

## E il potassio è sempre più su...

Giunge alla vostra attenzione Sara, una ragazza di 22 anni normopeso (peso 45 kg, BMI 20.1 kg/m<sup>2</sup>), inviata dal medico di medicina generale per approfondimento diagnostico in recente riscontro di iperkaliemia e ipertensione arteriosa.

Non presenta precedenti significativi in anamnesi, fuma circa 10 sigarette al giorno e fino a pochi mesi fa assumeva a scopo contraccettivo una pillola estro-progestinica, sospesa dal Curante in seguito all'aumento dei valori di potassio e di pressione.

Vi porta in visione accertamenti ematochimici eseguiti a distanza di 1 mese l'uno dall'altro e in sospensione di pillola contraccettiva:

Na 141-140 mmol/L [v.n. 135-145], K 6.4-7.2 mmol/L [v.n. 3.5-5], creatinina 0.65-0.59 mg/dL [0.5-1.2], Cl 109-107 mmol/L [97-107], PRA 0.6-0.6 ng/mL/h [1.31-3.95], aldosterone 74-82 pg/mL [70-350], ARR 123.3-136.6 con cut-off utilizzato >260 pg/ml/ng/ml/h.

Nel sospetto di iperaldosteronismo primario era stata effettuata anche una TC addome con mdc, risultata di norma.

Sara ha inoltre effettuato, sempre su indicazione del medico curante, un controllo della funzionalità tiroidea, risultata di norma, un EGA venoso (pH 7.23 [7.35-7.45], HCO<sub>3</sub> 19.2 mmol/L [22-26]) e una raccolta delle urine delle 24 ore con evidenza di: cortisoloria 138 µg/die [20-290], sodiuria 138 mmol/die [130-200], potassiuria 60 mmol/die [7-100], calciuria 6.3 mmol/die [2.5-7.5].

Alla visita confermate un quadro di ipertensione arteriosa di I grado (PAO 145-95 mmHg bilateralmente) ed eseguite un ECG che appare di norma ma con presenza di onde T appuntite (a tenda).

Curiosamente, interrogando la paziente, vi racconta che le sembra di ricordare che alcuni parenti nel lato paterno (forse alcuni zii) oltre a prendere la terapia per la pressione avessero presentato, soprattutto in passato, valori di potassio elevati.

**Sulla base del quadro clinico, qual è il sospetto diagnostico più probabile e di conseguenza l'iter più corretto da seguire?**

- 1) *Iperaldosteronismo primario, in considerazione della negatività della TC appare utile cateterismo delle vene surrenaliche*
- 2) *Pseudoipoadosteronismo di tipo 1, indirizzo la paziente a consulenza genetica e nel mentre avvio terapia con fludrocortisone*
- 3) *Pseudoipoadosteronismo di tipo 2, indirizzo la paziente a consulenza genetica e nel mentre avvio terapia con idroclorotiazide*
- 4) *Ipertensione essenziale a bassa renina, imposto terapia con ACE inibitori*

**La risposta esatta è la n3**

Pseudoipoadosteronismo di tipo 2, indirizzo la paziente a consulenza genetica e nel mentre avvio terapia con idroclorotiazide

**Perché:**

Lo pseudoipoadosteronismo di tipo 2, anche noto come sindrome di Gordon, è una rara patologia generalmente a trasmissione autosomica dominante. La triade caratteristica prevede: (1) ipertensione arteriosa, (2) iperkaliemia nonostante normale filtrato glomerulare e (3) renina inibita con aldosterone nel range normale-basso.

Altre caratteristiche che possono essere presenti sono l'iper calciuria, l'acidosi metabolica ipercloremica e la storia familiare suggestiva per ipertensione e iperkaliemia, tutte caratteristiche riscontrabili nel nostro caso.

Nella maggior parte dei casi la causa sottostante è una mutazione dei geni WNK-1 o WNK-4, che codificano per delle serino-treonine chinasi localizzate nel rene a livello del tubulo convoluto distale. L'effetto netto in tale sede è di un aumentato riassorbimento di sodio e di cloro (mediante iperattivazione del simporto sodio-cloro sensibile ai tiazidici e del canale ENaC) nonché di una ridotta escrezione di potassio (mediante inibizione del canale ROMK) e di un ridotto riassorbimento di calcio. Negli ultimi anni sono stati identificati altri due geni potenzialmente responsabili (CUL3 e KLHL3), che codificano proteine regolatrici delle suddette WNK-1 e WNK-4. Il quadro clinico è simile ma è generalmente più severo e con esordio più precoce.

L'iperattivazione cronica del simporto sodio-cloro spiega perché il trattamento di prima linea in questi pazienti preveda l'utilizzo dei diuretici tiazidici (risposta 3 corretta).

Lo pseudoipoadosteronismo di tipo 1, a sua volta suddiviso in sottotipo A e B, è dovuto a una resistenza periferica all'azione dell'aldosterone. Da un punto di vista biochimico, oltre all'iperkaliemia è comune anche l'iponatriemia, mentre i valori di renina e di aldosterone sono tipicamente elevati, a confermare la resistenza periferica all'azione mineralcorticoide. L'esordio è generalmente molto più precoce e il trattamento si basa sulla supplementazione di sodio e, nei casi più severi e refrattari, sull'utilizzo di fludrocortisone (risposta 2 errata).

L'iperaldosteronismo primario costituisce la causa di ipertensione secondaria più frequente. Il quadro biochimico è caratterizzato da valori inappropriatamente normali o elevati di aldosterone e ridotti di PRA; il potassio è spesso normale ma può risultare ridotto nel 9-37% dei casi e mai aumentato, a meno di fattori interferenti come l'insufficienza renale, che la nostra paziente non presenta. Nel caso clinico è stata inoltre già eseguita una TC addome con mdc che è risultata di norma (risposta 1 errata).

La risposta 4 è infine errata per esclusione considerando il quadro clinico che è estremamente tipico per Pseudoipoadosteronismo di tipo 2. Inoltre, in una paziente con ipertensione ed iperkaliemia il trattamento con ACEi non è certo la scelta più appropriata.

## Bibliografia di riferimento

1. Mulatero P et al. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Sep;67(3):324-34.
2. Riepe FG. Clinical and molecular features of type 1 pseudohypoaldosteronism. *Horm Res*. 2009;72(1):1-9.
3. Gordon RD. Syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate. *Hypertension*. 1986 Feb;8(2):93-102.
4. Funder JW et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 May;101(5):1889-916.
5. Alam S et al. High prevalence and a long delay in the diagnosis of primary aldosteronism among patients with young-onset hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Jun;94(6):895-903.

### Autori

Emanuele Varaldo

Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U

Dipartimento di Scienze Mediche

Università degli Studi di Torino

[emanuele.varaldo@unito.it](mailto:emanuele.varaldo@unito.it)