello studio tedesco *SHIP (Study of Health in Pomerania)*.

In 32 pazienti con PA è stata diagnosticata una neoplasia maligna e in 4 più di una (totale 39 vs 20 in EH), all'età media di 56 anni (*range* 44-66). Il 7.7% (n = 3) delle neoplasie maligne era rappresentato da carcinomi tiroidei, insorti a un'età media di 44 anni. I pazienti che avevano sviluppato neoplasie maligne erano più spesso obesi (48% vs 35%, p = 0.16) e diabetici (33% vs 23%, p = 0.22), anche se la differenza non era statisticamente significativa. Nei pazienti con PA, al contrario di quelli con EH, si è osservata una **correlazione tra tumori maligni e livelli elevati di aldosterone alla diagnosi** (p = 0.009), correlazione presente anche con le basse concentrazioni di renina e anche suddividendo in terzili i livelli di aldosterone alla diagnosi (p = 0.03).

In assenza di differenze significative tra i pazienti con PA ed EH relativamente ai fattori predisponenti come BMI e fumo, **la prevalenza di tumori è risultata tendenzialmente maggiore nei pazienti con PA** (9.6% vs 6%, p = 0.08). Gli autori sostengono che tale risultato potrebbe non aver raggiunto la significatività statistica per la dimensione troppo piccola del campione di soggetti esaminati o per una possibile maggiore prevalenza esclusivamente di alcuni tipi di neoplasie. **Il rischio relativo di tumore maligno nei pazienti con PA** rispetto a quelli con EH è risultato **1.60 (IC 95% 0.93-2.74)**.

Particolare attenzione è stata posta al **carcinoma a cellule renali**: tale diagnosi è stata posta in 5 pazienti (4 M) con PA (13% dei tumori maligni) e in nessuno dei controlli EH. Nessuno si presentava con metastasi, l'età media alla diagnosi era 61 anni (*range* 39-67.5), 2 hanno avuto una diagnosi concomitante di altri tumori maligni, 4 presentavano una pregressa diagnosi di cisti renali e 4 avevano una forma di PA unilaterale con ipokaliemia alla diagnosi. La presenza di cisti renali acquisite è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di carcinoma renale e diversi studi riportano una maggiore frequenza di cisti renali nei pazienti con PA (in particolare con ipokaliemia e adenoma secernente aldosterone) rispetto a quelli con EH o normotesi. In questi 5 soggetti i livelli di aldosterone alla diagnosi erano più elevati rispetto agli altri sottogruppi. I tumori renali diagnosticati sono stati tutti sottoposti a exeresi chirurgica: all'esame istologico tre sono risultati a cellule chiare, uno papillare e uno a cellule cromofobe.



Conclusioni e commenti

L'incidenza di neoplasie maligne è risultata più elevata nei pazienti con PA, correlata in modo significativo ai livelli basali di aldosterone. Il dato di incidenza non è statisticamente significativo ma può avere una rilevanza clinica, che deve essere confermata da altri studi, visto il basso numero di eventi. Nel lavoro non viene citata la familiarità fra i fattori di rischio per neoplasia, se non per i casi di tumore renale per i quali non è stata segnalata un'associazione.

Un interessante **suggerimento** clinico che deriva dal lavoro è di **effettuare uno screening ecografico per le cisti renali nei pazienti con PA, per identificare quelli a maggior rischio di sviluppare un carcinoma.**

Bibliografia

1. Queisser N, Amman K, Hey V, et al. Blood pressure has only minor influence on aldosterone-induced oxidative stress and DNA damage in vivo. *Free Radic Biol Med* [2013, 54: 17-25](#).
2. King S, Bray S, Galbraith S, et al. Evidence for aldosterone-dependent growth of renal cell carcinoma. *Int J Exp Pathol* [2014, 95: 244-50](#).
3. Novello M, Catena C, Nadalini E, et al. Renal cyst and hypokaliemia in primary aldosteronism: results of long-term follow-up after treatment. *J Hypertens* [2007, 25: 1443-50](#).
4. Lang K, Weber K, Quinkler M, et al. Prevalence of malignancies in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 1656-63](#).