



# Le mutazioni somatiche nelle surrenali di pazienti con ipoaldosteronismo primitivo non guarito dalla surrenectomia suggeriscono un meccanismo condiviso fra la malattia unilaterale e bilaterale

Giacomo Voltan<sup>1,2</sup> · Carla Scaroni<sup>1,2</sup> · Filippo Ceccato<sup>1,2</sup>

Accettato: 25 settembre 2021 / Pubblicato online: 1 febbraio 2022  
© The Author(s) 2022

Commento a:

**Somatic mutations in adrenals from patients with primary aldosteronism not cured after adrenalectomy suggest common pathogenic mechanisms between unilateral and bilateral disease.**

**I. Hacini, K. De Sousa, S. Boulkroun, T. Meatchi, L. Amar, M.C. Zennaro, F.L. Fernandes-Rosa.**  
**Eur J Endocrinol (2021) 185(3):405–412**

L'iperaldosteronismo primitivo (*Primary Aldosteronism*, PA) è la causa più comune di ipertensione endocrina, causata da un adenoma monolaterale secernente aldosterone (*Aldosterone Producing Adenoma*, APA), o da iperplasia surrenalica bilaterale (*Bilateral Adrenal Hyperplasia*, BAH) [1].

Recentemente, soprattutto grazie alla Next Generation Sequencing (NGS) applicata ad adenomi positivi all'immunostochimica (IHC) per aldosterone sintasi (CYP11B2), sono stati identificati alcuni geni le cui mutazioni fungerebbero da driver nello sviluppo di più dell'88% degli APA: KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3, CACNA1D, CACNA1H, CLCN2, CTNNB1. Le cause genetiche di BAH rimangono invece in gran parte ignote [2].

Il trattamento di PA è finalizzato al controllo dell'ipertensione e dell'iperaldosteronismo, con conseguente riduzione del rischio cardiovascolare. La terapia di prima scelta negli APA consiste nella monosurrenectomia (*Unilateral Adrenalectomy*, U-Adx). Tuttavia, circa il 6% dei pazienti così clas-

sificati non raggiunge la remissione dopo U-adx; questi pazienti presentano, inoltre, un minor *lateralization index* (LI) al cateterismo delle vene surrenaliche (AVS) [3].

L'obiettivo dello studio era quello di analizzare i parametri clinici e istologici dei pazienti affetti da APA senza remissione dopo U-Adx (gruppo "not-cured"). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intervento dopo AVS indicativo di lateralizzazione della secrezione di aldosterone.

Sono stati selezionati 12 pazienti not-cured, analizzandone i dati clinici e i geni target per lo sviluppo di PA. Il gruppo di controllo era costituito da 39 pazienti con remissione dopo U-Adx.

Dopo un follow-up mediano di 8,5 mesi, i pazienti not-cured presentavano livelli di pressione arteriosa più elevati, con necessità di un maggior numero di farmaci antiipertensivi, maggior tasso di ipokaliemia, aldosteronemia più elevata e, infine, un minor LI dopo AVS (a indicare una certa quota di produzione di aldosterone da parte del surrene controlaterale, non asportato quindi durante U-adx). Non vi erano differenze per quanto riguarda i livelli di renina e aldosterone preoperatori.

L'analisi istologica evidenziava 10 adenomi su 12 positivi per CYP11B2; in tali pazienti è stata effettuata l'analisi dei geni driver sopradescritti, riscontrando in 6 casi mutazioni a carico di CACNA1D, in 3 casi mutazioni a carico di KCNJ5, e in 1 solo caso mutazione di ATP1A1. In tutti gli adenomi positivi per CYP11B2 venivano pertanto riscontrate mutazioni a livello dei geni driver per APA; non si identificavano invece mutazioni nei 2 adenomi negativi per CYP11B2.

A differenza dei pazienti con remissione dopo U-Adx, in cui la mutazione più frequentemente riscontrata era a carico di KCNJ5, tra i pazienti not-cured il gene più frequentemente alterato risulta essere CACNA1D 6/10 (60%). Tali pazienti presentavano, inoltre, adenomi tendenzialmente più piccoli rispetto ai KCNJ5 mutati.

✉ F. Ceccato  
filippo.ceccato@unipd.it

<sup>1</sup> Department of Medicine DIMED, University of Padova, Padova, Italia

<sup>2</sup> Endocrine Disease Unit, University-Hospital of Padova, Padova, Italia

In base ai risultati appena riportati gli autori suggeriscono che i pazienti, classificati come APA monolaterali, non in remissione dopo U-Adx, possano essere in realtà affetti da BAH, che non verrebbe correttamente identificata a causa di un'iperproduzione bilaterale di aldosterone, ma asimmetrica. Per tale motivo, infatti, i pazienti not-cured presenterebbero comunque una lateralizzazione all'AVS, ma con minor LI.

In letteratura è stata precedentemente riportata una maggior frequenza di mutazioni a carico di CACNA1D in pazienti affetti da BAH; e il maggior tasso di CACNA1D mutati tra i pazienti not-cured riscontrato dagli autori potrebbe suggerire meccanismi patogenetici comuni tra BAH e alcuni sottogruppi di APA [2].

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indica-

ted otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F et al (2016) The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101(5):1889–1916
2. Omata K, Satoh F, Morimoto R et al (2018) Cellular and genetic causes of idiopathic hyperaldosteronism. *Hypertension* 72(4):874–880
3. Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G et al (2015) Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism. *Br J Surg* 102(4):307–317

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.