

**CFC: national prevention project
Perugia 25-27-9-2015**

IPERTENSIONI SECONDARIE (ENDOCRINE)



Sergio Gambardella Dipartimento medicina dei sistemi
Università di Roma "Tor Vergata"
U.O.C. Diabetologia, Policlinico Tor Vergata/ASL RM B

IPERTENSIONI ENDOCRINE: CLASSIFICAZIONE

(costituiscono il 9-10% di tutti i tipi di ipertensione)

PRIMARIE : A) **IPERALDOSTERONISMO**—primario (m. CONN)
-secondario

B) **ECCESSO DI ALTRI MINERALOCORTICOIDI**
(pseudoiperaldosteronismo: tumori sec.
DOC, AME congenita ed acquisita (liquirizia)

C) **Feocromocitoma**

SECONDARIE : A) **Sindrome di Cushing**
B) **Iperparatiroidismo**
C) **Diabete mellito**
D) **Acromegalia**
E) **Ipertiroidismo; ipotiroidismo**
F) **Obesità (OSAS)**
G) **Iatrogeniche**

CARATTERISTICHE ANAMNESTICHE E CLINICHE ASSOCIATE ALL'IPERTENSIONE ARTERIOSA ENDOCRINA

ANAMNESI

- a) assenza di familiarità per ipertensione essenziale
- b) esordio 20-50 aa.
- c) inizio improvviso
- d) cefalea
- e) ipertensione grave resistente al trattamento
- f) iatrogenica : estrogeni, testosterone.
GH, acido glicerrizinico

CLINICA

- a) sintomatologia tipica di: tireotossicosi, Cushing, acromegalia-gigantismo, iperaldosteronismo, feocromocitoma, iperparatiroidismo

IPERTENSIONI ENDOCRINE: CLASSIFICAZIONE

(costituiscono il 9-10% di tutti i tipi di ipertensione)

PRIMARIE : A) **IPERALDOSTERONISMO** - primario
-secondario
B) **ECCESSO DI ALTRI MINERALOCORTICOIDI**
(pseudoiperaldosteronismo: tumori sec.
DOC, AME (apparente mineralcorticoidi
eccesso) congenita ed acquisita (liquirizia)
C) **Feocromocitoma**

SECONDARIE : A) **Sindrome di Cushing**
B) **Iperparatiroidismo**
C) **Diabete mellito**
D) **Acromegalia**
E) **Ipertiroidismo; ipotiroidismo**
F) **Obesità (OSAS)**
G) **Iatrogeniche**

IPERTENSIONI ENDOCRINE: CLASSIFICAZIONE

(costituiscono il 9-10% di tutti i tipi di ipertensione)

PRIMARIE : A) IPERALDOSTERONISMO - primario
-secondario

CLASSIFICAZIONE IPERALDO

Iperaldo primario: -iperplasia bilaterale idiopatica (IBI) (60%)
(CONN)
(M/F=1/3)
-adenoma produttore aldosterone (APA) (35%)
-iperplasia monolaterale primitiva (IMP) (2%)
- iperaldosteronismo glucocorticoide sopprimibile
(pseudoiperaldosteronismo)

Iperaldo secondario con ipertensione
- ipertensione nefrovascolare
- Reninomi

Sospetto clinico di ipertensione da mineralcorticoidi

- **IPERTENSIONE SEVERA SISTOLICA/DIASTOLICA**(resistente al trattamento)
- **MODESTA IPERNATRIEMIA**
- **MODESTA IPOMAGNESEMIA**
- **ASSENZA DI EDEMA** (escape renale)
- **AFFATICABILITA', CRAMPI, POLIURIA, POLIDIPSIA**
- **IPOKALIEMIA** E **ALCALOSI METABOLICA, IPERKALIURIA**



Es.

- **Potassiemia: 2.8 mEq/l**
- **Potassiuria : 80 mEq/l**

— **la potassiuria rientra nei limiti normali ma è patologica se vista in rapporto alla potassiemia**

— **Sono stati descritti numerosi casi di iperaldosteronismo primario con potassiemia e potassiuria normali:**

- **50-60% nelle iperplasie**
- **20-30% negli adenomi**

Iperaldosteronismo primario : valori clinici di riferimento

SCREENING		VALORI
➤ ALDOSTERONEMIA (RIA)	↑↑↑	>15 ng/dl
➤ RENINEMIA (ICMA)	↓↓↓	<2,5 pg/ml
➤ PRA (RIA)	↓↓↓	<1 ng/ml/h
➤ RATIO ALDOSTERONE (ng/dl)/PRA (ng/ml/h) *	↑↑↑	>30 (40)
➤ ALDOSTERONE URINARIO (24 ore)	↑↑	>20 µg/24h

* Utile in particolare se il p. è già trattato con ipotensivi

American Journal of Kidney Diseases, Vol.37, No 4 (April), 2001: pp 699-705

Screening for Primary Aldosteronism Without Discontinuing Hypertensive Medications: Plasma Aldosterone-Renin Ratio

Brian J.Gallay,MD, PhD, Suhail Ahmad, MD, Lei Xu, PhD, Bert Toivola, PhD,
and Robert C.Davidson, MD

INTERFERENZE FARMACOLOGICHE SUI DOSAGGI DI RENINA E ALDOSTERONE

➤ <u>SPIRONOLATTONE</u>	$\uparrow R \uparrow A$	<i>Sospendere per 6 settimane</i>
➤ <u>DIURETICI</u>	$\uparrow R \uparrow A$	
➤ <u>ACE-INIBITORI</u> e	$\uparrow R \downarrow A$	<i>Sospendere per 2 settimane</i>
➤ <u>SARTANI</u>		
➤ <u>β-BLOCCANTI</u>	$\downarrow R = A$	
<u>CALCIO ANTAGONISTI a lunga azione</u>		
➤ <u>α-BLOCCANTI</u>	interferenze minori	<i>Utilizzabili</i>

Fattori	effetti su Aldosterone	effetti su PRA	aldo/PRA
FARMACI			(FP)
β -bloccanti	↓	↓ ↓	↑ ↑
α 2 agonisti centrali	↓	↓ ↓	↑ ↑
FANS	↓	↓ ↓	↑ ↑
Diuretici Kdisperdenti	↓	↑ ↑	↓ ↓
Diuretici Krisparmiatori	↑	↑ ↑	↓ ↓
ACEI, sartani,	↓	↑ ↑	↓ ↓
Ca-antagonisti diidropiridinici, α bloccanti	→ ↓	↑	→ ↑ (N)
BILANCIO DEL K			
Ipopoptassiemia	↓	→ ↑	↓
Carico di K	↑	→ ↓	↑
SODIO NELLA DIETA			
Restrizione di Na	↑	↑ ↑	↓
Aumento di Na	↓	↓ ↓	↑
ETA' AVANZATA	↓	↓ ↓	↑
ALTRE CONDIZIONI			
IRC	→	↓	↑
Gravidanza	↑	↑ ↑	↓
Ipertensione nefrovascolare	↑	↑ ↑	↓

IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Test di screening (Aldosterone/PRA = ARR)
se ARR ≥ 40 con aldosterone > 15 ng/dL

$$\text{Es.: } \frac{\text{aldosterone } 35 \text{ ng/dl}}{\text{PRA } 0.6 \text{ ng/ml/h}} = \text{ARR: } 58$$

Test dell'ortostatismo?



TEST DELL'ORTOSTATISMO

- Diagnosi di iperaldosteronismo e d.d. tra iperplasia surrenalica e adenoma secernente aldosterone

Prelievo per aldosterone in clinostatismo e dopo 2-4 ore in ortostatismo:

- *Normali: ↑ 2-4 volte aldosterone sul basale
- *Iperplasia: ↑ 30-50% rispetto al basale
- *Adenoma: nessun aumento rispetto al basale

Molti lo prescrivono ancora ma è da abbandonare

IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Test di screening (Aldosterone/PRA = ARR)
se ARR ≥ 40 con aldosterone > 15 ng/dL

$$\text{Es.: } \frac{\text{aldosterone } 35 \text{ ng/dl}}{\text{PRA } 0.6 \text{ ng/ml/h}} = \text{ARR:}$$

58

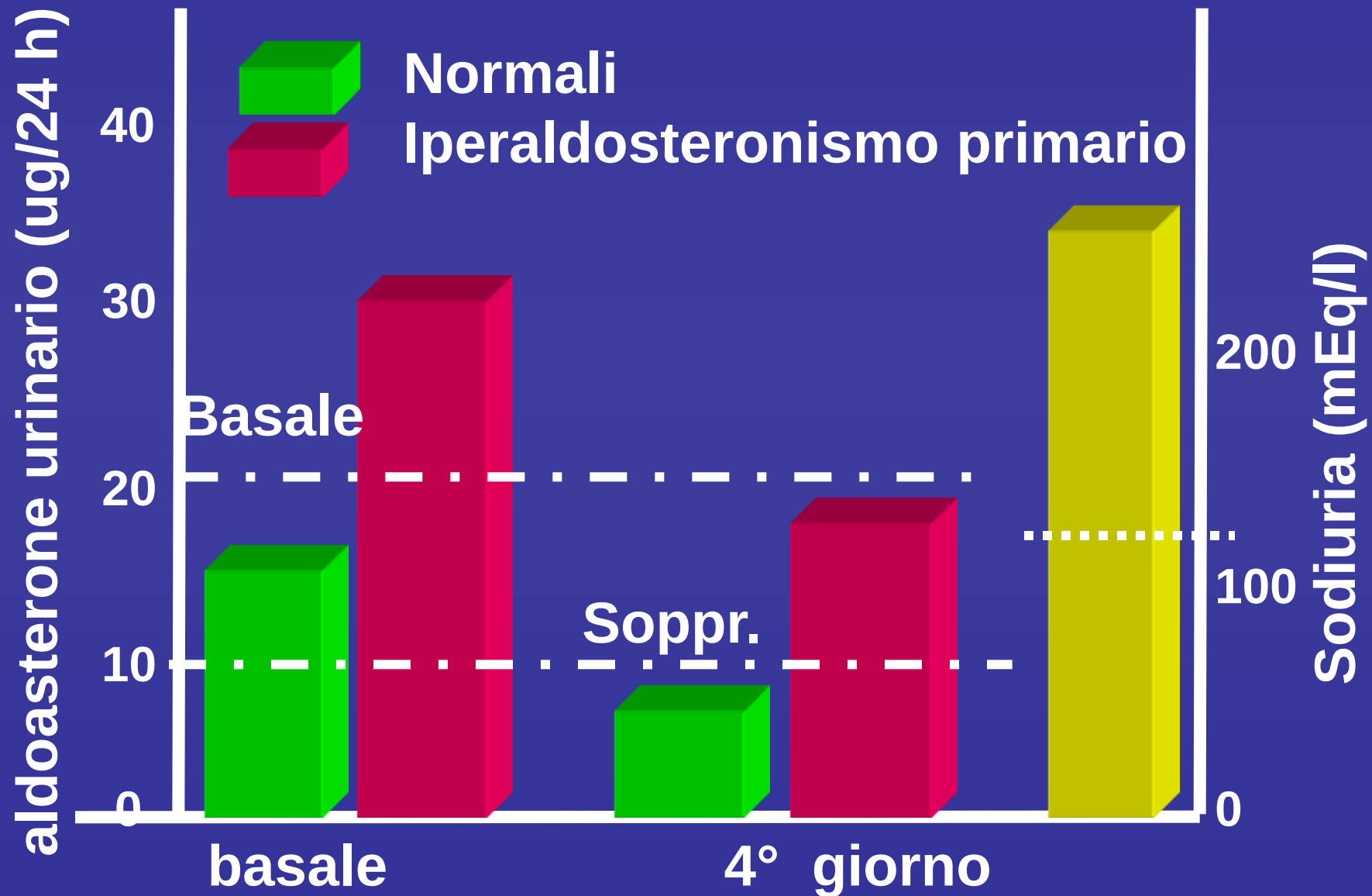


Test di conferma (*carico salino per os o e.v*)



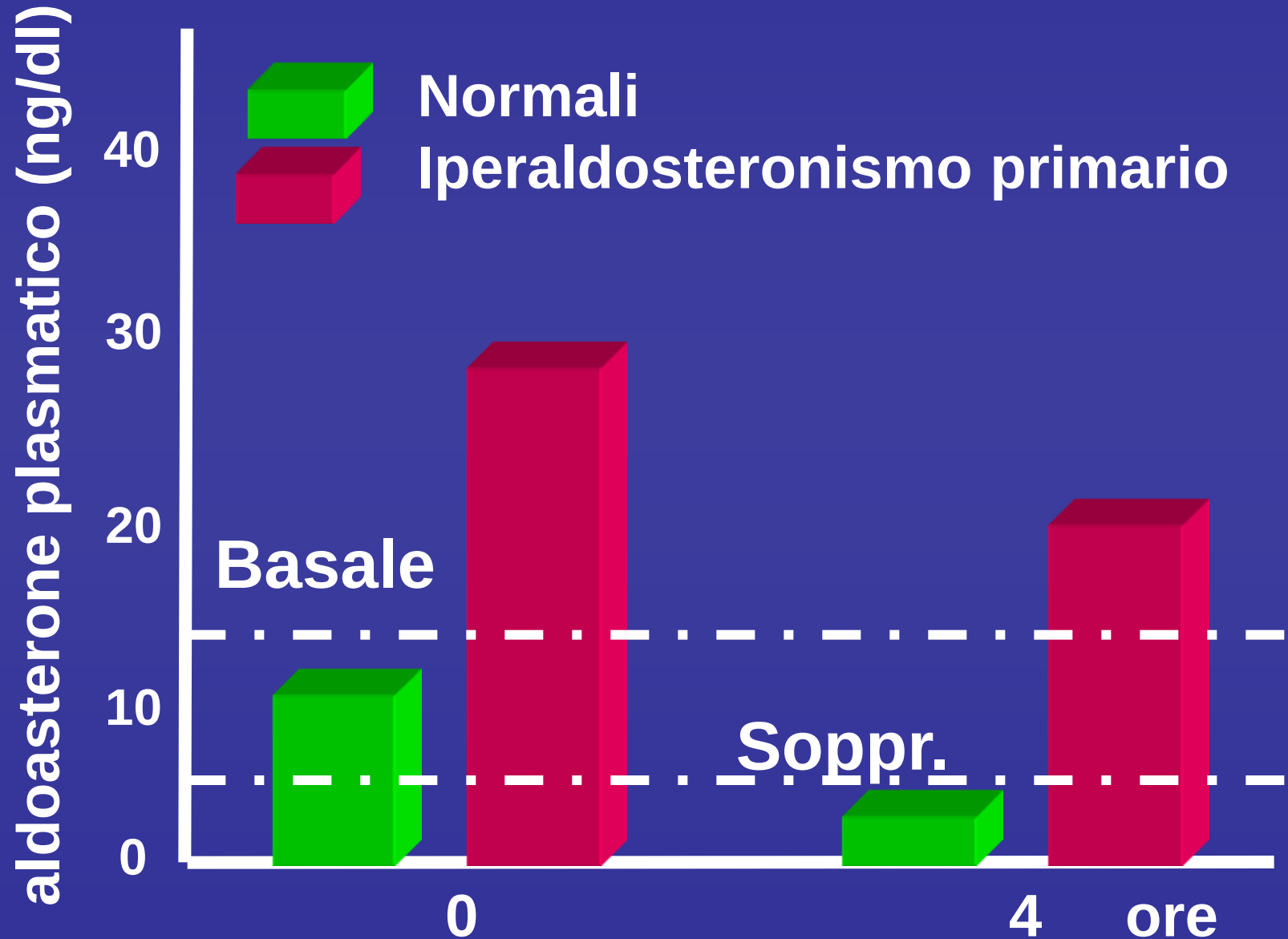
TEST CARICO SALINO PER OS

(18 g NaCl per 3 giorni)



TEST CARICO SALINO PER INFUSIONE

(500 ml/h per 4 ore)



IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

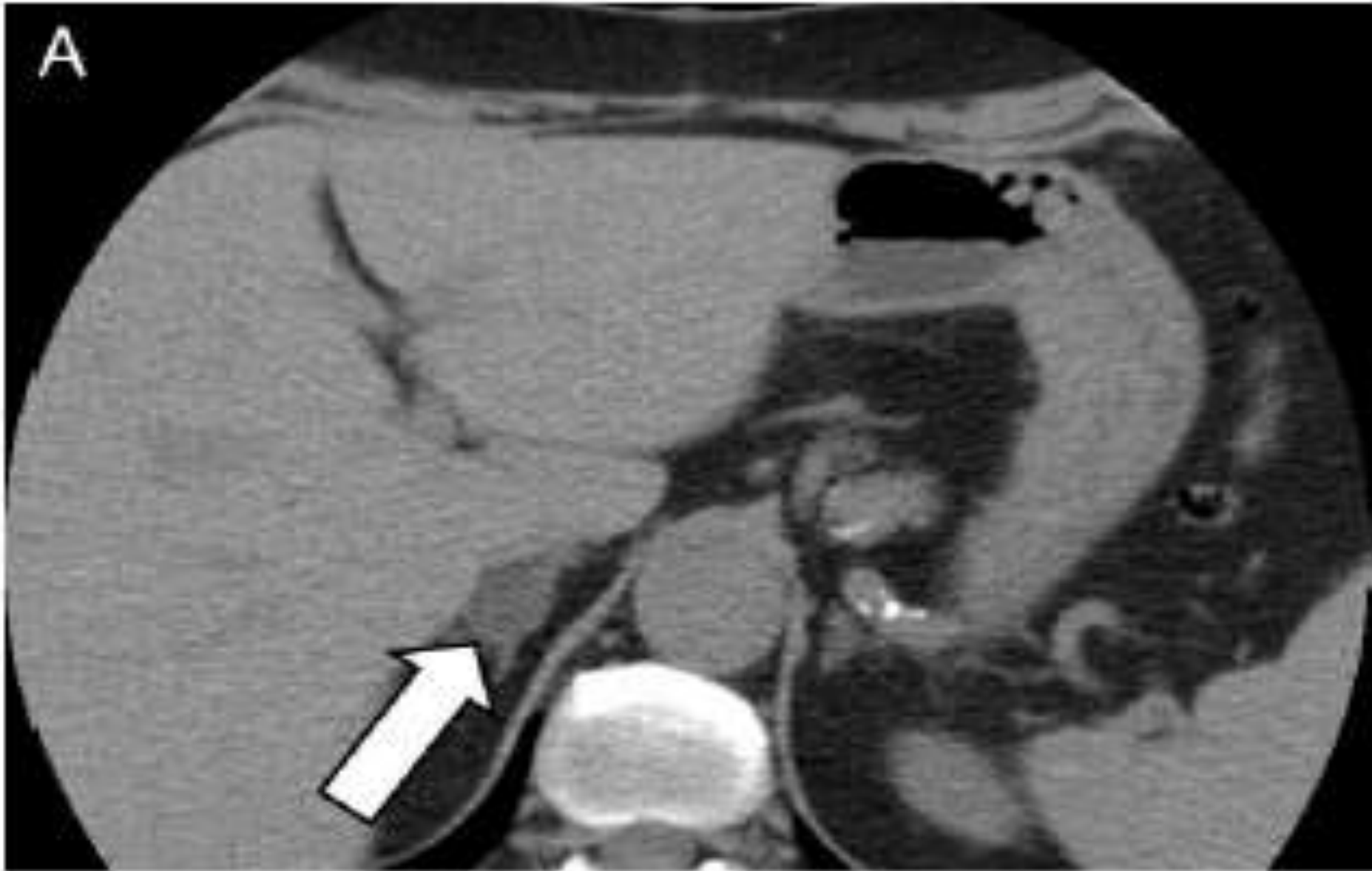
Test di screening (Aldosterone/PRA = ARR)
se ARR ≥ 40 con aldosterone > 15 ng/dL

Test di conferma (*carico salino per os o e.v*)

TC/RMN surreni



IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO



IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Test di screening (Aldosterone/PRA = ARR)
se ARR ≥ 40 con aldosterone > 15 ng/dL

Test di conferma (*carico salino per os o e.v*)

TC/RMN surreni

Cateterismo venoso selettivo surrenalico

Adenoma
Terapia chirurgica

Iperplasia bilaterale
Antialdosteronico



IPERTENSIONE DA MINERALCORTICOIDI

DOSAGGIO
RENINEMIA (R)
ALDOSTERONEMIA (A)

↓ R
↑ A

IPERALDOSTERONISMO
PRIMARIO

↑ R
↑ A

IPERALDOSTERONISMO
SECONDARIO

↓ R
↓ A

PSEUDOIPER

ALDOSTERONISMO

- ✓ Tumore sec. DOC
- ✓ AME (app. eccesso mineralcorticoidi)
 - a) Congenita (tipo 1,2)
 - b) Acquisita (abuso di liquirizia)
- ✓ ACTH ECTOPICO
- ✓ MLC ESOGENI (spray nasale, etc.)

IPERALDOSTERONISMO SECONDARIO

Situazioni cliniche a diversa
patogenesi

che hanno in comune **l'attivazione
del sistema renina-angiotensina
e l'aumento dell'aldosterone.**

IPERTENSIONE DA IPERALDOSTERONISMO SECONDARIO

CAUSA	Mineralcorticoidi(MLC)
1) IPERTENSIONE NEFROVASCOLARE a) Sclerosi aterosclerotica (85%) b) Sclerosi fibrodisplasica (15%) c) Cause non comuni (arteriti, aneurismi, trombosi, etc,) 2) TUMORI SECERNENTI RENINA 3) Sindrome di Bartter, Sindrome di Gitelman	*Attivazione del sistema RAAS Aumentano renina e aldosterone Non c'è edema

IPERTENSIONE NEFROVASCOLARE

iter diagnostico

ESAME	VANTAGGI	LIMITI
Ecodoppler Arterie renali	Eccellente test di screening	Accuratezza ridotta negli obesi
Scintigrafia renale Con Captopril	Esalta asimmetria perfusione	specificità 80%
Arteriografia renale	gold standard	Invasività , modica nefrotossicità
Angio TC	Non invasiva	nefrotossicità m.d.c.
Angio RMN	Non invasiva, meno nefrotossica	No stenosi arterie distali

IPERTENSIONI ENDOCRINE: CLASSIFICAZIONE

(costituiscono il 9-10% di tutti i tipi di ipertensione)

PRIMARIE : A) **IPERALDOSTERONISMO** - primario
-secondario

PRIMARIE B) **ECCESSO DI ALTRI MINERALOCORTICOIDI**
(pseudoiperaldosteronismo: sensibile ai glucocorticoidi, tumori sec. DOC, AME congenita e acquisita (liquirizia)
C) **Feocromocitoma**

SECONDARIE : A) **Sindrome di Cushing**
B) **Iperparatiroidismo**
C) **Diabete mellito**
D) **Acromegalia**
E) **Ipertiroidismo; ipotiroidismo**
F) **Obesità (OSAS)**
G) **Iatrogeniche**

IPERTENSIONE DA MINERALCORTICOIDI

DOSAGGIO
RENINEMIA (R)
ALDOSTERONEMIA (A)

↓ R
↓ A

↓ R
↑ A

↑ R
↑ A

**PSEUDO
IPERALDOSTERONISMO**

✓ **TUMORE SEC.DOC**

✓ **AME (APP. ECCESSO
MINERALCORTICOIDI):**

a) **Congenita (tipo1, TIPO 2)**

b) **Acquisita : abuso liquirizia**

✓ **Ipertensione sensibile ai
glicocorticoidi)**

✓ **ACTH ECTOPICO**

✓ **MLC ESOGENI (spray
nasali etc.)**

IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

**IPERALDOSTERONISMO
SECONDARIO**

PSEUDOIPERALDOSTERONISMO

(**AME** : apparent mineralcorticoid excess)

APPARENTE ECCESSO DI MINERALCORTICOIDI

Congenita

tubuli renali

tipo1

tipo2

Deficit : 11β -HSD2

5α -reduttasi

NO degrado cortisolo → cortisone

Stimolo recettori mineralcorticoidi

↑ Na, ↓ K, ipertensione, ↓ PRA, ↓ aldosterone

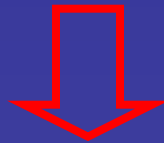
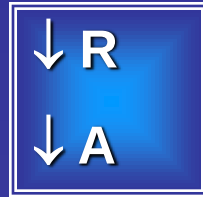
acquisita

Abuso di liquirizia
(acido glicirretinico)

Blocco enzima 11β -HSD2



IPERTENSIONE DA MINERALCORTICOIDI



**PSEUDO
IPERALDOSTERONISMO**

✓ **MLC ESOGENI (spray
nasali etc.)**

IPERTENSIONI ENDOCRINE: CLASSIFICAZIONE

(costituiscono il 9-10% di tutti i tipi di ipertensione)

PRIMARIE : A) IPERALDOSTERONISMO - primario
-secondario

PRIMARIE B) ECCESSO DI ALTRI MINERALOCORTICOIDI
(pseudoiperaldosteronismo: tumori sec.
DOC, AME congenita e acquisita (liquirizia)

PRIMARIE C) Feocromocitoma

SECONDARIE : A) Sindrome di Cushing
B) Iperparatiroidismo
C) Diabete mellito
D) Acromegalia
E) Iperparatiroidismo; ipotiroidismo
F) Obesità (ODAS)
G) Iatrogeniche

FEOCROMOCITOMA - sintomatologia clinica

- Cefalea*
- Cardiopalmo*
- Sudorazione*
- Pallore*
- Ipertensione parossistica*
- Ipertensione persistente
- Ipotensione ortostatica
- Nausea, vomito
- Flushing
- Astenia, tremori
- Iperglicemia

*sintomi tipici delle crisi parossistiche, legate ad un brusco rilascio di catecolamine

FEOCROMOCITOMA



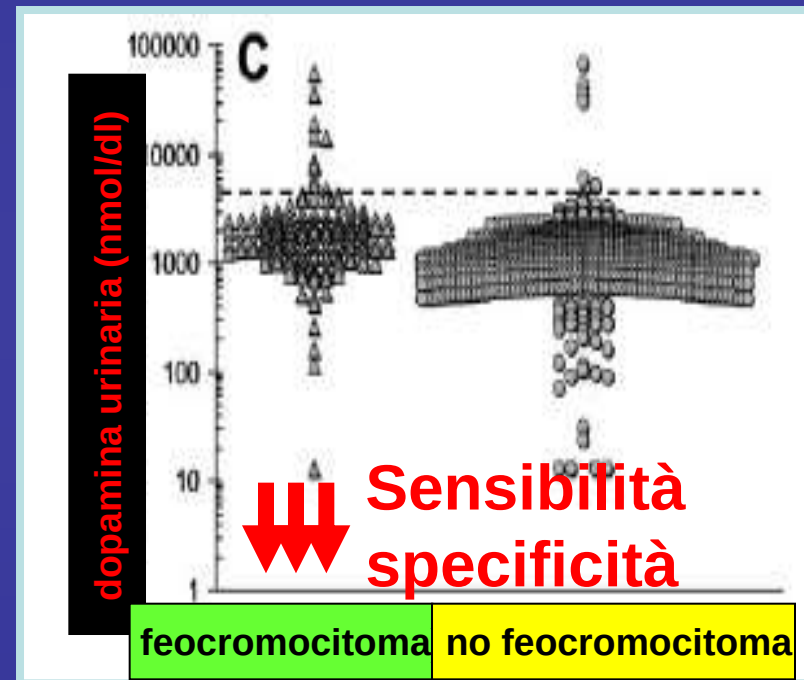
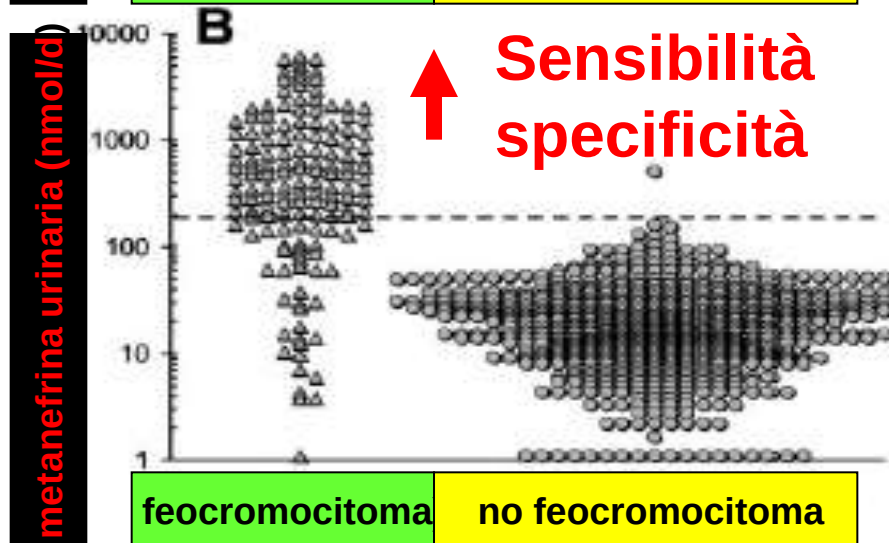
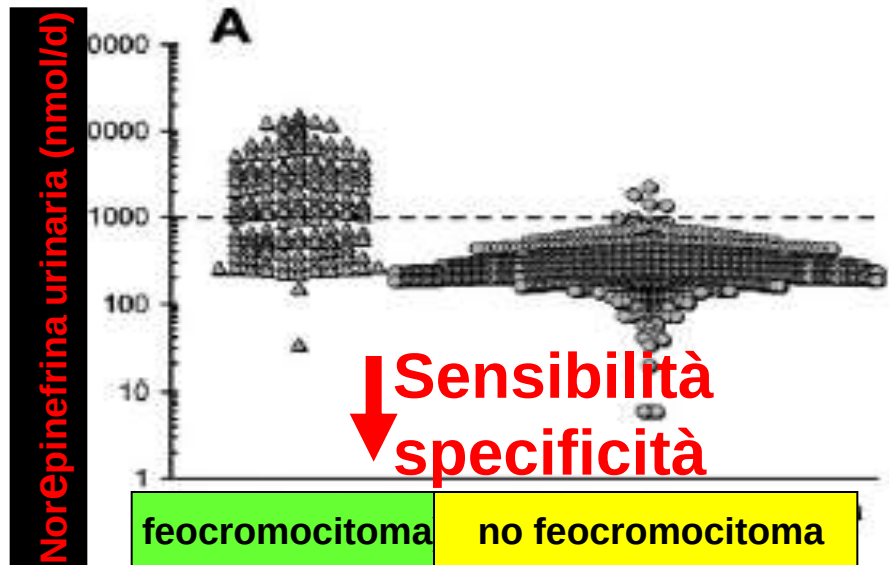
**Sintomatologia clinica
Sospetto diagnostico**

**Catecolamine,
metanefrine, dopamina
urinarie**



Feocromocitoma:

norepinefrina vs metanefrina vs dopamina



FEOCROMOCITOMA



**Sintomatologia clinica
Sospetto diagnostico**

**Catecolamine,
metanefrine, dopamina
urinarie**



, metanefrine urinarie



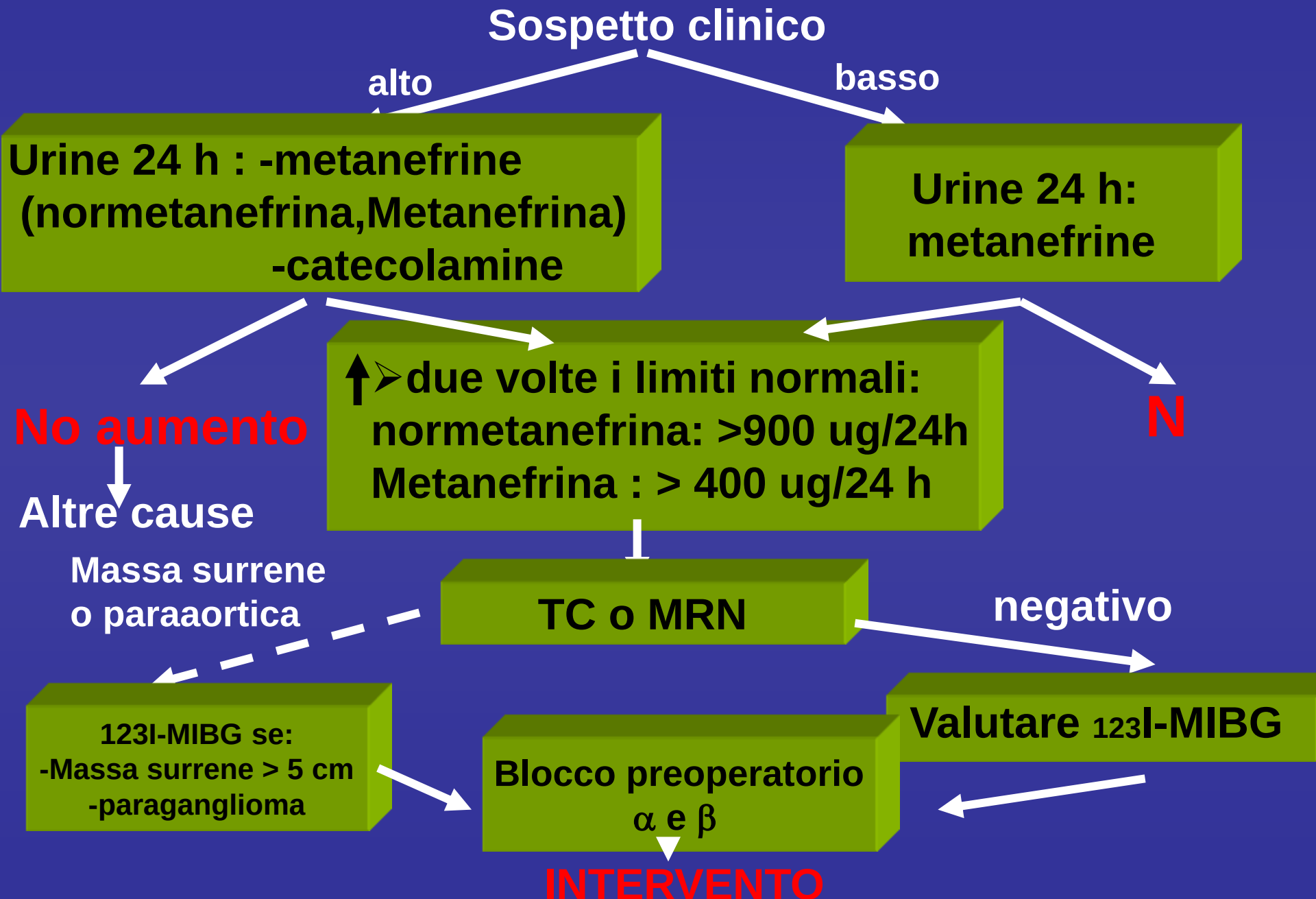
TAC, RMN



Feocromocitoma



FLOW CHART DIAGNOSTICA DEL FEOCROMOCITOMA



IPERTENSIONI SECONDARIE :

- A) Sindrome di Cushing**
- B) Iperparatiroidismo**
- C) Diabete mellito**
- D) Acromegalia**
- E) Ipertiroidismo; ipotiroidismo**
- F) Obesità (OSAS)**
- G) Iatrogeniche**

IPERTENSIONI SECONDARIE (resistenti al trattamento)

- **Sindrome dell'apnea notturna (OSAS)**
- **Ipertensione da estro-progestinici**

IPERTENSIONE RESISTENTE

Definizione

L'ipertensione resistente è definita come una pressione sistolica e/o diastolica **>140/90 mmHg**, **nonostante** un'adeguata **correzione dello stile di vita** e una terapia farmacologica con **almeno tre farmaci a dosaggio pieno**.

IPERTENSIONE RESISTENTE

- **Sindrome dell'apnea notturna (OSAS)**
- **Ipertensione da estro-progestinici**

EPIDEMIOLOGIA: IPERTENSIONE DA ESTRO-PROGESTINICI

**Incremento dei valori pressori entro 4 mesi
dall'inizio dell'assunzione di EP e ritorno a valori
normali entro 1 anno dalla sospensione**

(Clezy, Br Heart J 1972)

**L'aumento della PA può dipendere dalla durata
dell'assunzione**

(Khaw, Br Med J 1982)

**Interessa 5%-20 % delle donne che assumono estro-
progestinici (RR=2-2.5)**

(Mulatero et al. J Hypertension, 2001)

ESTRO-PROGESTINICI: FISIOPATOLOGIA

Aumento della sintesi
epatica di AGT

Influenza
genetica

Aumentata
attività
simpatica

Attivazione
SRA

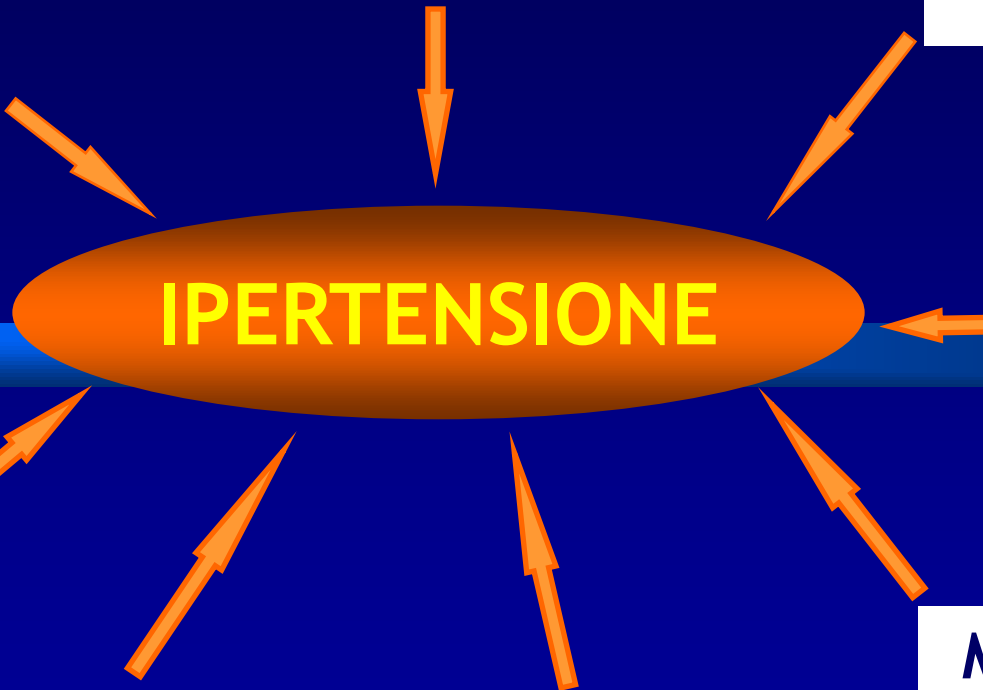
IPERTENSIONE

Aumento
volume
plasmatico

Alterazioni
renali

Aldosterone,
Cortisolo,
DOC

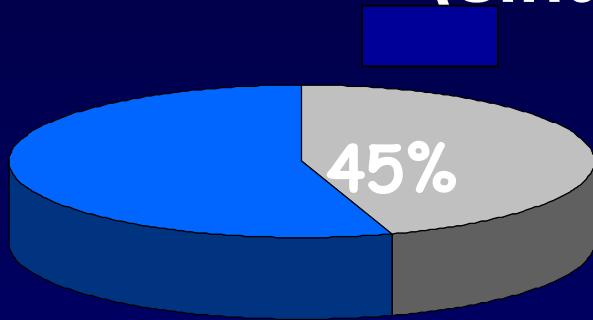
Mancanza di
feedback neg
sulla renina



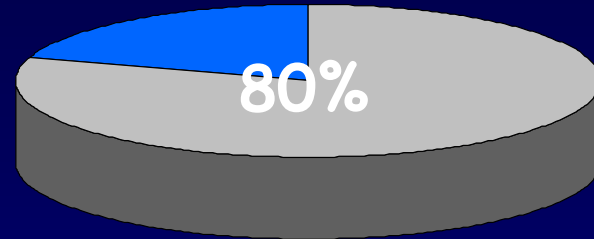
IPERTENSIONE RESISTENTE

- **Sindrome dell'apnea notturna (OSAS)**
- **Ipertensione da estro-progestinici**

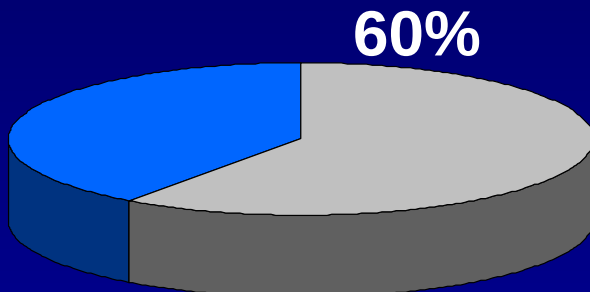
CONSEGUENZE CARDIOVASCOLARI DELL'OSAS (sindrome apnea notturna)



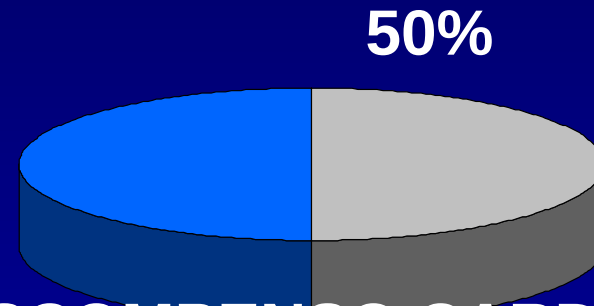
IPERTENSIONE



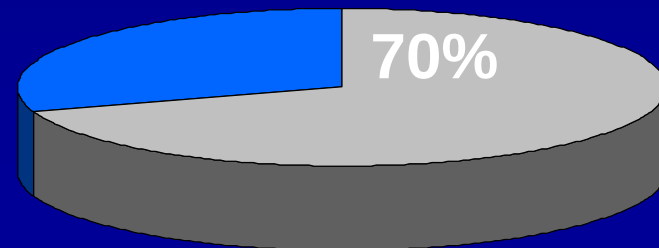
IPERTENSIONE FARMACO-RESISTENTE



ICTUS



SCOMPENSO CARDIACO



MALATTIA CORONARICA

IPERTENSIONI SECONDARIE :

A) Sindrome di Cushing

B) Iperparatiroidismo

C) Diabete mellito

D) Acromegalia

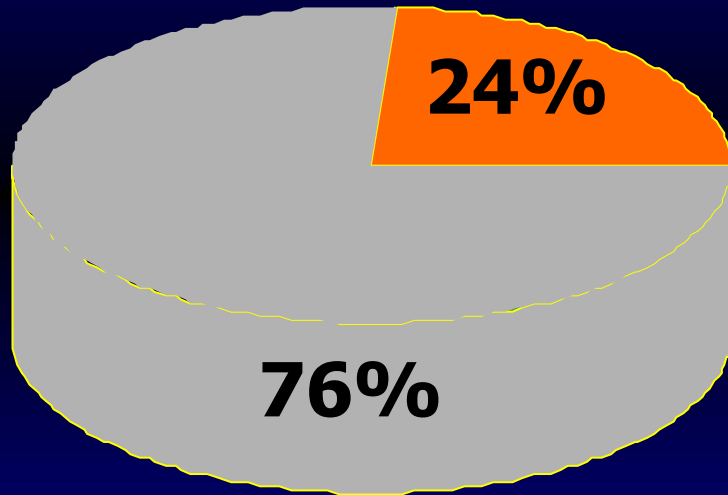
E) Iperparatiroidismo; ipotiroidismo

F) Obesità (OSAS)

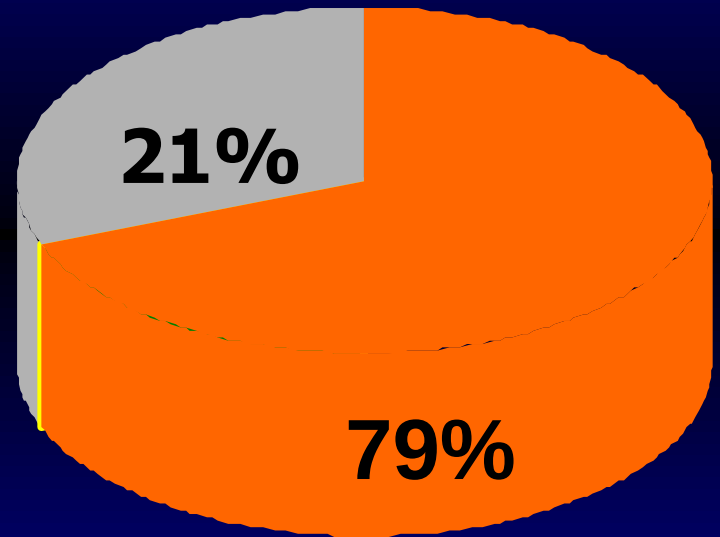
G) Iatrogeniche

Diabete di tipo 1

Diabete di tipo 2



Normotensi



Ipertesi

(Jarrett et al, 1993)

patogenesi dell'ipertensione nel diabete



patogenesi ipertensione nel diabete

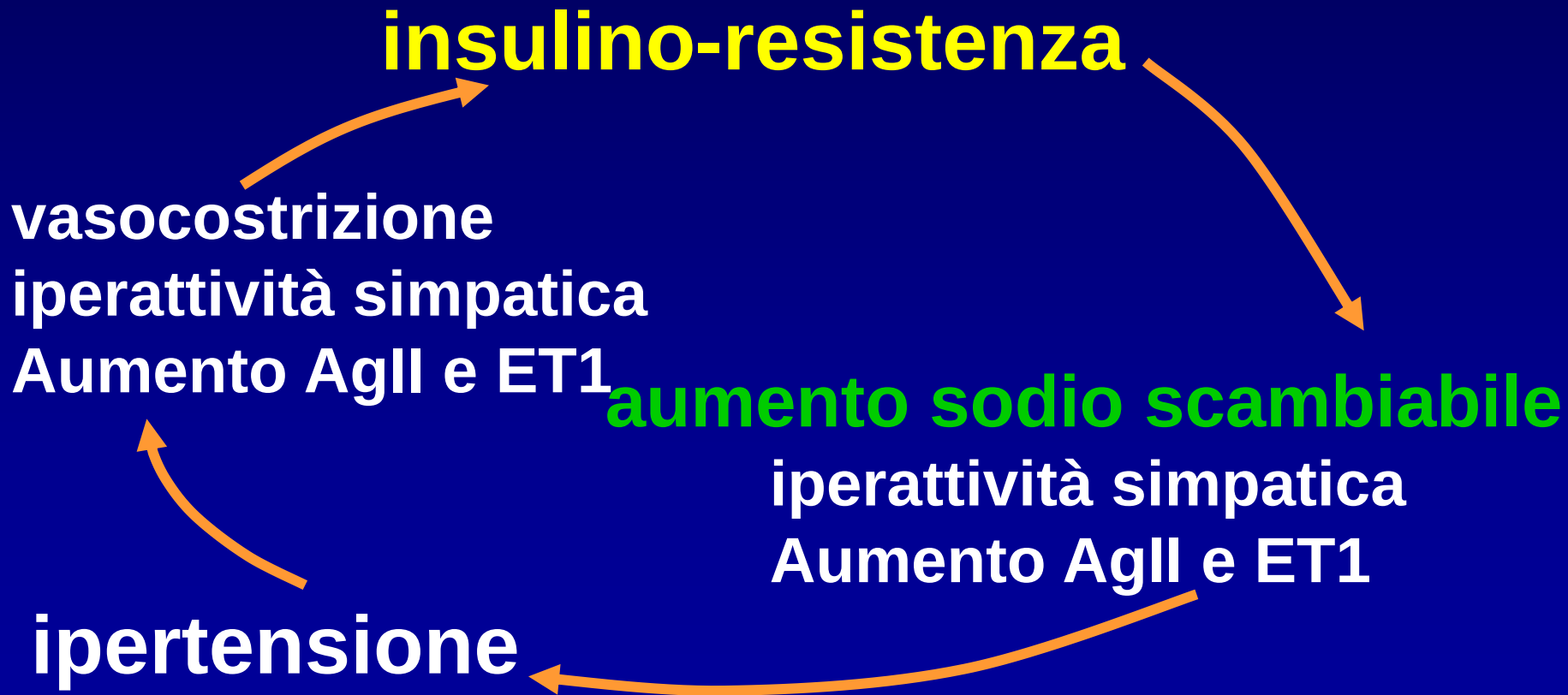
insulino-resistenza

vasocostrizione
iperattività simpatica
Aumento AgII e ET1

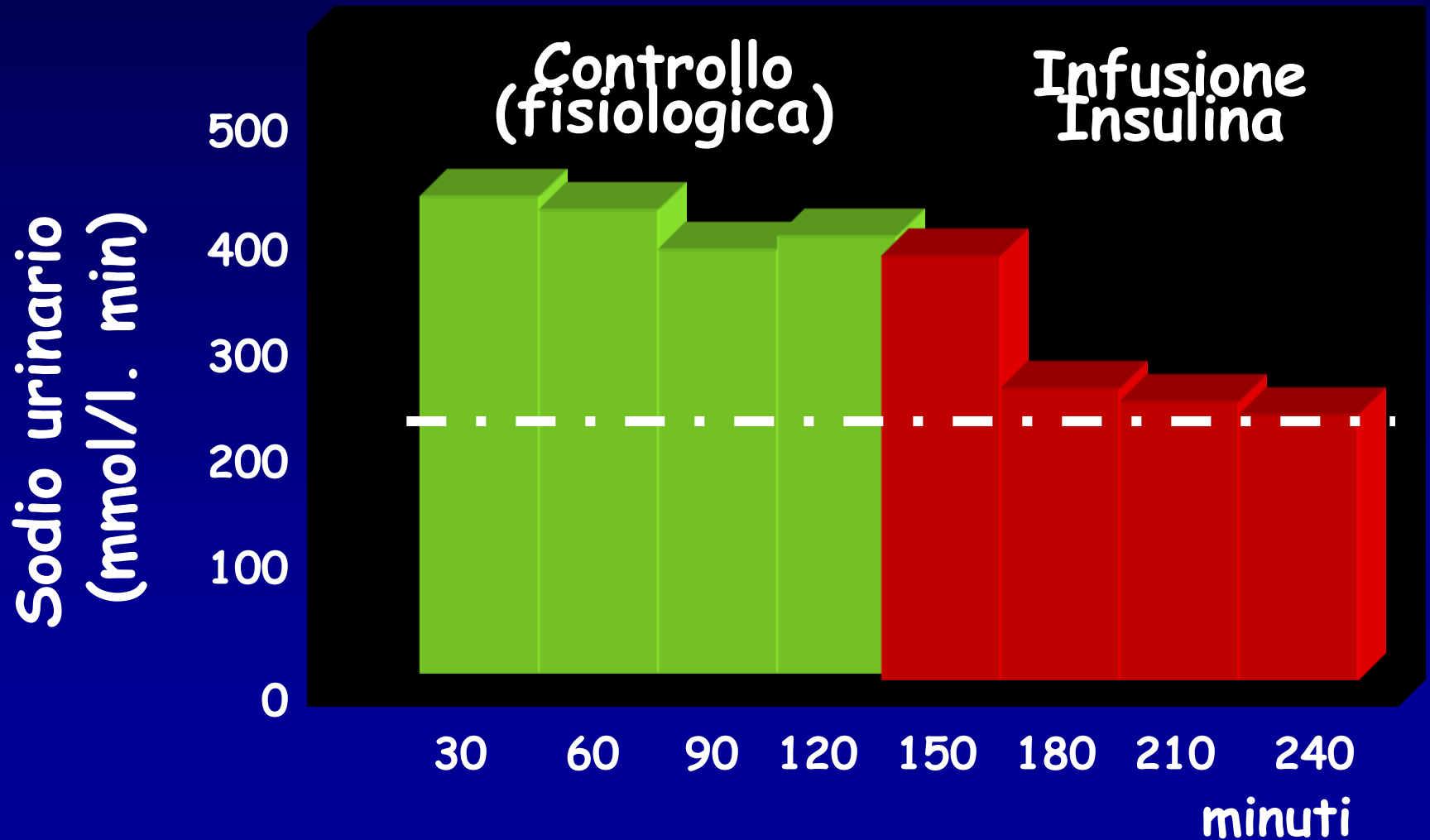
aumento sodio scambiabile

iperattività simpatica
Aumento AgII e ET1

ipertensione



EFFETTO DELL'IPERINSULINEMIA ACUTA SULLA ESCREZIONE RENALE DI SODIO



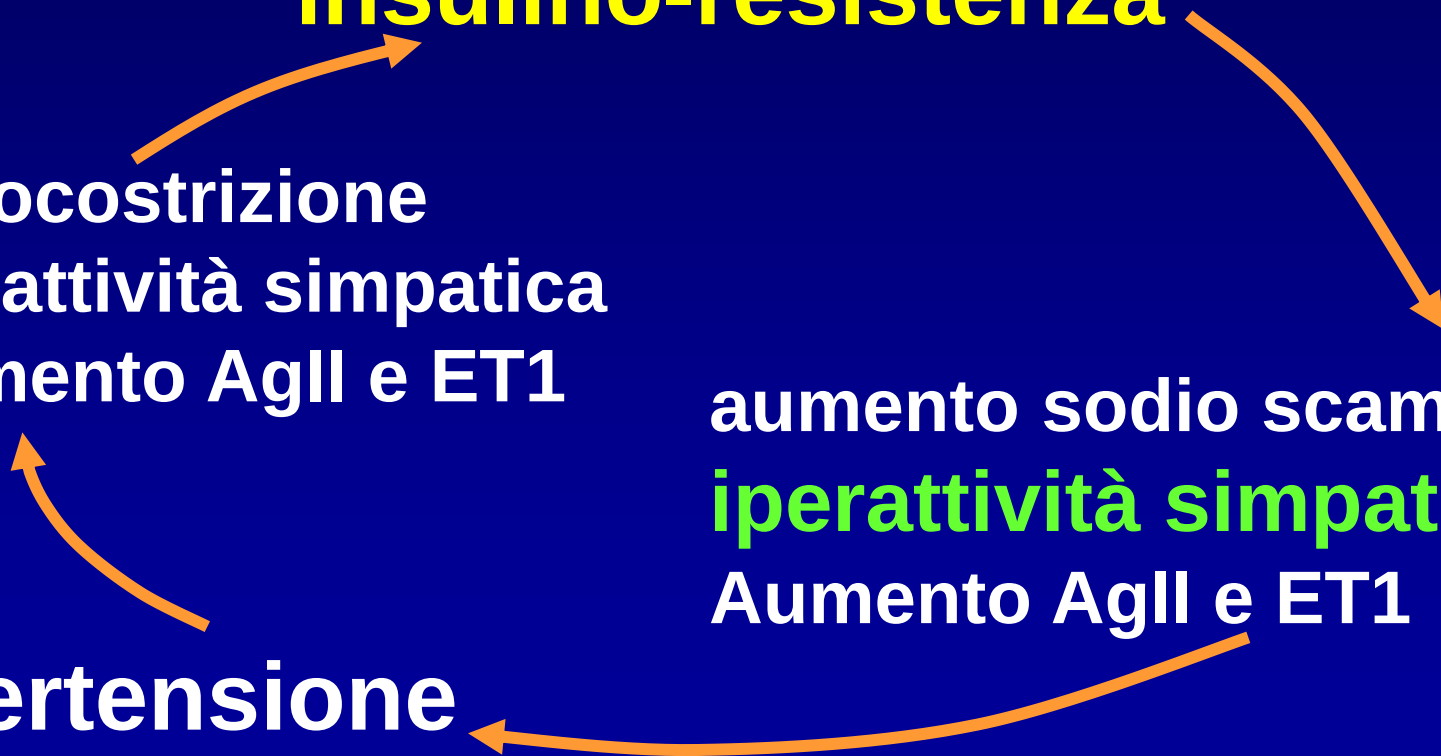
patogenesi ipertensione nel diabete

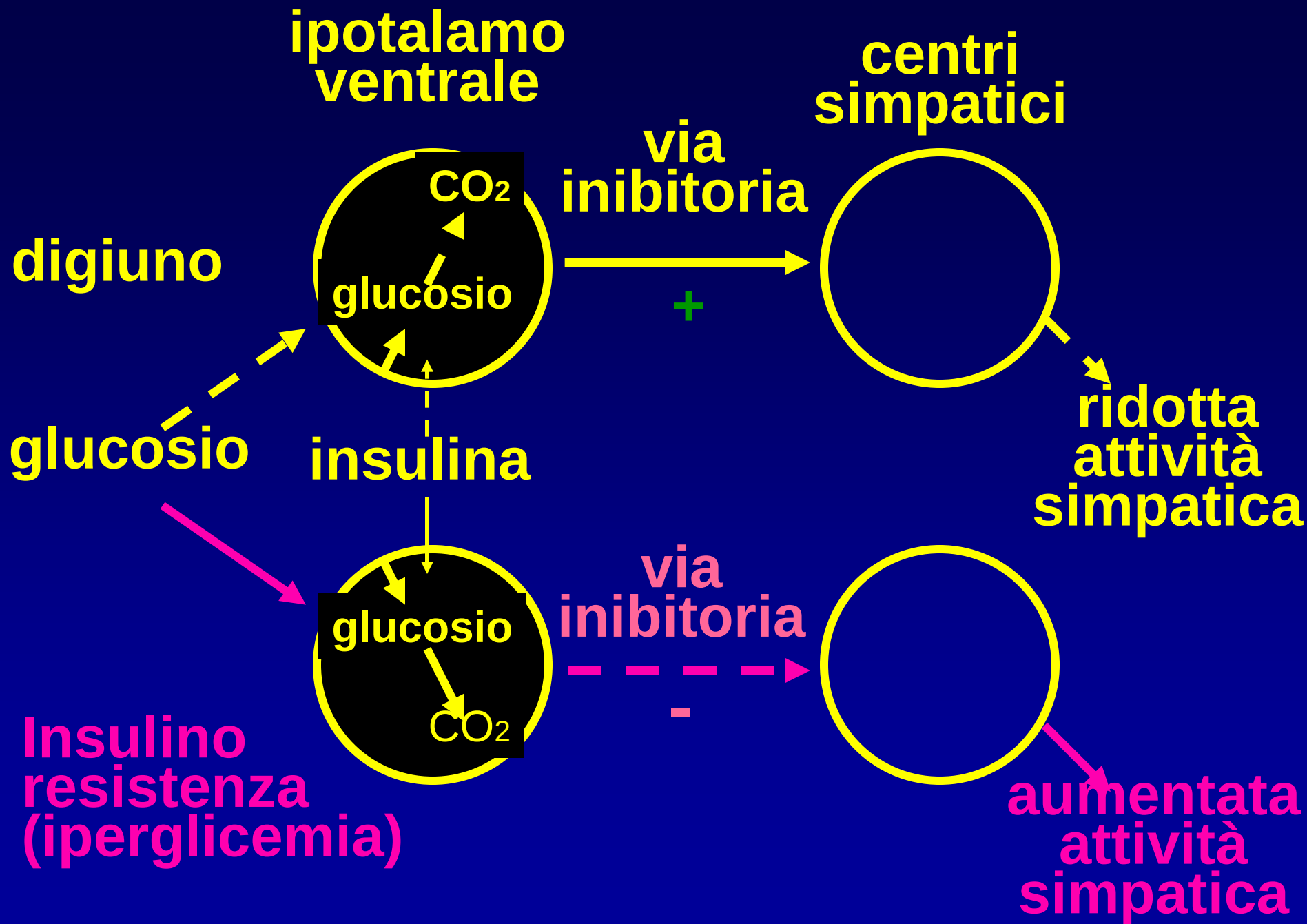
insulino-resistenza

vasocostrizione
iperattività simpatica
Aumento AgII e ET1

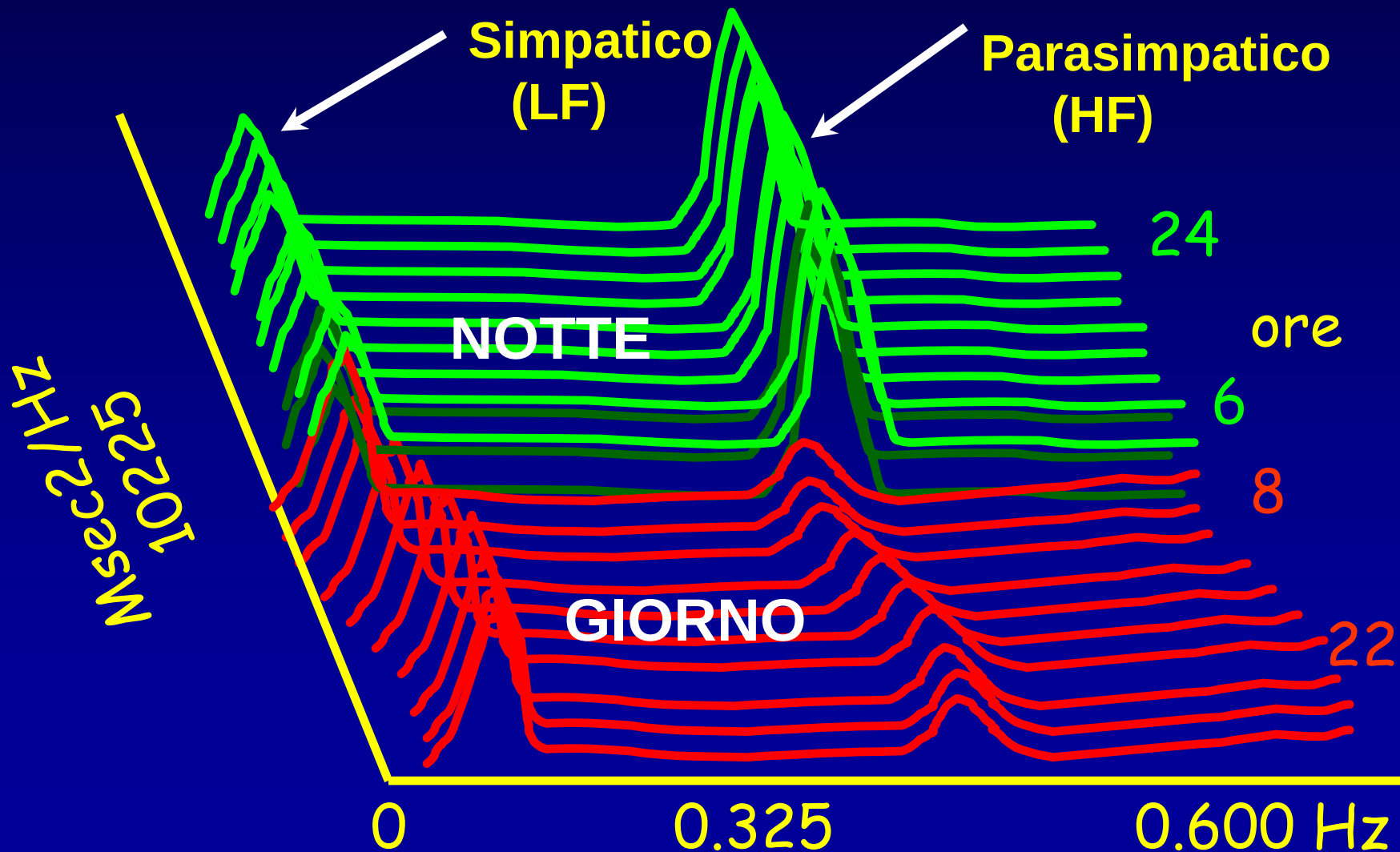
aumento sodio scambiabile
iperattività simpatica
Aumento AgII e ET1

ipertensione

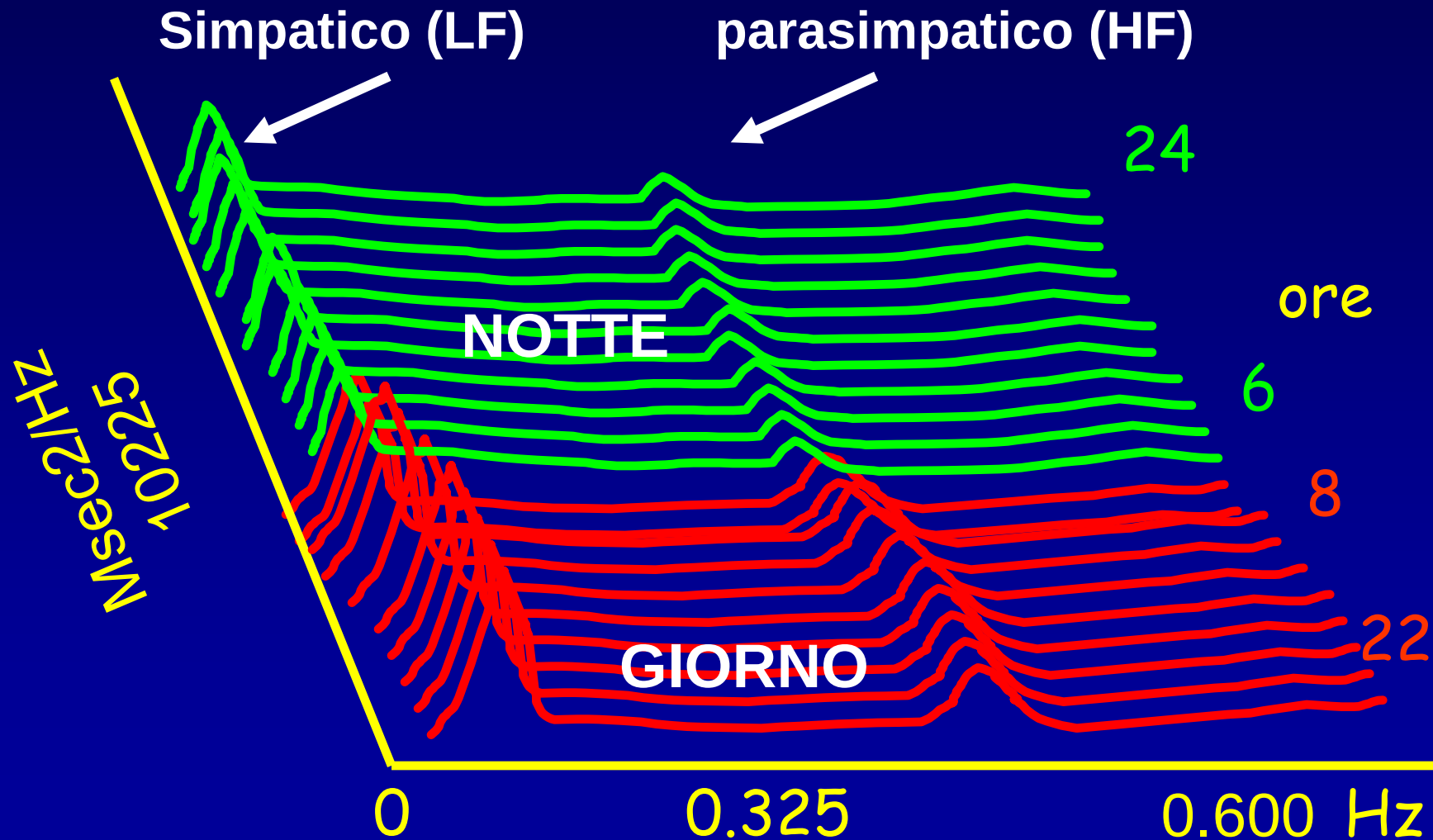




ANALISI SPETTRALE CARDIACA DI UN SOGGETTO NORMALE



ANALISI SPETTRALE CARDIACA DI UN SOGGETTO AFFETTO DA OSAS



patogenesi ipertensione

insulino-resistenza

vasocostrizione
iperattività simpatica
Aumento AgII e ET1

aumento sodio scambiabile
iperattività simpatica
Aumento AgII e ET1

ipertensione



HYPERTENSION IN DIABETES STUDY (HDS)

Rischio cardiovascolare nel diabetico



IL RISCHIO AUMENTA DI:

- 200% per l'ictus
- > 50% per l'infarto del miocardio

fine