

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Un diabetico con ipertensione resistente al trattamento

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Viene alla nostra osservazione un paziente diabetico che riferisce frequenti episodi di alterazione del battito cardiaco (aritmie).

Anamnesi patologica prossima

Per il riscontro occasionale di iperglicemia (>300 mg/dL) circa 10 anni fa il paziente è stato trattato con metformina alla posologia di 1500 mg/die, mantenendo un discreto controllo glicemico (emoglobina glicata, HbA_{1c} media 7,2%). Negli ultimi due anni è stata aggiunta exenatide (5 µg /2 volte al giorno).

Il paziente riferisce anche ipertensione da molti anni che tratta con losartan, doxazosina, nebivololo e felodipina.

Primo controllo ambulatoriale (giugno 2012)

Peso: 102 kg, *body mass index* (BMI): 36,4, circonferenza vita: 118 cm. PA 140/100 mmHg, FC 82 bpm. HbA_{1c}: 6,0%.

Esibisce alcune curve glicemiche (mg/dL):

Digiuno	Prima di pranzo	Dopo pranzo	Prima di cena	Dopo cena
120	115	149	105	134
130	118	138	103	126
124	120	160	115	124
130	130	149	101	134

Gli esami di routine sono nella norma, eccetto la potassiemia che risulta 2,9 e 2,7 mEq/L (v.n. 3,5–5,5 mEq/L). La microalbuminuria è negativa.

1° Quesito

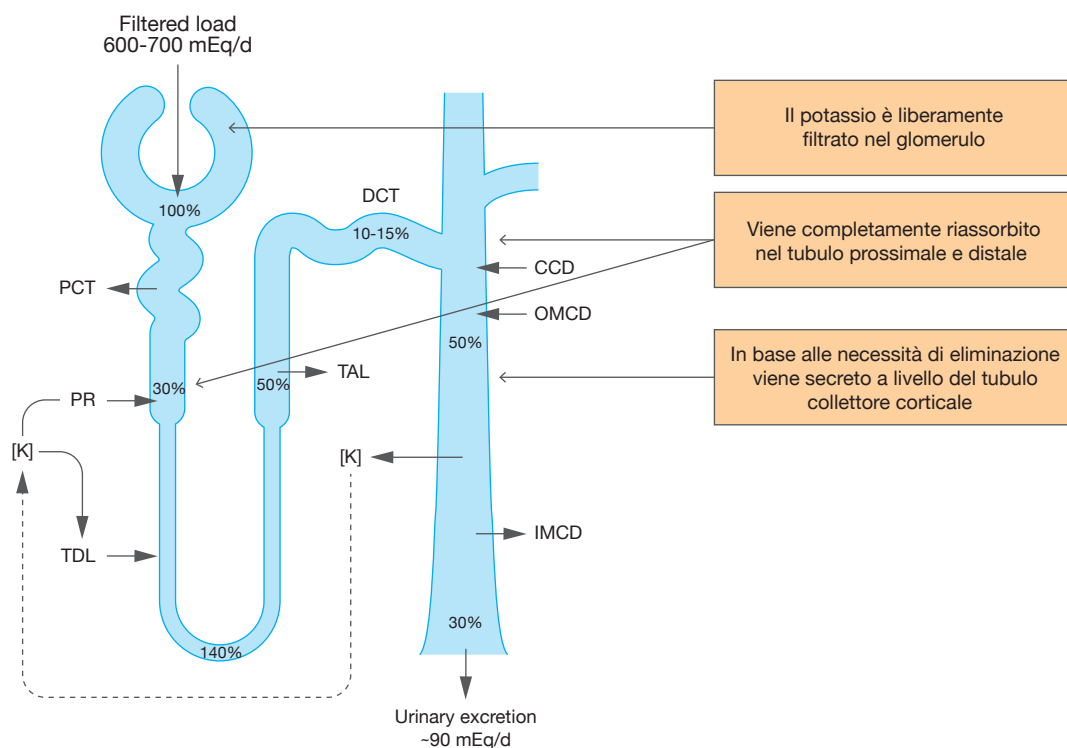
Quali condizioni possono essere responsabili di ipokaliemia?

Si definisce ipokaliemia una riduzione della concentrazione sierica di potassio al di sotto di 3,5 mEq/L causata da un deficit dei depositi corporei totali di potassio o da uno spostamento anormale del potassio verso il compartimento intracellulare. Un ruolo importante nell'omeostasi del potassio è svolto anche dal rene (Figura 1).

I principali fattori responsabili di questa diminuzione del potassio sono:

1. ridotto apporto di potassio con l'alimentazione (malnutrizione, alcolismo)
2. redistribuzione all'interno delle cellule dovuta a:
 - a. insulina
 - b. alcalosi metabolica
 - c. terapia con vitamina B₁₂
 - d. trasfusione di globuli rossi congelati
3. aumentata perdita netta:
 - a. sudorazione
 - b. diarrea
 - c. vomito protratto
 - d. abuso di lassativi
 - e. perdita renale:

Figura 1 Rene e potassio



- i. acidosi tubulare
- ii. morbo di Cushing
- iii. sindrome di Bartter
- iv. sindrome di Gitelman
- v. uso prolungato di diuretici
- vi. abuso di liquirizia
- vii. diuresi osmotica
- viii. iperaldosteronismo.

L'ipokaliemia si può associare a debolezza muscolare, disturbi del ritmo cardiaco e aritmie gravi. Le aritmie da ipokaliemia si possono manifestare sotto forma di extrasistoli atriali e ventricolari, tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari. Aumenta anche il rischio di aritmie da intossicazione digitalica.

Tornando al nostro paziente, dall'anamnesi possiamo escludere le forme da scarso introito di potassio o da perdite gastro-intestinali (vomito protratto, abuso di lassativi, diarrea), come pure le forme da abuso di liquirizia o da uso prolungato di diuretici. Il paziente, inoltre, non pratica terapia insulinica e dall'anamnesi non risultano né terapia con vitamina B₁₂, né trasfusioni. Ci concentriamo pertanto su alcune delle forme da perdita renale.

2° Quesito

Quali dati clinici e di laboratorio si possono riscontrare associati all'ipokaliemia in queste forme?

Acidosi tubulare tipo II: ridotta capacità dei tubuli prossimali di riassorbire HCO_3^- . Il pH urinario è ≥ 7 , ma con normali o bassi livelli plasmatici di HCO_3^- . È presente ipertensione. Il potassio è diminuito con sodio aumentato, l'aldosterone è normale-basso.

Morbo di Cushing: la caratteristica principale di questa forma è rappresentata dalla ipercortisolemia che si accompagna a ipertensione e alcalosi metabolica. Il potassio è basso con sodio aumentato, l'aldosterone è normale-basso.

Sindrome di Bartter: tubulopatia caratterizzata da ipopotassiemia, iposodiemia, alcalosi metabolica, incremento di aldosterone e renina in presenza di normale pressione arteriosa.

Sindrome di Gitelman: è caratterizzata da ipertensione, alcalosi metabolica in presenza di ipopotassiemia, ipomagnesemia e basse concentrazioni di calcio nelle urine. Questa forma è spesso familiare.

Iperaldosteronismo primitivo: l'aldosterone regola il volume sanguigno promuovendo il riassorbimento del sodio nei tubuli distali del rene con escrezione di potassio e ritenzione del sodio. È caratterizzato da riduzione della potassiemia, aumento della sodiemia e dell'aldosterone, con diminuzione della renina. L'aumento cronico dell'aldosterone provoca ipertensione.

Di queste forme è possibile escludere la sindrome di Bartter perché si accompagna a pressione arteriosa nella norma.

Alla luce di queste considerazioni il paziente viene ricoverato per procedere a una diagnosi differenziale.

Primo ricovero

Il paziente viene sottoposto all'esame delle urine, al dosaggio degli elettroliti (potassio, sodio) plasmatici e urinari e del magnesio e del calcio, alla valutazione dell'equilibrio acido-base, al dosaggio del cortisolo urinario libero e dell'aldosterone e della renina plasmatica.

Viene valutata anche la funzione cardiaca attraverso un elettrocardiogramma e un ecocardiogramma.

Gli esami di laboratorio confermano la riduzione della potassiemia con normale potassiuria:

- potassio plasmatico: 2,3 mEq/L, potassiuria di 52,5 mEq/24h (v.n. 25–125 mEq/24h)
- il sodio plasmatico e quello urinario risultano nella norma (natriemia: 140 mEq/L con v.n. 135–155 mEq/L; natriuria: 122,5 mEq/24h, v.n. 40–220)
- la magnesemia è ai limiti alti della norma: 2,4 mg/dL (v.n. 1,7–2,5)
- esame delle urine: pH 7,0 (v.n. 5,5–6,5), nessun'altra alterazione degna di nota
- emogasanalisi arteriosa: pH 7,48 (v.n. 7,35–7,45), EB 4,8 mmol/L (v.n. -2,5–2,5). Lieve alcalosi metabolica scompensata
- calciuria: 200 mg/24h (v.n. 100–300 mg/24h)
- cortisolo urinario libero: 35 µg/24h (v.n. 20–120 µg/24h)
- ECG: ritmo sinusale a frequenza 85 bpm; emblocco anteriore sinistro; onde q in V₁ e V₂; turbe della ripolarizzazione ventricolare; extrasistoli sopraventricolari
- ecocardiogramma: ventricolo sinistro lievemente dilatato con lieve ipertrofia parietale, normale cinesi segmentaria e funzione globale; sezioni destre normali; lieve insufficienza mitralica; aorta ascendente ectasica; dilatazione atriale sinistra.

Alla luce di questi risultati si possono escludere sia il morbo di Cushing (manca l'ipercortisolemia) sia la sindrome di Gitelman (la calciuria è normale) e l'acidosi tubulare. Per confermare l'eventuale diagnosi di iperaldo-

steronismo bisogna effettuare il dosaggio dell'aldosterone plasmatico e della renina.

3° Quesito

Quali accorgimenti bisogna eseguire per una corretta valutazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone?

Per una corretta valutazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone bisogna rispettare alcune raccomandazioni:

1. se necessario correggere l'ipokaliemia
2. incoraggiare l'apporto sodico con la dieta
3. allontanare dalla dieta le fonti di caffeina e liquirizia
4. evitare per 4 settimane farmaci che possono interferire (spironolattone, diuretici)
5. se possibile non assumere β-bloccanti, ACE-inibitori, sartanici, FANS, α₂-agonisti centrali
6. se necessario usare antiipertensivi permessi
7. evitare i contraccettivi orali
8. eseguire il prelievo in ortostatismo
9. mantenere il campione a temperatura ambiente.

Nel nostro paziente è stata sospesa la terapia con β-bloccanti ed è stata praticata terapia con cloruro di potassio per os (6 cp/die), senza ottenere una normalizzazione della potassiemia (2,5 mEq/L).

Dopo 40 giorni dalla dimissione è stato eseguito il dosaggio dell'aldosterone e della renina in ortostatismo:

- potassio 3,2 mEq/L (v.n. 3,5–5,1)
- aldosterone plasmatico >1410 pg/mL (v.n. 38,1–313,3)
- renina plasmatica 5,0 pg/mL (v.n. 5,4–34,5)

Calcolo del rapporto aldosterone/renina (pg/mL)/(pg/mL)

≥90 (sensibilità 100%, specificità 98%)

≥60 con aldosterone ≥ 200 pg/mL
(sensibilità 100%, specificità 100%)

Questi risultati fanno porre diagnosi di iperaldo-

steronismo primitivo. L'iperaldo-

Cause di iperaldosteronismo primitivo possono essere:

- adenoma surrenalico secernente aldosterone (APA) e sue varianti
- iperplasia surrenale bilaterale idiopatica (IHA)
- iperplasia surrenalica monolaterale (UHA)
- MEN 1
- iperaldosteronismo familiare sopprimibile con glucocorticoidi (tipo I)
- iperaldosteronismo familiare non sopprimibile con i glucocorticoidi (tipo II) (etiologia ignota)
- carcinoma surrenalico
- tumore ectopico secernente aldosterone.

In caso di sospetto iperaldosteronismo bisogna eseguire delle indagini di I livello per porre diagnosi e di II livello per confermare la diagnosi e individuare la sede della lesione.

Indagini di I livello

- sodio e potassio ematici
- aldosterone plasmatico
- PRA (attività reninica plasmatica)
- rapporto aldosterone/PRA
- natriuria e kaliuria delle 24h

Indagini di II livello

- test da carico salino in infusione
- test al captopril (se presente scompenso cardiaco congestizio)
- test di soppressione con fluoridrocortisone
- TC o RM surrenalica
- scintigrafia surrenalica con iodocolesterolio
- cateterismo venoso surrenale bilaterale

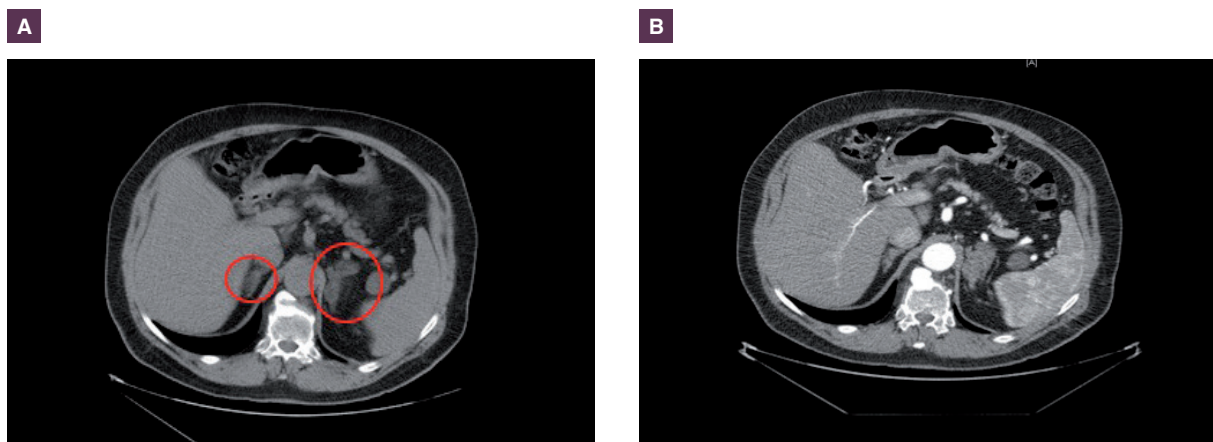
Il paziente viene sottoposto a TAC senza e con mezzo di contrasto che evidenzia un aumento volumetrico disarmonico del surrene di sinistra, dovuto alla presenza di almeno due formazioni nodulari, solide, ipodense (in tutte le fasi contrastografiche), con piccole aree adipose intra-parenchimali, da riferire in prima ipotesi ad adenomi. Analogo reperto si rileva anche al surrene di destra, ove è presente unica formazione nodulare, del diametro massimo di 22 mm circa. Nulla da segnalare a fegato, milza e pancreas (Figura 2).

4° Quesito

Quale deve essere il trattamento di questo paziente?

Le più comuni forme di iperaldosteronismo primitivo sono legate a un adenoma che produce aldosterone (*aldosteron producing adenoma*, APA) o a una iperplasia corticosurrenalica detta anche IHA (*idiopathic hyperaldosteronism*). La scelta della terapia chirurgica implica la dimostrazione che l'eccesso di aldosterone provenga da una sorgente unilaterale (APA). Sebbene questo sembri facilmente identificabile, la differenziazione tra APA e IHA non è sempre facile perché esistono delle forme di iperplasia autonoma unilaterale (*primary adrenal hyperplasia*, PHA) o iperplasia multipla unilaterale (*multiple unilateral adrenocortical nodular hyperplasia*, MUAN) per le quali la surrenectomia è da considerare la terapia di elezione e delle forme di APA bilaterali e APA nel contesto di MUAN o IHA. In queste condizioni l'esame di elezione dovrebbe essere il cateterismo delle vene surrenaliche, esame non sempre

Figura 2 Tac addome senza (A) e con (B) mezzo di contrasto



facilmente eseguibile. Una alternativa al cateterismo venoso quando questo non è praticabile potrebbe essere la scintigrafia surrenalica con iodocolesterolio. Nel caso in cui questo tracciante si distribuisca in diverse aree dei due surreni potrebbe costituire indicazione alla terapia medica.

Nel nostro paziente, in considerazione del reperto tomografico che evidenziava delle aree nodulari concentranti il mezzo di contrasto in entrambi i surreni, si è optato per una probabile forma di iperplasia bilaterale e quindi per il trattamento medico.

5° Quesito

Nel caso in cui si opti per il trattamento medico qual è la terapia di elezione?

La terapia d'elezione è quella con antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi (e.g. spironolattone, canreno, canrenoato di potassio) e risparmiatori di potassio (e.g. amiloride, triamterene) a cui è possibile associare altri farmaci antiipertensivi in caso di non sufficiente controllo della pressione arteriosa. Da alcuni anni è disponibile anche l'epirenone, un altro antagonista dell'aldosterone utilizzato in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco a seguito di infarto del miocardio. Uno studio di confronto tra spironolattone ed epirenone in pazienti ipertesi con iperaldosteronismo primitivo ha documentato però che l'effetto antiipertensivo dello spironolattone è significativamente superiore in questi pazienti. Non si è avuta alcuna differenza significativa in termini di effetti collaterali tra i due farmaci, anche se nei pazienti trattati con spironolattone si è riscontrata una maggiore frequenza di ginecomastia.

Alla luce di queste considerazioni lo spironolattone deve essere considerato il farmaco di elezione per il trattamento medico dell'iperaldosteronismo primitivo.

Al nostro paziente è stato quindi prescritto lo spironolattone alla posologia iniziale di 25 mg al mattino associato con doxazosina 2 mg/die e cloruro di potassio ad azione ritardo (3 cp/tre volte al giorno).

Ai controlli ambulatoriali successivi il paziente presentava i seguenti parametri:

Data	PA	Na	K	Spiro	K-Cl ret.	HbA _{1c}
10/12	150/90	141,5	3,3	25 mg	3 cp x 3	–
12/12	135/85	141	3,7	50 mg	2 cp x 3	7,3%
01/13	140/85	137,8	4,2	75 mg	2 cp x 3	–

Considerato che il paziente è affetto da diabete mellito e iperaldosteronismo bisogna definire qual è il suo target pressorio e glicemico e deve essere sottoposto con maggiore frequenza a:

- monitoraggio PA, Na e K ogni 2 mesi
- controllo di eventuali effetti indesiderati dello spironolattone (dose-dipendenti)
- TC surrenalica dopo 1–2 anni dal precedente controllo
- controllo glico-metabolico e valutazione delle complicanze croniche del diabete
- visita cardiologica annuale ed esecuzione di test da sforzo.

Lettere consigliate

- 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* 93: 3266, 2008.
- Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Primary aldosteronism - Part I: Prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling. *J Nephrol* 21: 447–454, 2008.
- Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Primary aldosteronism - Part II: Subtype differentiation and treatment. *J Nephrol* 21: 455–462, 2008.
- Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of epirenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 29: 980, 2011.

