

## L'aldosteronismo

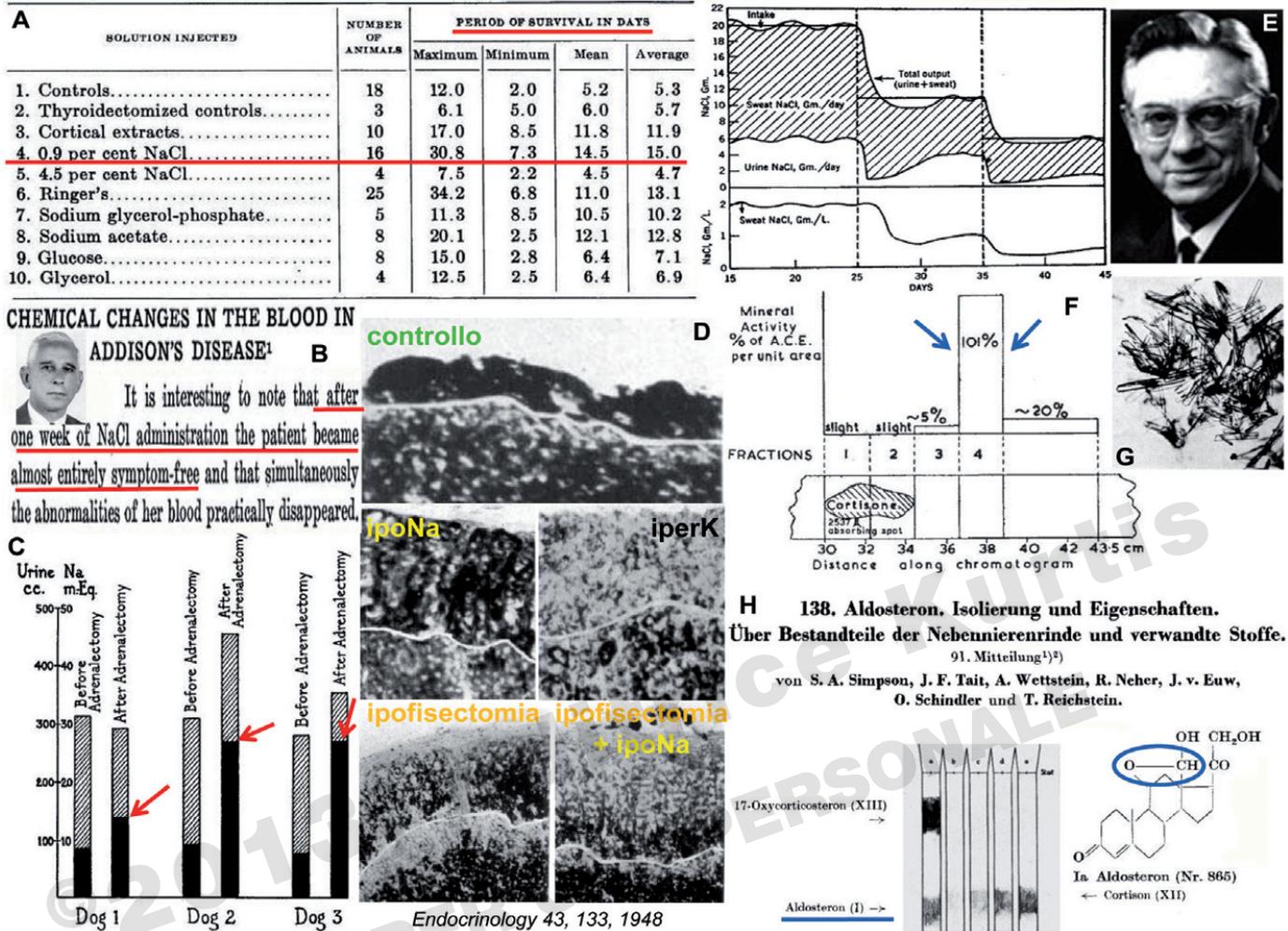
Roberto Toni

Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center - Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

A partire dal 1929-30, quando fu disponibile la "cortina", il primo estratto lipoideo attivo di surrene bovino (Swingle WW, Pfiffner JJ, *Anat Rec* 44, 225; *Science* 71, 321), si osservò che la sua frazione "amorfa" (non cristallizzabile) permetteva la sopravvivenza di cani adrenalectomizzati a dosi inferiori rispetto a quelle della frazione cristallizzabile, da cui erano stati isolati i glucocorticoidi (Kendall EC et al 1934; Wintersteiner & Pfiffner 1935). Poiché sia animali adrenalectomizzati che soggetti addinsoviani potevano sopravvivere con i soli sali di sodio (Na) (Figura 1A-B), si ipotizzò che la frazione amorfa contenesse un ormone Na-ritentivo in grado di agire a livello del rene (Figura 1C), sintetizzato nella zona glomerulata senza il controllo ipofisario (Figura 1D). Durante la 2ª guerra mondiale, poi, l'endocrinologo americano Jerome W. Conn, studiando presso l'ospedale universitario di Ann Harbor l'equilibrio elettrolitico nei militari impegnati nei climi tropicali del Pacifico, documentò che l'acclimatazione riduceva l'escrezione di Na in urine, sudore (Figura 1E) e saliva, ascrivendo tale effetto all'ormone Na-ritentivo, che fu identificato, nel 1952, col nome prima di elettrocortina (Figura 1F-G) quindi aldosterone

(Aldo) (Figura 1H) (1). Infine, nel 1955, Conn descrisse una paziente di 34 anni che da 7 presentava episodi ricorrenti di debolezza muscolare e paralisi agli arti inferiori, associati a tetania diffusa e da 4 ipertensione arteriosa (iperPA) sisto-diastolica (176/104 mmHg) senza edemi periferici (che escludeva insufficienza renale, cardiaca, epatica), poliuria, nicturia, proteinuria e polidipsia, quindi ipokaliemia ( $K = 1,6-2,5$  mEq/l), ipernatremia ( $Na = 146-151$  mEq/l), alcalosi metabolica (pH 7,6) (che suggerivano azione Na-ritentiva renale), urine alcaline e iposteniche, resistenti alla vasopressina, in assenza di iperglicemia e glicosuria (escludenti nefropatia diabetica). Poiché erano presenti elevati livelli urinari di Aldo con normali 17-OH (glucocorticoidi) e -cheto (androgeni) steroidi Conn propose di trattare questa condizione mediante adrenalectomia bilaterale e terapia corticosostitutiva e la presentò il 29 ottobre 1954, in occasione della lettura Presidenziale della Central Society for Clinical Research a Chicago, definendola "aldosteronismo primario" (Aldo 1°) (2) (Figura 2A). Il 10 dicembre 1954 la paziente fu operata da W.C. Baum: a dx fu rimosso un adenoma corticale (diametro 4 cm) contenente Aldo,

a sn biopsizzato un surrene ipoplasico, lasciato *in situ*. In meno di 3 settimane sia il quadro elettrolitico che la pressione arteriosa rientrarono nei limiti. In quella stessa occasione Conn distinse l'Aldo 1° da condizioni con edema periferico (nefropatia, insufficienza cardiaca, cirrosi epatica scompensata, eclampsia) nelle quali l'Aldo era incrementato in assenza di lesione surrenale, definendole "aldosteronismo secondario" (Aldo 2°), per le quali suggerì un "evento metabolico comune". Conn, però, non considerò che, sino dal 1904, in alcune di quelle patologie edemigene era stata osservata iperplasia surrenale nodulare (*Arch Int Med* 71, 702, 1943) che egli includerà, invece, 5 anni più tardi nell'eziologia dell'Aldo 1°, ritenuto da adenoma singolo o multiplo (eccezionalmente carcinoma) in 85% dei casi (oggi sappiamo 35%) e iperplasia nodulare in 15% (oggi sappiamo 60% bilaterale e 2% unilaterale, macro- o micro-nodulare) (3). L'iperplasia surrenale nodulare sarà collegata da Conn all'Aldo 2° (iperPA nefro-vascolare) solo 4 anni dopo (*JAMA*, 190, 213, 1964), quando fu chiaro che l'iperPA da ipoperfusione renale (Figura 2B) dipendeva da secrezione di renina (Ren, isolata al Karolinska Institutet di Stoccolma, nel 1898, dal finan-



**Figura 1** - A) Effetto della terapia sostitutiva con NaCl a dosi fisiologiche (in rosso) rispetto ad altri trattamenti, sulla sopravvivenza di gatti adrenalectomizzati (Marine D, Baumann EL, *Am J Physiol* 81, 86, 1927); B) foto di Robert F. Loeb (autore del classico "Cecil and Loeb Textbook of Medicine") con frontespizio e frammento del lavoro del 1932 (*Science*, 76, 420), in cui mostrò l'effetto sostitutivo del NaCl (linea rossa) sulla sopravvivenza di un paziente addisoniano (ri-pubblicato nel 1933, *Proc Soc Exp Biol Med*, 30, 808), confermando C) l'azione Na-ritentiva del surrene, la cui rimozione, nel cane, induceva aumento della natriuria (frecce) (Loeb et al, *J Exp Med* 57, 775, 1933). Nel 1935 G.A. Harrop e coll. provarono che tale azione era indipendente dal bilancio glucidico; D) ruolo regolativo della zona glomerulata del surrene (sopra la linea bianca) sul bilancio elettrolitico del ratto: si noti l'ipertrofia con dieta iposodica (ipoNa) e alto potassio (iperK) e lo stimolo dell'ipoNa anche in presenza di ipofisectomia, di per sé inefficace; E) foto di Jerome W. Conn ed evidenza dell'effetto Na-ritentivo dell'acclimatamento su urine e sudore (*Adv Intern Med* 3, 337, 1949); F) attività mineralcorticoida nella frazione cromatografica (frecce) del surrene bovino (*Grundy et al, Nature* 169, 795, 1952); G) cristalli della "frazione amorfa" corticosurrenalica (Simpson et al, *Experientia* 9, 334, 1953); H) lavoro che identificò l'aldeide in posizione 18 (cerchio), nominante l'aldosterone.

dese R. Tigerstedt) dall'apparato juxtaglomerulare (JG) e sintesi di angiotensina (Ang, caratterizzata tra il 1940 e il 1954 da Braun-Menéndez, Page, e Skeggs) dal sangue, in grado di stimolare la zona glomerulata del surrene,

secondo Conn fino all'iperplasia e all'adenoma, anche autoptico "incidentale" (odierno "incidentoma"). Per altro, 2 anni prima, F.C. Bartter (allievo e collega di F. Albright al MGH di Boston dal 1946 al 1950) aveva descritto 2

pazienti neri (5, 25 anni) normotesi, con alcalosi ipokaliemica/ipocloremica (CL = 75-77 mEq/l) e iperkaliuria insensibile alla riduzione dietetica di K ma riducibile con lo spironolattone, a causa di elevati livelli urinari di

**Un**no Sguardo alla Storia

Aldo, non modificabili dal carico orale di Na e albumina (volemia espansa). Poiché era presente iperplasia JG (Figura 2C-D) fu concluso che si trattava di Aldo 2° da

iperRen 1° di tipo congenito, per insensibilità glomerulare all'Ang (4). Oggi sappiamo che la sindrome di Bartter (4 varianti a trasmissione autosomica recessiva, 1

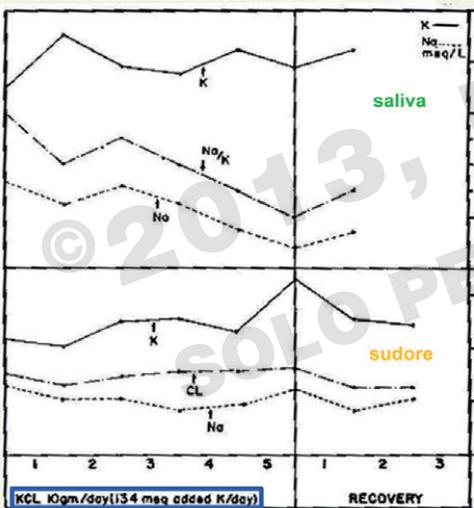
dominante) deriva da mutazione inattivante i geni per i trasportatori di Na, K, Cl nella branca ascendente dell'ansa di Henle, cui segue iperstimolo JG. L'anno suc-

**A** PRESIDENTIAL ADDRESS  
 PART I. PAINTING BACKGROUND  
 PART II. PRIMARY ALDOSTERONISM, A NEW CLINICAL SYNDROME\*  
 JEROME W. CONN, M.D.  
 ANN ARBOR, MICH.

TABLE III. BIOASSAYS OF URINARY SODIUM-RETAINING CORTICOID

Sex	Age	Sodium Output Bioassay µg. DCA/day
Normal Adults		
F	27	115
F	28	82
F	30	29
F	23	29
M	22	24
M	19	101
M	19	79
* Minus value		
Range by Laetscher, 1951 (75-113)		
Patient M. W., F, Age 34 (8 assays on 5 consecutive urine samples)		
No. 1	2,300	No Acid Hydrolysis
No. 2	1,300	600
No. 3	300	
No. 4	1,700	
No. 4	1,700 (Repeat)	
No. 5	700	

Method of Laetscher, but using acid hydrolysis of urine at pH 1.0.  
 \*Means effect opposite from DCA, i.e., increased sodium output.



**B** STUDIES ON EXPERIMENTAL HYPERTENSION  
 BY HARRY GOLDBLATT, M.D., JAMES LYNCH, M.D., RAMON F. HANZAL, Ph.D., AND WARD W. SUMMERVILLE, M.D.

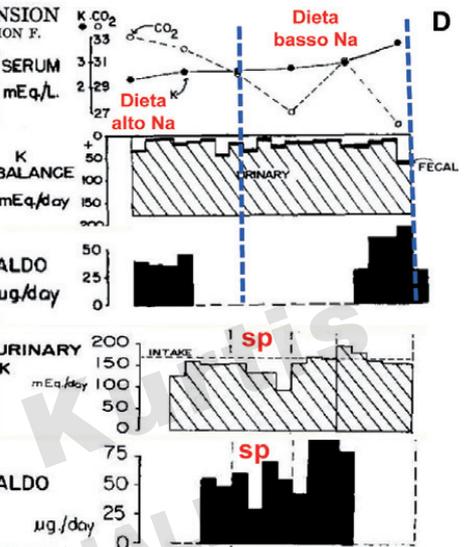
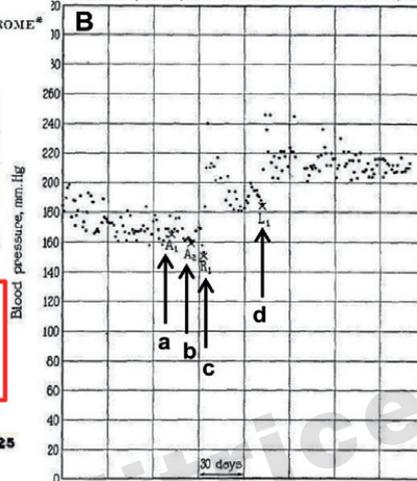
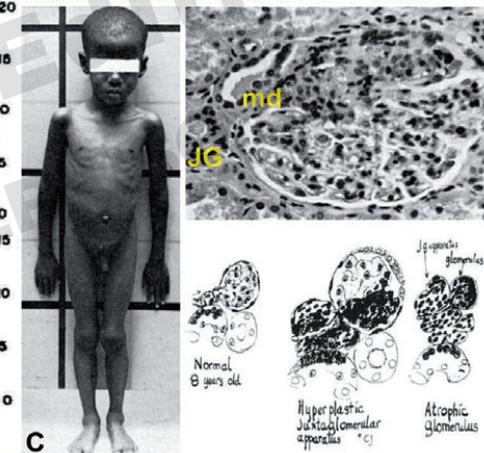


Table 1. Serial Measurements of Blood Pressure and Electrolyte Excretion in the Proband.\*

VARIABLE	1962	1962	1962	1991	1991
Blood pressure (mm Hg)					
Systolic	180	—	—	140	140
Diastolic	110	100	80	79	79
Dietary sodium (mmol/day)	150	9	9	150	9
Dietary potassium (mmol/day)	50	50	50	60	60
Urinary sodium excretion (mmol/day)	120	30	60	45±12	18±9
Urinary potassium excretion (mmol/day)	80	60	30	47±13	39±2
Serum potassium (mmol/liter)	2.8	3	5	4.3	4.2
Triamterene (mg per 8 hr)	0	0	100	0	0



**Figura 2** - A) lavoro di Conn, 1955: incremento dell'Aldo (in rosso) nella paziente M.W. (test di Streeten, equivalenti di attività giornaliera Na-ritentiva dell'urina, iniettata nel ratto, in µg di deossicorticosterone acetato). Conn considerò indicativi di Aldo 1° anche i bassi livelli di Na e Cl nella saliva e sudore che, in presenza di alto K nella dieta (riquadro blu), si riducevano in assenza di variazioni nel K. Oggi, invece, si considera indicativo un rapporto plasmatico Aldo/renina >30, da confermare con test provocativo (carico salino, fludrocortisone). Curiosamente Conn ritenne l'ipersecrezione di Aldo dovuta alla fascicolata, perché nella biopsia del surrene controlaterale questa appariva "atrofica"; B) iperPA nel cane, da costrizione dell'arteria renale sn (d). Già nel 1923 il clinico tedesco F. Vholard aveva ipotizzato che l'iperPA dipendesse da un ormone renale (odierna renina). Si noti l'inefficacia della costrizione (c) dopo adrenalectomia (a) a dx e della medullectomia/denervazione a sn (b) (*J Exp Med* 59, 347, 1934); C) paziente n.1, dal lavoro di Bartter. Si noti emaciazione (disidratazione), bassa statura, facies triangolare, dolico-acrocefalia, protrusione auricolare, rima labiale cadente, tipiche della forma neonatale. A 8 anni una biopsia renale rivelò iperplasia iuxtaglomerulare (JG) e della macula densa (md), schematizzate in basso, in grado di elevare l'angiotensina plasmatica (270 ng/dl) e D) l'Aldo urinario e la kaliuria, non modificabili dai livelli di Na (linee tratteggiate blu) ma riducibili con spironolattone (sp), indicando Aldo 2°; E) caso n.1, dal lavoro di Liddle, ri-analizzato nel 1994 (*N Engl J Med* 330, 178). Si noti la mancata riduzione di natremia e kaliuria in seguito a basso Na nella dieta, modificabili, come la kaliemia, dall'uso del triamterene (ma non dallo spironolattone).

cessivo G.W. Liddle (che ideò il test di soppressione surrenalica e aveva lavorato con Bartter) descrisse una famiglia con iperPA sistodiastolica, alcalosi ipokaliemica e natriuria insensibili alla riduzione dietetica di Na ma sensibili al triamterene (risparmiatore di K al tubulo collettore) (Figura 2E) e bassi livelli urinari di Aldo, ipotizzati da ipervolemia cronica. Definì, pertanto, pseudo-aldosteronismo (che oggi va distinto dalla sindrome di apparente eccesso mineralcorticoide, dovuta ad accumulo di glucocorticoidi sul recettore per l'Aldo) un possibile difetto renale intrinseco (5), ora noto da

attivazione costitutiva del trasportare del Na nel tubulo distale, di tipo autosomico dominante (sindrome di Liddle). Attualmente l'Aldo 1° si è arricchito sia con forme rare familiari, autosomiche dominanti (tipo I, sensibile all'ACTH per chimera genetica gluco-mineralcorticoide e sopprimibile con il desametasone; tipo II, adenoma/iperplasia non sopprimibile; tipo III, da mutazione del canale del K o dell'ATPasi nella glomerulata) che ectopiche (ovaio, rene), confermando l'originale previsione di Conn che 10-20% dei casi di iperPA erano dovuti ad Aldo 1° misconosciuto.

## Bibliografia

1. **Simpson SA, Tait JF, Wettstein A et al** 1954 Aldosteronisolierung und Eigenschaften über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. *Helv Chim Acta* 37:1163-1200.
2. **Conn JW** 1955 Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 45:3-17, e 661-664.
3. **Conn JW** 1960 Evolution of primary aldosteronism as a highly specific clinical entity. *JAMA* 172:1650-1653.
4. **Bartter FC, Pronove C, Gill JR, MacCardle RC, Diller E** 1962 Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 33:811-828.
5. **Liddle WG, Bledsoe T, Coppage WS jr** 1963 A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Assoc Am Physicians* 76:199-213.

© 2013, Editrice Kurtis  
SOLO PER USO PERSONALE