

IPERTENSIONE ARTERIOSA SECONDARIA: TEST DI SCREENING

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio per patologie cardiovascolari che, attualmente, sono la più frequente causa di morte nei paesi occidentali. Per ridurre la morbilità e la mortalità legate all'ipertensione è fondamentale un adeguato trattamento, che non può prescindere da un preciso inquadramento diagnostico.

Nella maggior parte dei casi l'ipertensione è "essenziale", ossia non vi è una causa identificabile, ma nel 15% dei casi circa è possibile riconoscere una causa ben precisa. L'ipertensione secondaria si associa, a parità di sesso ed età, ad una morbilità e mortalità cardiovascolare superiore a quella dei pazienti con ipertensione essenziale, ma, se adeguatamente diagnosticata, è potenzialmente guaribile o trattabile con farmaci mirati. La risposta al trattamento specifico (risoluzione o miglioramento dell'ipertensione) dipende dalla presenza o meno di familiarità per ipertensione, dal grado e soprattutto dalla durata dell'ipertensione. Solo la diagnosi ed il trattamento precoce possono prevenire/ridurre i danni cardiovascolari e migliorare la prognosi di questi pazienti. Le forme di ipertensione secondaria sono attualmente in costante aumento, grazie a una maggior comprensione dei meccanismi eziopatogenetici dell'ipertensione ed alla maggior diffusione dei test di screening per la diagnosi. Naturalmente non è praticabile uno screening sistematico dell'ipertensione secondaria in tutti gli ipertesi, ma è necessario, in base al grado di sospetto clinico, richiedere i test più opportuni, con il miglior rapporto costo/beneficio.

Le principali forme di ipertensione secondaria sono quelle a genesi renale ed endocrina, oltre alle forme causate da sostanze esogene (Tabella 1).

Tabella 1. Principali cause di ipertensione secondaria

Da sostanze esogene	Farmaci: contraccettivi orali, steroidi, FANS, cocaina, anfetamine, inibitori-MAO, ergotamina, eritropoietina, ciclosporina. Prodotti d'erboristeria contenenti liquirizia, sodio, estratti surrenalici, efedra, ma huang, saw palmeto,.
Renale	Nefro-vascolare: ateromasica o da displasia fibromuscolare Nefro-parenchimale:glomerulonefrite, malattia policistica, collagenopatia, idronefrosi, nefropatia diabetica
Endocrina	Ipo-ipertiroidismo Iperparatiroidismo Acromegalia Patologie surrenaliche: iperaldosteronismo, ipercortisolismo, feocromocitoma, iperplasia surrenalica congenita
Altre cause	Sindrome delle apnee notturne (OSAS), coartazione dell'aorta, ipertensione neurogena, eclampsia, policitemia,...

Secondo le indicazioni delle Linee Guida ESH/ESC (1), per un corretto inquadramento diagnostico/terapeutico del paziente iperteso sono necessari:

- 1) Anamnesi ed esame obiettivo;
- 2) Esami ematochimici e strumentali di primo livello (glicemia, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, potassiemia, uricemia, creatinina + clearance calcolata, emoglobina ed ematocrito, esame urine comprensivo di microalbuminuria, ECG) (1);
- 3) Stratificazione del rischio cardiovascolare (1);
- 4) Esami di screening per ricercare una causa secondaria da valutare sulla base del sospetto clinico.

Si deve sospettare una causa secondaria dell'ipertensione in caso di:

- ipertensione severa o refrattaria (PA > 140/90 mmHg con 3 farmaci a dose piena, incluso diuretico);
- improvviso incremento della pressione in un paziente iperteso precedentemente ben controllato;
- comparsa in età pediatrica o prima dei 30 anni, specie in pazienti non obesi e senza familiarità per ipertensione (2).

La tabella 2 riporta le caratteristiche cliniche delle diverse cause di ipertensione secondaria.

Tabella 2. Caratteristiche cliniche delle diverse cause di ipertensione secondaria	
PATOLOGIA	CARATTERISTICHE CLINICHE SUGGERITIVE
Patologia nefrovascolare	Rapido incremento della creatininemia dopo somministrazione di ACE-inibitori o sartani. Ipertensione moderata – severa in paziente con aterosclerosi diffusa o ipoplasia renale unilaterale. Episodi ricorrenti di edema polmonare acuto.
Malattia renale primitiva	Aumento della creatininemia, riduzione della <i>clearance</i> . Anomalie all'esame urine (proteinuria/ematuria).
Contraccettivi orali	Rialzo pressorio temporalmente correlato all'uso.
Coartazione dell'aorta	Ipertensione agli arti superiori con riduzione del polso femorale; pressione ridotta o non misurabile agli arti inferiori.
OSAS	Principalmente uomini obesi con russamento, apnee notturne e sonnolenza diurna.
Iperaldosteronismo primitivo	Ipotassiemia con potassiuria aumentata (ma oltre la metà dei pazienti sono normokaliemici). PRA soppressa, aldosterone > 15 ng/dL; ARR > 40.
Sindrome di Cushing	<i>Facies</i> cushingoide, obesità centrale, miopia prossimale ed ecchimosi.
Feocromocitoma	Ipertensione parossistica (ma nel 60% dei casi è stabile). Triade sintomatologica composta da: cefalea, cardiopalmo, sudorazione.
Ipotiroidismo	Sintomi di ipotiroidismo. TSH elevato.
Iperitiroidismo	Sintomi di ipertiroidismo. TSH soppresso.
Iperparatiroidismo primitivo	Ipercalcemia. Calcolosi renale ed osteoporosi.

IPERTENSIONE RENO-VASCOLARE

L'ipertensione reno-vascolare è un'importante causa correggibile di ipertensione arteriosa. La sua incidenza varia da valori inferiori all'1% in presenza di ipertensione lieve - moderata sino al 10 - 20% nel caso di incrementi acuti e severi dei valori pressori (1).

La stenosi dell'arteria renale può essere ateromasica o dipendere da una displasia fibromuscolare, (quest'ultima con un'incidenza molto minore).

Il sospetto clinico di ipertensione renovascolare aumenta significativamente in presenza di alcuni segni e/o sintomi (2):

- Comparsa di ipertensione prima dei 30 anni, particolarmente in assenza di fattori di rischio (ad esempio obesità) e di un'anamnesi familiare positiva.
- Ipertensione almeno in stadio II (PA > 160 - 100 mmHg) insorta dopo i 55 anni.
- Ipertensione refrattaria, definibile come controllata inadeguatamente con tre farmaci a dose piena (incluso un diuretico).
- Improvviso incremento dei valori pressori in paziente iperteso precedentemente ben controllato dalla terapia.
- Ipertensione maligna.
- Incremento dei valori di creatininemia dopo la somministrazione di ACE-I o sartani.
- Ipertensione in presenza di asimmetria renale (differenza del diametro longitudinale di almeno 1,5 cm.).
- Ipertensione in pazienti con malattia aterosclerotica diffusa.
- Episodi ricorrenti di edema polmonare.

Una stenosi dell'arteria renale può comunque non determinare ipertensione, risulta pertanto di particolare rilevanza clinica evidenziare le lesioni realmente responsabili della sintomatologia la cui correzione potrebbe portare ad un miglioramento del quadro clinico.

Diagnosi. Il gold standard è l'arteriografia renale la cui invasività non ne consente l'uso come test di screening. Altri esami sono entrati nella pratica clinica.

Ecodoppler: sensibilità 85%, specificità 92%.

Vantaggi: informazioni sia anatomiche sia funzionali. Valutazione dello stato della microcircolazione. Innocuo, non necessita della somministrazione di m.d.c.

Svantaggi: Richiede un tempo lungo (sino a 1 ora per esame). Operatore dipendente.

Angio RM

Vantaggi: Alta sensibilità e specificità (sino al 100% e 98% rispettivamente in alcune serie). Possibilità di valutare il volume renale ed il flusso emetico renale come valore predittivo di risposta al trattamento (dati ancora da validare)

Svantaggi: possibile mancata visualizzazione di piccole arterie accessorie. Ridotta sensibilità nelle stenosi post ostiali (tipicamente in caso di fibrodisplasia). Controindicato l'uso del gadolinio in presenza di un GFR < 30 ml/min per il rischio di fibrosi nefrogenica sistemica.

Angio TC spirale.

Vantaggi: alta sensibilità e specificità (98 e 94%)

Svantaggi: rischio di tossicità da m.d.c.

Altri test (dosaggio dell'attività reninina plasmatica basale o dopo somministrazione di ACE-I, scintigrafia renale sequenziale) non dovrebbero essere usati come esami di screening.

Raccomandazioni.

1. Non esiste al momento un esame che, se negativo, esclude completamente la presenza di stenosi dell'arteria renale. Il sospetto clinico deve pertanto essere il principale determinante della procedura diagnostica. Oltre a ciò un trattamento antipertensivo può efficacemente controllare l'ipertensione renovascolare, pertanto la diagnosi va limitata a casi selezionati nei quali l'eventuale trattamento mediante angioplastica può essere indicato: PA non controllata da terapia massimale, IR in progressione per malattia bilaterale, fibrodisplasia che può essere "curata".
2. Gli esami non sono indicati in pazienti a basso rischio di stenosi poiché anche un esame con alta sensibilità e specificità ha un basso valore predittivo se la prevalenza della malattia è bassa.
3. La presenza di insufficienza renale evidenzia una situazione che necessariamente interessa i reni bilateralmente (una condizione di monorene funzionale non determina un incremento della creatininemia a meno che anche il rene residuo non sia alterato). È in questo caso necessario riservare la valutazione e l'eventuale terapia a casi selezionati: IR progressiva, episodi ricorrenti di edema polmonare, ipertensione arteriosa intrattabile.

IPERTENSIONE DA MALATTIA RENALE PRIMITIVA

L'ipertensione arteriosa è frequente nell'insufficienza renale acuta e cronica, in particolare in presenza di danni glomerulari o vascolari.

L'incidenza e la patogenesi variano con il tipo del danno renale e con la sua durata.

Oltre l'80% dei pazienti affetti da IRC hanno valori elevati di pressione arteriosa con una prevalenza che aumenta al diminuire del filtrato glomerulare.

I dati dallo studio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) mostrano, ad esempio, una prevalenza di ipertensione arteriosa che aumenta progressivamente dal 65 al 95% passando da valori di filtrato glomerulare di 85 a 15 ml/min/1.73mq (3).

Un'ipertensione arteriosa secondaria a danno renale parenchimale deve essere sospettata ogni qual volta elevati valori pressori si accompagnano ad incremento degli indici funzionali renali e/o presenza di alterazioni urinarie (proteinuria o ematuria): in tal caso il corretto inquadramento diagnostico è di competenza dello specialista nefrologo che valuterà l'indicazione ad accertamenti di secondo livello, in particolare all'esecuzione di una biopsia renale.

IPERTENSIONE ENDOCRINA

La frequenza è molto variabile nelle diverse casistiche, con percentuali che oscillano dall'1-5% in presenza di ipertensione lieve-moderata sino al 10-20% nel caso di ipertensione severa/refrattaria.

Cause

Le principali cause di ipertensione endocrina sono:

- ipo-ipertiroidismo;
- iperparatiroidismo;
- acromegalia;
- feocromocitoma;
- sindrome di Cushing;
- sindromi da eccesso di mineralcorticoidi (ipertensione a bassa renina).
- Altre condizioni endocrine associate ad ipertensione sono:
- insulino-resistenza con o senza obesità;
- diabete mellito;
- ipertensione indotta da estrogeni;
- ipertensione indotta dalla gravidanza;
- tumori secernenti renina.

Ipotiroidismo

Patologia endocrina frequente, specie nella forma subclinica che si riscontra nel 4-10% della popolazione generale. Maggior frequenza nelle donne di età > 60-70 anni.

Screening nella popolazione ipertesa: 3% dei casi.

È causa di ipertensione prevalentemente **diastolica** per aumento del volume extracellulare ed aumento delle resistenze vascolari periferiche.

L'ipotiroidismo subclinico non sembra causare un significativo incremento dei livelli tensivi.

Esame di screening per ipertensione secondaria ad ipotiroidismo primario: dosaggio TSH (FT4). **Esami di secondo livello** da eseguire per valori di TSH > 5 - 8 mU/L.

Ipertiroidismo

La forma conclamata ha una prevalenza di 0.2%, mentre quella subclinica è del 2-3%.

A differenza dell'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo è causa di ipertensione prevalentemente **sistolica** per aumento della frequenza e della gittata cardiaca e diminuzione delle resistenze vascolari periferiche.

L'ipertiroidismo subclinico può contribuire all'ipertrofia ventricolare sinistra ed all'ipertensione arteriosa. Nei pazienti anziani la fibrillazione atriale può essere l'unica manifestazione clinica.

Esame di screening per ipertensione secondaria ad ipertiroidismo: dosaggio TSH.
Esami di secondo livello da eseguire per valori di TSH < 0.2 - 0.3 mU/L.

Iperparatiroidismo primario

La prevalenza nella popolazione generale è di 0.1-0.3%.

Screening nella popolazione ipertesa: 1% dei casi.

L'ipertensione è presente in circa il 40% dei casi, ma il meccanismo eziopatogenetico resta controverso, poiché non è stata sinora trovata una diretta correlazione con i livelli di PTH o di calcemia. L'ipertensione associata ad iperparatiroidismo può anche essere secondaria al danno renale causato dall'ipercalcemia o, nei casi di MEN, essere correlata ad un feocromocitoma o ad iperaldosteronismo primario misconosciuti.

La risposta dei livelli tensivi dopo correzione dell'iperparatiroidismo primitivo è variabile.

Esame di screening per ipertensione secondaria ad iperparatiroidismo: dosaggio calcemia (da eseguire sempre nei pazienti ipertesi sintomatici per calcolosi renale e/o osteoporosi). **Esami di secondo livello** da eseguire per valori di calcemia > 10 mg/dL.

Acromegalia

Malattia rara (prevalenza 40-70 casi/milione).

La prevalenza dell'ipertensione è maggiore rispetto alla popolazione generale, con percentuali variabili nelle diverse casistiche, dal 30 al 45% dei casi.

La patogenesi è multifattoriale; il meccanismo principale sembra l'azione diretta del GH a livello renale, con aumentato riassorbimento tubulare del sodio ed espansione del volume extracellulare. Altri meccanismi chiamati in causa sono l'inibizione del fattore natriuretico e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

I livelli tensivi nei pazienti acromegalici sono aumentati in particolare in quelli con diabete o IGT rispetto a quelli con normotolleranza glicidica.

Esami di screening nel sospetto di ipertensione secondaria ad acromegalia: dosaggio GH e IGF-I. **Esami di secondo livello** da eseguire per valori di GH e IGF-I elevati (con valori di riferimento da correlare a sesso ed età).

Feocromocitoma

Malattia rara (incidenza di 2-8 casi/milione/anno).

La prevalenza nei pazienti ipertesi è 0.2-0.4 %.

L'ipertensione è presente nel 90% dei casi e può presentarsi sia in **forma parossistica** (30% dei casi), sia in **forma stabile** (60% dei casi). In una percentuale variabile dal 10 al 50% dei casi è descritta un'ipotensione **ortostatica**, dovuta alla vasocostrizione periferica ed all'ipovolemia associata all'eccesso delle catecolamine; contribuisce all'ipotensione anche la ridotta o assente risposta adrenergica allo stimolo posturale (per effetto della *down-regulation* recettoriale). Raramente il feocromocitoma si può presentare con ipotensione o anche shock.

Nella forma tipica, parossistica, l'ipertensione è **sisto-diastolica** e il rialzo pressorio può associarsi ad una triade sintomatologica classica: cefalea, sudorazione e tachicardia.

Esame di screening nel sospetto di ipertensione secondaria a feocromocitoma: dopo aver escluso farmaci o condizioni cliniche interferenti, dosaggio metanefrine plasmatiche e/o urinarie (4) (dosaggio catecolamine se non disponibili le metanefrine).

Esami di secondo livello da eseguire per valori aumentati di metanefrine/catecolamine (valori > 3-4 volte il limite massimo di riferimento sono diagnostici).

Sindrome di Cushing

Malattia rara con incidenza differente a seconda della patogenesi. In aumento le forme subcliniche, spesso diagnosticate dopo il riscontro di un incidentaloma surrenalico.

La prevalenza nei pazienti ipertesi è compresa tra 0.5 e 1%.

L'ipertensione è presente nel 70-90% dei casi e può essere il primo segno di malattia.

È **sisto-diastolica** (nel 50% dei pazienti la diastolica è > 100 mmHg) ed è frequente la **perdita del fisiologico calo notturno**. Nelle forme gravi (e soprattutto nelle forme da secrezione ectopica di ACTH) si associa ad ipopotassiemia.

L'ipertensione è una delle principali complicazioni dell'ipercortisolismo, ma la patogenesi non è completamente chiarita. Diversi sono i meccanismi responsabili:

aumento delle resistenze periferiche (per ridotta sintesi di prostaglandine e di ossido nitrico, aumentata sintesi epatica di angiotensinogeno, aumento dei recettori α -adrenergici);

aumento del volume plasmatico (per effetto mineralcorticoide del cortisolo, conseguente alla saturazione dell'attività enzimatica dell'11 β -HSD2 a livello renale);

aumento della gittata cardiaca (per aumentata sensibilità all'azione delle catecolamine).

È frequente il danno d'organo (aumento dello spessore intima/media ed ipertrofia ventricolare sinistra concentrica, anche per effetto diretto del cortisolo). Le complicanze cardiovascolari contribuiscono ad aumentare la morbilità e la mortalità

della patologia. La terapia antiipertensiva convenzionale ottiene solo un beneficio parziale.

Esame di screening nel sospetto di ipertensione secondaria a sindrome di Cushing: cortisolo dopo desametasone 1 mg overnight (test di Nugent) e/o cortisoluria 24h (meno sensibile). Esami di secondo livello da eseguire per valori aumentati di cortisolo dopo test di Nugent: cut-off tradizionale: 5 µg/dl; cut-off recentemente proposto: 1.8 µg/dl, più sensibile ma meno specifico (aumento di falsi positivi).

Sindromi da eccesso di Mineralcorticoidi (ipertensione a bassa renina)

È un'ipertensione sostenuta da un'eccessiva attivazione del recettore per mineralcorticoidi (MR) o da altre rare cause con meccanismi fisiopatologici simili. È caratterizzata da espansione del volume circolante, con sodio-ritenzione, deplezione del potassio e conseguente soppressione dell'attività reninica plasmatica (PRA). L'aldosterone è elevato nelle forme di iperaldosteronismo primario, mentre è generalmente ridotto nelle altre condizioni patologiche.

Si possono distinguere diverse forme:

1. iperaldosteronismo primario
2. forme familiari di ipertensione a bassa renina (deficit 11β- e 17α-idrossilasi; sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi, sindrome di Liddle, sindrome di Gordon);
3. forme acquisite di pseudoiperaldosteronismo (da cause esogene, da ipercortisolismo, da ipersecrezione di desossicorticosterone (DOC)).

1. Iperaldosteronismo primario

Rappresenta la causa più frequente di ipertensione endocrina, raggiungendo una frequenza > 10% negli ipertesi (percentuali oscillante dal 2% nella popolazione con ipertensione di 1° grado sino al 20% negli ipertesi con ipertensione severa/refrattaria).

È causato da una secrezione di aldosterone inappropriatamente alta, relativamente autonoma dal sistema renina-angiotensina e non sopprimibile con carico salino. L'inappropriata secrezione di aldosterone causa danno vascolare, soppressione dell'attività reninica (PRA), ipertensione, sodio-ritenzione ed aumentata escrezione di potassio che, se prolungata e severa, porta ad ipopotassiemia (5). L'ipopotassiemia, considerata in passato una condizione *sine qua non* per la diagnosi, è presente solo in una minoranza di pazienti (9-37% in studi recenti) (5). L'ipertensione normokaliemica rappresenta ad oggi la più comune manifestazione della malattia, con ipopotassiemia presente solo nelle forme più severe.

Esame di screening: dosaggio PRA e aldosterone in ortostatismo con determinazione del rapporto aldosterone/PRA (ARR=Aldosteron-Renin ratio). Utile sospendere almeno 3 settimane prima del test i farmaci interferenti (i farmaci che interferiscono meno sull'ARR sono gli α-bloccanti e i calcioantagonisti) (5). L'ARR calcolato impiegando

la misurazione della renina attiva al posto della PRA al momento non è ancora validato come metodica di *screening* dell'iperaldosteronismo.

Esami di secondo livello da eseguire per valori di PRA soppressa con aumento del rapporto ARR. Si considera positivo un ARR > 30- 50, (misurando l'aldosterone in ng/dL e la PRA in ng/mL/h). Per evitare una sovrastima dell'ARR, alcuni autori ritengono opportuno fissare un valore minimo di PRA a 0.2-0.3 ng/ml/h e/o considerare come ulteriore criterio di positività dell'esame la presenza di aldosterone plasmatico > 15-20 ng/dl. Nella valutazione dell'ARR bisogna inoltre considerare il frequente riscontro di PRA ridotta negli anziani e nei soggetti di razza africana.

2. Ipertensione a bassa renina a trasmissione genetica (pseudo-iperaldosteronismo familiare)

Sono forme di ipertensione familiare che, nella forma classica, **si manifestano nella prima infanzia**. Il quadro clinico simula l'iperaldosteronismo primario, in quanto sul piano biochimico sono caratterizzati da ipopotassiemia e soppressione della secrezione reninica; si differenziano dall'iperaldosteronismo primario in quanto i valori di aldosterone sono ridotti. **Esame di screening per tutte queste forme** è il dosaggio di PRA/aldosterone.

Forme associate ad iperplasia surrenalica congenita (CAH)

- **Deficit 11 β -idrossilasi.** È causa di ipertensione con ipopotassiemia in età pediatrica. L'ipertensione tipicamente si associa ad iperandrogenismo. Il difetto enzimatico determina ridotta produzione di cortisolo, cronico aumento di ACTH con iperplasia surrenalica ed accumulo dei precursori a monte del blocco enzimatico: 11-desossicortisolo e DOC, con un potente effetto mineral-attivo.
- **Deficit 17 α -idrossilasi.** Causa rara di iperplasia surrenalica congenita con ipertensione ed ipopotassemia ad insorgenza in età pediatrica, associata ad amenorrea primaria e pseudoermafroditismo maschile.

Sindromi da eccesso apparente di mineralcorticoidi

- **Sindrome AME (Apparent Mineralcorticoid Excess).** Raro disordine a trasmissione autosomica recessiva, causato da mutazione del gene 11 β HSD2 che codifica per l'enzima 11 β -idrossisteroide-deidrogenasi. L'enzima 11 β -HSD2 a livello renale agisce unidirezionalmente come NAD-deidrogenasi, convertendo il cortisolo (attivo sui recettori MR) in cortisone (inattivo sui recettori MR), con la finalità di proteggere MR dall'azione del cortisolo. In presenza di deficit dell'11 β HSD2, il cortisolo, le cui concentrazioni plasmatiche sono circa 100 volte quelle dell'aldosterone, non viene trasformato in cortisone ma resta attivo, andando ad occupare massicciamente i MR. La **forma classica**, si manifesta nei primi anni di vita con ipertensione grave, ipopotassiemia, alcalosi metabolica, poliuria,

disidratazione, ipercalciuria, basso peso alla nascita e ritardo di crescita. Può portare a danno d'organo come nefrocalcinosi, insufficienza renale, retinopatia e cardiopatia ipertensiva in giovane età. Esistono **forme fruste** a manifestazione attenuata e tardiva, che generalmente non si associano ad ipopotassiemia e possono restare misconosciute, inquadrare come forme di ipertensione essenziale a bassa renina (6). Il sospetto clinico si basa sul riscontro di valori ridotti di PRA e aldosterone. La diagnosi va confermata con il dosaggio dei metaboliti urinari di cortisolo (F) /cortisone (E). Il difetto dell'11 β -HSD2 è caratterizzato infatti da un aumento del rapporto cortisolo libero urinario e cortisone libero urinario (UFF/UFE), oltre che da un aumento del rapporto tetraidrocortisolo (THF) + allotetraidrocortisolo (aTHF) / tetraidrocortisone (THE).

- **Sindrome di Liddle.** Rarissima sindrome ereditaria a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da ipertensione severa, ipopotassiemia, alcalosi metabolica, livelli di PRA soppressi con valori ridotti di aldosterone. È causata da mutazioni dei geni che codificano per le subunità β o γ del canale epiteliale del sodio, bersaglio dell'aldosterone, sito nella porzione distale del nefrone. Ne deriva un'iperattivazione costitutiva del trasporto epiteliale del sodio. L'aumentato riassorbimento renale del sodio determina poi espansione del volume plasmatico ed ipertensione. In questa condizione l'uso di antialdosteronici (spironolattone) è inefficace, mentre un miglioramento si ottiene dopo restrizione sodica e terapia con amiloride o triamterene.
- **Sindrome di Gordon (pseudoperaldosteronismo tipo 2).** Rara malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da ipertensione a bassa renina, iperkalemia, acidosi metabolica, normale funzione renale, valori bassi/normali di aldosterone. La prevalenza non è nota, poiché spesso non viene diagnosticata. L'ipertensione in questi pazienti può essere conseguenza di aumentato riassorbimento di sodio, mentre l'iperpotassiemia deriva da ridotta escrezione di potassio, a dispetto di normale filtrazione renale e secrezione di aldosterone. La ridotta escrezione di potassio assimila questa condizione ad uno stato di ipoaldosteronismo, da cui il termine di "pseudopseudoaldosteronismo" o pseudoperaldosteronismo tipo 2. In questa sindrome l'ipertensione è responsiva a stretta restrizione di sodio e diuretici tiazidici.

3. Pseudoperaldosteronismo acquisito

Si possono manifestare in età adulta. Come per le forme familiari, il quadro clinico simula l'iperaldosteronismo primario con ipertensione a bassa renina; l'aldosterone generalmente è ridotto. **Esame di screening per queste forme** è il dosaggio di PRA/aldosterone.

Sindrome da eccesso apparente di mineralcorticoidi (AME) acquisita

Liquirizia e suoi derivati. La liquirizia contiene l'acido glicirrizico, che per idrolisi

può essere convertito in acido glicirretinico, in grado di bloccare l'attività dell'enzima 11β -HSD2. Il meccanismo dell'ipertensione è quindi lo stesso dell'AME (aumentata disponibilità di cortisolo per i recettori dei mineralcorticoidi del tubulo renale). In commercio esistono numerose preparazioni contenenti liquirizia, sotto forma di prodotti d'erboristeria o cosmetici, dolcificanti, rinfrescanti del cavo orale, sedativi della tosse; la liquirizia si può trovare miscelata con gomma arabica, zucchero, alcool e tabacco.

Il carbenoxolone, farmaco utilizzato come antiacido (non in commercio in Italia) è un derivato dell'acido glicirretinico e può causare pseudoiperaldosteronismo. Anche sostanze non propriamente farmacologiche, quali **contaminanti ambientali** (flavonoidi, carbamati) o contenuti in **alimenti** (naringerina, contenuta nel pompelmo) (7), prodotti medicamentosi non convenzionali (**prodotti d'erboristeria**) (8) possono interferire con l'attività dell'enzima 11β -HSD tipo 2, inibendone la funzione con effetti sugli esami di laboratorio analoghi a quelli descritti per l'AME.

Mineralcorticoidi esogeni

Sono generalmente dei derivati fluorurati del cortisolo (es. 9α -fluoro-prednisolone) impiegati per la loro azione anti-infiammatoria in preparazioni d'uso topico (spray nasali, pomate, gocce otologiche). L'uso prolungato può determinare ipertensione poiché, assorbiti e penetrati nel circolo sistemico, esercitano azione mineralcorticoidi. Fortunatamente molti di questi prodotti sono oggi fuori commercio e sostituiti con altri a scarsa azione mineralcorticoidi.

Sindrome di Cushing

Le quantità massicce di cortisolo (specie nelle forme di S. di Cushing da secrezione ectopica di ACTH) non possono venire adeguatamente smaltite dall'enzima 11β HSD2. Il cortisolo in eccesso si lega quindi ai recettori dei mineralcorticoidi, causando ipertensione con ipopotassiemia, soppressione di renina e aldosterone

Tumori DOC-secernenti

Forme molto rare di adenomi o più frequentemente di carcinomi del corticosurrene in grado di produrre DOC e/o altri mineralcorticoidi minori (es. 11-desossicortisolo).

INSULINO-RESISTENZA

La resistenza all'azione dell'insulina, associata o meno all'obesità, è stata recentemente identificata come causa di ipertensione secondaria.

Uno dei meccanismi patogenetici proposti è l'aumento del calcio intracellulare nelle cellule insulino-resistenti, per ridotta azione dell'insulina sulla pompa del calcio. L'aumento del calcio intracellulare a livello delle cellule muscolari lisce vascolari comporterebbe una risposta più vivace agli stimoli vasocostrittori con conseguente rialzo pressorio.

Altri possibili meccanismi chiamati in causa per spiegare l'associazione dell'insulino-resistenza con l'ipertensione sono l'aumentata ritenzione di sodio e l'aumentata attività del sistema nervoso adrenergico.

Esame di screening con dosaggio glicemia/insulinemia e determinazione indice HOMA

Tabelle riassuntive sullo screening dell'ipertensione endocrina.

Tabella 3. Quando sospettare un'ipertensione da causa endocrina?

- Familiarità per ipertensione giovanile o accidente cerebro-vascolare in giovane età (< 40 anni)
- Ipertensione ad esordio giovanile e/o ictus precoce
- Ipertensione di 2°-3° grado alla diagnosi o ipertensione resistente (PA > 140/90 mmHg con 3 farmaci a dose piena, incluso diuretico)
- Ipertensione in pazienti con incidentaloma surrenalico
- Ipertensione associata ad ipopotassiemia spontanea o provocata da diuretici (considerare anche livelli di K⁺ normal-bassi in corso di terapia con ACE-inibitori, sartani o in pazienti con IRC)

Tabella 4. Quali esami di screening richiedere nel sospetto di ipertensione endocrina?

- Gli esami ormonali vanno richiesti in base al sospetto clinico.
- In assenza di segni/sintomi specifici, gli esami di **primo livello** possono essere:
 - PRA/aldosterone (previa sospensione dei farmaci interferenti)
 - TSH
 - Calcemia
- Esami di *screening* da richiedere in **casi selezionati**:
- catecolamine/metanefrine plasmatiche e/o urinarie nel sospetto feocromocitoma
 - test di Nugent e/o cortisolemia 24h nel sospetto ipercortisolismo.

Bibliografia

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. ESH-ESC Task Force on the management of arterial hypertension. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007, 25: 1105-87.
2. Kaplan NM. Who should be screened for renovascular or secondary hypertension? *UpToDate* Maggio 2008.
3. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996 Dec;28(6):811-21.
4. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007, 3: 92-102.
5. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93: 3266-81.
6. Lavery GG, Ronconi V, Draper N, et al. Late-onset apparent mineralocorticoid excess caused by novel compound heterozygous mutations in the HSD11B2 gene. *Hypertension* 2003, 42: 123-9.
7. Palermo M, Armanini D, Delitala G. Grapefruit juice inhibits 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in vivo, in man. *Clin Endocrinol* 2003, 59: 143.
8. Homma M, Oka K, Niitsuma T, Itoh H. A novel 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor contained in saiboku-to, a herbal remedy for steroid-dependent bronchial asthma. *J Pharm Pharmacol* 1994, 46: 305.