



Approccio diagnostico al paziente con sospetta ipertensione endocrina

Francesca Firmani¹ · Gilberta Giacchetti¹

Accettato: 1 giugno 2021 / Pubblicato online: 26 luglio 2022
© The Author(s) 2022

Introduzione

Circa il 15–20% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa presenta una forma di ipertensione secondaria. L'ipertensione endocrina ne rappresenta la causa più frequente (5–15% dei casi). Diagnosticare correttamente un'ipertensione endocrina rappresenta una vera e propria sfida, dato che può costituire la modalità di presentazione di almeno 15 endocrinopatie [1], il cui trattamento chirurgico o farmacologico specifico può portare a un buon controllo della patologia o, addirittura, alla guarigione. Inoltre, mentre alcune forme si caratterizzano per segni e sintomi peculiari che possono guidare nel corretto riconoscimento, altre non presentano un quadro clinico distintivo e, pertanto, possono risultare a lungo misconosciute. La diagnosi di ipertensione endocrina dovrà essere confermata mediante opportuni esami di laboratorio e strumentali, che differiscono in base all'asse ormonale alterato. Una prima distinzione può essere fatta tra ipertensioni endocrine a eziologia surrenalica (le più frequenti) e non surrenalica (Tabella 1).

Eziologia surrenalica

L'iperaldosteronismo primario (PA) ne rappresenta la causa più comune. In base alle ultime linee guida [2] esso andrebbe sospettato in presenza di: ipertensione severa, farmaco-resistente oppure controllata da 4 o più farmaci antipertensivi, associata a incidentaloma surrenalico, ipokaliemia, fibrillazione atriale o sindrome delle apnee ostruttive; danno d'organo più severo di quanto previsto in base all'entità e alla durata dell'ipertensione; ipertensione e familiarità per ipertensione o eventi cerebrovascolari insorti in giovane

età; parenti di 1° grado affetti da PA. L'ipokaliemia, quando presente (28% dei casi), può determinare poliuria, nicturia, parestesie e debolezza muscolare. Il sospetto diagnostico viene posto mediante un elevato rapporto aldosterone/renina (ARR) e successivamente confermato da un test dinamico, tra cui il più utilizzato è il test al carico salino endovenoso (Tabella 1). L'iperaldosteronismo primario può essere presente in forma sporadica o familiare [3].

La presenza di ipertensione e ipokaliemia associate a ridotti livelli di aldosterone e renina deve avanzare il sospetto di un eccesso di altri ormoni mineralcorticoidi o di una sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi (Tabella 2). Nel caso dei deficit della steroidogenesi surrenalica, a guidare la diagnosi sono spesso la giovane età d'insorgenza (trattandosi di malattie congenite a ereditarietà autosomica recessiva) e i segni/sintomi di iperandrogenismo (acne, irsutismo, virilizzazione nelle femmine; pseudopubertà precoce nei maschi) o ipogonadismo ipergonadotropo a seconda del deficit enzimatico coinvolto (Tabella 2).

I feocromocitomi e i paragangliomi (PPGLs, Tabella 2) rappresentano cause rare di ipertensione endocrina, con una prevalenza che aumenta in presenza di concomitante massa surrenalica (fino a un 5% degli incidentalomi surrenalici), per cui molti soggetti con questo riscontro andrebbero screenati. Oltre a ciò, un'ipertensione resistente e/o che si accompagni a una sintomatologia parossistica (cefalea, palpitazioni, ansia, sudorazione profusa, scompenso cardiaco e edema polmonare acuti) sia spontanea che provocata (anestesia generale, minzione, assunzione di antidepressivi triciclici, glucocorticoidi) deve sollevare il sospetto di PPGLs, oltre alla familiarità e alla presenza di sindromi genetiche che ne aumentano il rischio di insorgenza (Neoplasia Endocrina Multipla tipo 2, Neurofibromatosi tipo 1, Sindrome di Von Hippel Lindau) [4]. Occorre, tuttavia, ricordare che fino a un 25% dei pazienti può essere completamente asintomatico. Il sospetto viene confermato mediante il dosaggio delle metanefrine plasmatiche o urinarie (Tabella 2).

La sindrome di Cushing surrenalica causa un'ipertensione endocrina che si accompagna a un fenotipo clinico caratterizzato da obesità centripeta, assottigliamento degli arti,

✉ G. Giacchetti
gilberta.giacchetti@ospedaliriuniti.marche.it

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona, Italia

Tabella 1 Cause surrenaliche ed extrasurrenaliche di ipertensione endocrina: esami di screening e diagnostici. *ARR*, rapporto aldosterone/renina; *TC*, tomografia computerizzata; *RM*, risonanza magnetica; *MIBG*, metaiodobenzilguanidina; *FDG*, fluorodesossiglucosio; *DOC*, desossicorticosterone; *DHEA-S*, deidroepiandrosterone-solfato;

ACTH, ormone adrenocorticotropo; *CLU*, cortisolo libero urinario; *CRH*, ormone di rilascio della corticotropina; *OGTT*, test da carico orale di glucosio; *GH*, ormone della crescita; *IGF-1*, fattore di crescita insulino-simile 1; *PTH*, ormone paratiroideo; *TSH*, ormone tireostimolante; *ft3*, triiodotironina libera; *ft4*, tiroxina libera

		Esami di screening	Esami di conferma
Cause surrenaliche	Iperaldosteronismo primario	ARR	Carico salino endovenoso, TC o RM addome, cateterismo venoso surrenalico
	Feocromocitoma/ paraganglioma	Metanefrine libere plasmatiche e/o frazionate urinarie (urine delle 24 ore)	TC o RM, scintigrafia con ¹²³ I-MIBG, ¹⁸ F-FDG PET/TC, analisi genetica
	Deficit della steroidogenesi surrenalica (11 β -idrossilasi, 17 α -idrossilasi)	DOC, 11-desossicortisolo, androstenedione, testosterone, DHEA-S, cortisolo	Analisi genetica (nelle forme congenite)
	Sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi	Rapporto cortisolo/cortisone (plasmatici o urinari)	Tetraidrocortisolo e tetraidrocortisone urinari, analisi genetica (nelle forme congenite)
	Ipercortisolismo endogeno ACTH-indipendente (Cushing surrenalico)	CLU, cortisolo salivare, test di soppressione con 1 mg di desametasone	ACTH, TC o RM addome
Cause extrasurrenaliche	Ipercortisolismo endogeno ACTH-dipendente (Malattia di Cushing e Cushing ectopico)	CLU, cortisolo salivare, test di soppressione con 1 mg di desametasone	ACTH, test al CRH, test di soppressione con alte dosi di desametasone, RM encefalo, TC total body (se sospetto forma ectopica)
	Acromegalia	GH, IGF-1	OGTT per GH, RM encefalo
	Iperparatiroidismo primario	Calcio, fosforo, PTH, vitamina D	Ecografia del collo, scintigrafia delle paratiroidi (Tc99sestaMIBI)
	Ipertiroidismo	TSH, ft3, ft4	Ecografia del collo, scintigrafia tiroidea, anticorpi anti-recettore del TSH
	Ipotiroidismo	TSH, ft3, ft4	Ecografia del collo, anticorpi anti-tireoperossidasi e anti-tireoglobulina

miopatia prossimale, facies lunare, rubeosi del volto, gibbo dorsale, striae rubrae, facile tendenza alle ecchimosi e ritardata guarigione delle ferite. All'habitus cushingoide si associano talora alterazioni del metabolismo glucidico, osseo, lipidico e disturbi psichici [1]. Il sospetto di ipercortisolismo endogeno va confermato mediante il dosaggio di cortisolo libero urinario, cortisolo salivare o con il test di Nugent [5]; l'eziologia surrenalica viene poi avvalorata da un ACTH ridotto e dalla presenza di lesioni surrenaliche all'esame strumentale (Tabella 2).

Eziologia extra-surrenalica

Anche alterazioni ormonali extrasurrenaliche possono essere causa di ipertensione (Tabella 1). Alcune forme si accompagnano a un quadro clinico peculiare, come ad esempio l'acromegalia (accrescimento eccessivo delle estremità, prognatismo, diastasi dei denti e malocclusione, ecc.). In questi casi, l'ipertensione spesso rappresenta solo una di multiple comorbidità (scompenso cardiaco, diabete tipo 2, OSAS, osteoporosi), la cui coesistenza deve far scattare un campanello d'allarme. Altre, infine, possono risulta-

Tabella 2 Focus sulle cause surrenaliche di ipertensione endocrina. *ACTH*, ormone adrenocorticotropo; *DOC*, desossicorticosterone; *MEN-2*, Neoplasia Endocrina Multipla tipo 2

Patologia/Sindrome	Meccanismo implicato		
Iperaldosteronismo primario	Sporadico	- Adenoma aldosterone-secernte (APA) - Iperplasia surrenalica bilaterale (BAH) - Iperplasia surrenalica monolaterale (UAH) - Carcinoma aldosterone-secernte	Secrezione inappropriata di aldosterone e conseguente soppressione della renina
	Familiare	Tipo 1 (Glucocorticoid Remediable Aldosteronism, GRA)	Crossing-over ineguale <i>CYP11B1/CYP11B2</i> : espressione ectopica di aldosterone sintasi nella zona fascicolata e sintesi di aldosterone stimolata dall'ACTH [6]
		Tipo 2	Mutazioni <i>CLCN2</i> (canale del cloro CIC-2): depolarizzazione della membrana cellulare, attivazione dei canali del Ca ⁺⁺ e ipersecrezione di aldosterone [6]
		Tipo 3	Mutazioni <i>KCNJ5</i> (canale del potassio GIRK4): depolarizzazione della membrana cellulare, attivazione dei canali del Ca ⁺⁺ e ipersecrezione di aldosterone [6]
	Tipo 4	Mutazioni <i>CACNA1H</i> (canale del calcio Cav3.2): aumentata concentrazione intracellulare di calcio e ipersecrezione di aldosterone [6]	
Deficit della steroidogenesi surrenalica	Deficit 11 β -idrossilasi		Mancata conversione di DOC a corticosterone con accumulo di mineralcorticoidi (DOC, 11-desossicortisolo) e androgeni surrenalici
	Deficit 17 α -idrossilasi		Ridotta sintesi di cortisolo e di ormoni sessuali, con accumulo di mineralcorticoidi
Sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi	Genetica		Mutazioni di <i>HSD11B2</i> (enzima 11 β -idrossisteroidodeidrogenasi tipo 2): ridotta conversione di cortisolo a cortisone a livello renale ed effetto spillover del cortisolo sul recettore dei mineralcorticoidi
	Acquisita (ingestione di liquirizia)		Inattivazione transitoria dell'enzima 11 β -idrossisteroidodeidrogenasi tipo 2
Sindrome di Liddle	Genetica		Mutazioni attivanti del gene codificante per il canale del sodio ENaC: aumentata escrezione renale di K ⁺ , aumentato riassorbimento di Na ⁺ e H ₂ O
Feocromocitoma/ paraganglioma	Sporadico		Ipersecrezione di catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina) da parte di neoplasie della midollare del surrene o dei gangli simpatici paravertebrali e parasimpatici del collo e del basicranio
	Familiare	Sindrome di Von Hippel Lindau (gene <i>VHL</i>) Neurofibromatosi tipo 1 (gene <i>NF1</i>) MEN-2 (gene <i>RET</i>) PGL5 (gene <i>SDHA</i>) PGL4 (gene <i>SDHB</i>) PGL3 (gene <i>SDHC</i>) PGL1 (gene <i>SDHD</i>) PGL2 (gene <i>SDHAF2</i>)	
Sindrome di Cushing	- Adenoma surrenalico cortisolo-secernte - Carcinoma surrenalico cortisolo-secernte - Iperplasia surrenalica nodulare		Ipersecrezione di cortisolo da parte del surrene, indipendente dalla stimolazione dell'ACTH

re a lungo misconosciute poiché asintomatiche (ad esempio l'iperparatiroidismo primario, spesso diagnosticato occasionalmente a seguito del riscontro di ipercalcemia o caratterizzate da sintomatologia alquanto aspecifica (ipotiroidismo e ipertiroidismo) [6].

Funding Note Open access funding provided by Università Politecnica delle Marche within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Le autrici Francesca Firmani e Gilberta Giachetti dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Le autrici di questo studio non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not

permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Young WF Jr, Calhoun DA, Lenders JW et al (2017) Screening for endocrine hypertension: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 38(2):103–122
2. Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV et al (2020) The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens* 5:100029
3. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL (2020) Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol* 16:578–589
4. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99(6):1915–1942
5. Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al (2008) The diagnosis of Cushing's Syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93(5):1526–1540
6. De Silva T, Cosentino G, Ganji S et al (2020) Endocrine causes of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 22(11):97

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.