

Non sempre i surreni sono i colpevoli...

Antonio Sacchetta

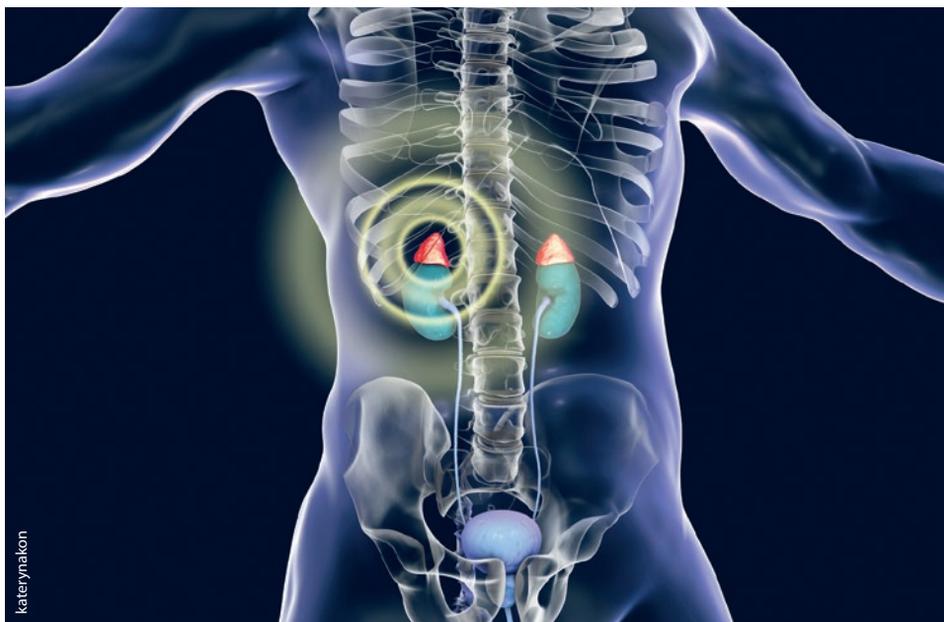
Uomo di 52 anni, artigiano nel settore alimentare, giunge dal Pronto Soccorso con diagnosi di: ipertensione arteriosa di primo riscontro con ipokaliemia e sospetto iperaldosteronismo. Nel passato una colica renale destra, con emissione spontanea di calcolo (non analizzato) e tre anni fa deficit transitorio del nervo facciale sinistro (centrale? periferico?), con TAC encefalo riferita negativa. L'importante poliuria (> 6 litri al dì) viene giustificata dalla rilevante ipopotassiemia (1,6 mEq/L), che viene subito posta in correzione per fleboclisi, a cui viene aggiunto antialdosteronico ad alte dosi e monitorato l'elettrocardiogramma. Condizioni generali buone, viene solo riferita dai familiari un po' di "inquietudine" nelle settimane precedenti, ma in particolare il nostro paziente non si sente astenico, né riferisce dolori muscolari che ci saremmo aspettati dal livello di potassiemia e anche dal valore delle CPK 1.934 U/L, che poi comunque, gradatamente, si normalizza a 158 U/L (46-171) in ottava giornata, parallelamente al miglioramento

dell'ipopotassiemia. Il paziente, è perfettamente lucido e collaborante. Sembra una diagnosi facile: l'iperaldosteronismo primitivo è la più frequente causa di ipertensione arteriosa secondaria¹, per cui procediamo a uno studio laboratoristico e di metodiche d'immagine delle ghiandole surrenali. La risposta alla terapia non è immediata – PA da 220/120 scende a 180-160/100-110 – anche con ipotensivi a dosi piene (amlodipina 10 mg, doxazosina fino a 8 mg/die, oltre a canreonato di potassio 800 mg e KCL 0,6% 80 mEq/die). Sia all'ecografia che alla TAC addominale, entrambe effettuate per lo studio dei surreni e negative per lesioni, la vescica è sempre piena e scarso lo svuotamento del viscere, a fronte dell'importante poliuria, che però lo infastidisce solo di notte ed è l'unico "sintomo". All'equilibrio acido base alcalosi metabolica (pH 7,60; BE 20,1; con bicarbonati attuali 44,2 mmol/L), densità urinaria 1009. I prelievi ormonali vengono effettuati, pur evitando ACE inibitori e sartani, ma di necessità sotto costante somministrazione di antialdosteronico e di potassio cloruro; viene poi aggiunto ramipril 5 mg. Vi è anche altera-

U.O. Medicina Interna, Ospedale San Camillo, Treviso
antonio.sacchetta@gmail.com

zione della biochimica epatica, con AST 198 U/L, ALT 191 U/L, che rientrano gradatamente nella norma, e autoimmunità, HAV IgM, Anti HCV e HBsAg negativi. La poliuria, da qualunque causa scatenata, impoverisce ulteriormente di potassio che non sale secondo le attese: saranno necessari 10 giorni per arrivare a 3,8 mEq/L. Ci concentriamo allora sulla poliuria: sarà solo causata dall'ipokaliemia con secondaria ridotta capacità di concentrazione del rene? Abbiamo quindi eseguito RMN encefalo per studio della neuroipofisi – negativa – e dubitiamo di un diabete insipido nefrogenico, anche per il valore della copeptina, che risulta lievemente aumentata 24,21 pmol/l ($\geq 21,4$ pmol/l diabete insipido nefrogenico e sodio < 147 mmol/l), per cui decidiamo di aggiungere in ogni caso Minirin 60 mg 1 cp x 2. Un breve (< 12 ore) test di assestamento porta a un rapido aumento del sodio a 152 mEq/L. Non segni di cardiopatia ipertensiva all'ECG e all'eccardiogramma. Renina (ortostatismo)

$< 0,5$ mIU/ml (v.n. 4,4-46), aldosterone 14,2 pg/ml (v.n. 22-353). Sodiuria aumentata e potassiuria nel range della normalità; osmolarità plasmatica e urinaria calcolate nella norma. Creatinina sempre normale. ACTH 25,1 pg/ml (0-46), cortisolo h 8 19,4 mcg/dL (4,3-22,4), cortisolo urinario 360 mcg/24 h (55,5-286). A questo punto abbiamo escluso l'iperaldosteronismo primitivo, dato confermato dall'apparente "resistenza" all'utilizzo di antialdosteronico, che viene sospeso, e quindi ipotizziamo un apparente eccesso di mineralcorticoidi (AME).² Di solito l'AME viene però diagnosticato nei primi anni di vita. È caratterizzato da poliuria e polidipsia, ritardo della crescita, grave ipertensione associata a livelli bassi di renina e aldosterone, grave ipokaliemia con alcalosi metabolica e, nella maggior parte dei casi, nefrocalcinosi. L'AME è causato da mutazioni omozigoti o eterozigoti composte con perdita di funzione, oppure da delezioni nel gene HSD11B2 (16q22). In tutti i pazienti,



queste mutazioni causano la soppressione o una marcata riduzione dell'attività della 11-beta-idrossisteroide deidrogenasi tipo 2 (11-beta-HSD2), un enzima coinvolto nella conversione del cortisolo in cortisone. La mutazione inattivante porta a concentrazioni locali elevate di cortisolo nei tessuti sensibili all'aldosterone come il rene. Il cortisolo ad alte concentrazioni può reagire in modo crociato e attivare il recettore dei mineralcorticoidi a causa della sua non selettività, portando a effetti simili all'aldosterone. Questo è ciò che causa l'ipopotassiemia, l'ipertensione e l'ipernatriemia associati alla sindrome. È stata peraltro descritta una forma più lieve di AME (AME2, anch'essa causata da mutazioni nel gene HSD11B2), caratterizzata da ipertensione meno marcata e lievi anomalie del metabolismo del cortisolo. In diagnosi differenziale entra una rarissima forma di ipertensione arteriosa: la sindrome di Liddle³, caratterizzata appunto da grave ipertensione, peraltro anch'essa a esordio precoce, associata alla diminuzione dei livelli plasmatici di potassio, renina e aldosterone. La sindrome di Liddle è dovuta alle mutazioni con guadagno di funzione dei geni che codificano per il canale epiteliale del sodio (ENaC), implicato nel riassorbimento del sodio nei tratti distali dei tubuli renali. Queste mutazioni vanno a intaccare l'interazione del ENaC con la proteina Nedd4 (E3 ligasi), provocandone la degradazione da parte del sistema ubiquitina-proteasoma. Questo causerebbe l'espressione costitutiva dei canali ENaC sulla membrana che induce il riassorbimento del sodio, secondaria alla secrezione di potassio e infine all'ipertensione. Ma le malattie oltremodo rare capitano... di rado, per cui abbiamo riproposto, con determinazione, il quesito anamnestico sull'utilizzo di liquirizia. Abbiamo appreso che aveva

acquistato una busta di 25 Kg di polvere di liquirizia con percentuale certificata di acido glicirizzico pari a 3,6-7%: un cucchiaino tutte le mattine in 1/2 kg di yogurt è stato nell'ultimo mese la sua colazione. La liquirizia è costituita dai rizomi e dalle radici dell'omonima pianta (*Glycyrrhiza glabra*), che contengono dal 6 al 12% di glicirizzina (glicoside dell'acido glicirizzico), in cui la componente zuccherina è costituita da due molecole di acido glucuronico. Il potere dolcificante di questo glicoside è stimato essere 50-100 volte superiore a quello dello zucchero; vanta inoltre proprietà fitoterapiche (antivirale, antiulcera, epatoprotettiva, lassativa, antinfiammatoria, espettorante e gastroprotettiva), ma svolge anche un'azione ipertensiva. Tale effetto si esplica a livello epatico e renale, dove un metabolita dell'acido glicirizzico riduce il metabolismo dei corticosteroidi attraverso l'inibizione dell'enzima 11-B-idrossisteroide-deidrogenasi. Questo effetto aumenta l'attività del cortisolo a livello renale, paragonabile a quella esercitata dall'aldosterone, inducendo nell'organismo uno stato di iper-pseudo-aldosteronismo, come nella forma genetica. Risolto il caso e, vista la pericolosità dei valori di ipokaliemia raggiunti, ne abbiamo raccomandato l'astensione, con una "coda" di terapia ipotensiva a scalare: il nostro paziente ci è stato grato di aver "scoperchiato" un vaso di Pandora!

Bibliografia

- 1) UNGER T, BORGHİ C, CHARCHAR F, ET AL. 2020 *International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines*. Hypertension 2020;75:1334-57.
- 2) YOUNG WFJR, STERNS RH, FORMAN JP. *Apparent mineralocorticoid excess syndromes (including chronic licorice ingestion)*. UpToDate, November 2020.
- 3) ENSLOW BT, STOCKAND JD, BERMAN JM. *Liddle's syndrome mechanisms, diagnosis and management*. Integ Blood Press Control 2019;12:13-22.