

Genetica dell'iperaldosteronismo primitivo

B. Spoto, G. Furlò, A. Gervasi, G. Bresolin, C. Zoccali

CNR-IBIM, Consiglio Nazionale delle Ricerche Istituto di Bio-Medicina Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Iperensione Arteriosa, Reggio Calabria

Familial hyperaldosteronism

Primary aldosteronism is a disorder characterized by hypertension and hypokalemia due to aldosterone secretion out of renin-angiotensin control. It is generally caused by aldosterone-producing adenoma or adrenocortical hyperplasia but, in some cases, it is due to genetic alterations. Familial type I hyperaldosteronism is the result of anomalous regulation of aldosterone secretion from ACTH (which normally regulates cortisol synthesis). Aldosterone hypersecretion can be suppressed by exogenous glucocorticoids such as dexamethasone. This autosomal dominant disorder is caused by unequal cross-over between two genes with wide sequence homology: CYP11B1 and CYP11B2. The hybrid gene is the product of fusion between the ACTH-responsive regulatory portion of the 11 β -hydroxylase gene (CYP11B1) and the coding region of the aldosterone synthase gene (CYP11B2). Familial type I hyperaldosteronism is a disease with incomplete penetration and variable expressivity, especially in relation to hypertension. The marked variability in hypertension severity can mirror an interaction between the hybrid gene and other hereditary factors involved in the regulation of blood pressure. Familial type II hyperaldosteronism is another autosomal dominant form of hyperaldosteronism due to aldosterone hypersecretion not suppressible by dexamethasone. This disorder is unrelated to mutation of the hybrid gene. The genetic cause of type II hyperaldosteronism is presently unknown, but a genome-wide search has revealed that the disorder is linked with a locus on chromosome 7 in a region that corresponds to cytogenetic band 7p22. (*G Ital Nefrol* 2004; 21: 139-43)

KEY WORDS: ACTH, Aldosterone, Cross-over, Familial hyperaldosteronism, Arterial hypertension, Hybrid gene

PAROLE CHIAVE: ACTH, Aldosterone, Crossing-over, Iperaldosteronismo familiare, Iperensione arteriosa, Gene ibrido

Commento dell'Editore

I nefrologi sono spesso consultati per diagnosticare alterazioni della potassiemia. Negli ipertesi con renina soppressa la prima opzione diagnostica è di iperaldosteronismo primitivo. È bene tuttavia che il nefrologo consideri attentamente altre possibilità che sono state ben focalizzate nella letteratura dell'ultimo decennio.

Genetica dell'iperaldosteronismo primitivo familiare

Parte I

L'iperaldosteronismo primitivo è una sindrome che deriva dalla secrezione di una quantità eccessiva di aldosterone da parte della corteccia surrenalica e che clinicamente

si manifesta con ipertensione, ipopotassiemia, aumentata escrezione urinaria di potassio e alcalosi metabolica. Classicamente i livelli plasmatici di renina sono bassi e la secrezione del mineralcorticoide risulta del tutto indipendente da un'aumentata attività del sistema renina-angiotensina. La prevalenza di questa malattia negli ipertesi oscilla dal 5 al 25% ma in rari casi la malattia può presentarsi senza ipertensione. Solo un'analisi accurata del fenotipo clinico consente di poter effettuare una diagnosi corretta di iperaldosteronismo primitivo differenziandolo da altre malattie secondarie che possono avere una analoga presentazione clinica. È questo il caso dell'iperaldosteronismo dovuto ad un'aumentata attività del sistema renina-angiotensina o a due rare malattie, la sindrome di Bartter e la sindrome di Gitelman, causate da un'alterazione del trasporto ionico attraverso il tubulo renale.

L'iperaldosteronismo primitivo è attribuibile a varie cause che possono essere identificate applicando i classici

protocolli diagnostici (1). La gran parte dei casi di iperaldosteronismo primitivo sono dovuti ad adenoma aldosterone-secerne o ad iperplasia surrenalica bilaterale (iperaldosteronismo idiopatico) e più raramente a carcinoma surrenalico o ad iperplasia surrenalica monolaterale. A queste forme sindromiche su base non ereditaria se ne contrappongono due, piuttosto rare, su base familiare, l'iperaldosteronismo familiare di tipo I e l'iperaldosteronismo familiare di tipo II, che come tali vengono trasmesse da una generazione alla successiva, mostrano cluster familiare e sono presenti sin dalla nascita.

Test di verifica

1) L'iperaldosteronismo primitivo:

- Ha sempre e comunque una base ereditaria
- Ha una base ereditaria in circa l'80% dei casi
- Esistono rare sindromi familiari associate ad iperaldosteronismo primitivo

2) Gli iperaldosteronismi familiari di tipo I e II si associano:

- Adenoma aldosterone secernente
- Carcinoma surrenalico
- Mutazione genica.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Parte II

Iperaldosteronismo familiare di tipo I

Questa forma di iperaldosteronismo primitivo è stata osservata per la prima volta nel 1966 da Sutherland et al in due membri dello stesso nucleo familiare che mostravano elevati livelli di aldosterone, ipertensione, iporeninemia e ipopotassiemia (2). Poiché la sindrome regredisce completamente con la somministrazione cronica di glucocorticoidi (desametasone) essa è ora identificata con il termine di iperaldosteronismo glucocorticoide-sensibile o desametasone-sopprimibile.

L'iperaldosteronismo familiare di tipo I viene ereditato come carattere autosomico dominante e, con l'analisi del polimorfismo di restrizione della lunghezza dei frammenti di DNA, dodici anni fa Lifton et al hanno descritto la mutazione responsabile della comparsa della sindrome (3). Questa alterazione genetica consiste nella formazione di un gene chimerico risultante da un processo di crossing-over ineguale, durante la meiosi, fra due geni con un'elevata omologia di sequenza (95%), il CYP11B1 che codifica per l'enzima 11-β idrossilasi ed il CYP11B2 che codifica per l'enzima aldosterone sintetasi, localizzati entrambi

in stretta prossimità sul braccio lungo del cromosoma 8 (8q24) (4, 5). Il meccanismo dettagliato di questo processo di ricombinazione genetica è mostrato nella Figura 1 ed è descritto nella relativa legenda. Il gene chimerico è il prodotto della fusione della regione regolatrice 5' adrenocorticotropina-sensibile del gene CYP11B1 con la sequenza 3' del gene CYP11B2. Il prodotto genico risultante è un enzima che catalizza la formazione di aldosterone e di steroidi "ibridi" 18 idrossilati (18-oxocortisolo e 18-idrossicortisolo) sotto il controllo dell'ACTH. Fisiologicamente l'aldosterone viene prodotto dalla zona glomerulosa del surrene e la sua secrezione è sotto il controllo dell'asse renina-angiotensina. Nell'iperaldosteronismo familiare di tipo I la formazione del gene chimerico si traduce in un'espressione ectopica dell'attività enzimatica dell'aldosterone sintetasi anche nella zona fascicolata del surrene, che è deputata alla secrezione dei glucocorticoidi sotto il controllo dell'ACTH.

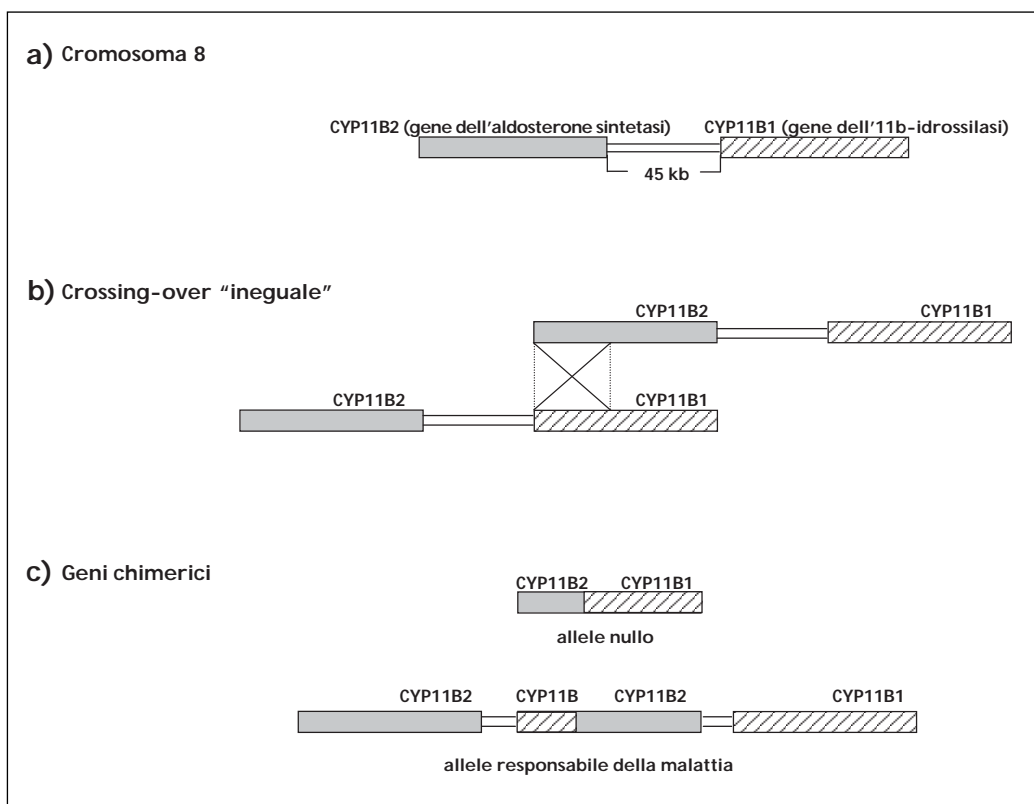
L'analisi di sequenza del DNA proveniente da diversi individui con iperaldosteronismo familiare di tipo I ha mostrato che i siti coinvolti nel processo di crossing-over per la formazione del gene chimerico possono essere diversi, ma tutti quelli finora identificati risultano compresi fra l'introne 2 e il terminale 5' dell'introne 4 del gene CYP11B1. Parallelamente, studi di espressione genica *in vitro* sul gene CYP11B2 hanno evidenziato che per il mantenimento dell'attività enzimatica dell'aldosterone sintetasi è necessario che il crossing-over coinvolga sempre sequenze a monte dell'esone 5 del gene, suggerendo la presenza in questa regione di un netto limite di demarcazione oltre il quale vengono codificati aminoacidi essenziali per l'espressione dell'attività enzimatica (6).

Data l'elevata omologia di sequenza fra i geni CYP11B1 (che regola la sintesi degli ormoni mineraloattivi) e CYP11B2 (che regola la sintesi del cortisolo) si è sospettato che l'iperaldosteronismo familiare di tipo I potesse essere causato anche da un fenomeno di conversione genica oltre che dalla formazione di un gene ibrido. La conversione genica è un fenomeno per il quale il prodotto di un gene (in questo caso un ormone steroideo) per modificazioni strutturali esercita effetti diversi dal prodotto genico normale. A questo riguardo studi di mutagenesi hanno evidenziato che la sostituzione di due aminoacidi, Ser288Gly e Val320Ala, derivanti da due mutazioni missenso rispettivamente negli esoni 5 e 6 del gene CYP11B1, provocano la conversione dell'11-β idrossilasi in un efficiente enzima in grado di produrre aldosterone (7). Tuttavia finora nessun fenomeno di conversione genica, ed in linea più generale nessun altro tipo di mutazione al di fuori del gene chimerico, è stata causalmente associata a forme di iperaldosteronismo primitivo glucocorticoide-sensibile (8). Nonostante l'elevato grado di omogeneità genotipica, nell'iperaldosteronismo familiare di tipo I esiste un'ampia variabilità fenotipica, principalmente in rapporto all'ipertensione. Questa variabilità fenotipica indica

Fig. 1 - a) I geni *CYP11B1* e *CYP11B2* sono localizzati sul cromosoma 8 e sono separati da circa 45 kb. Essi mostrano un'omologia di sequenza del 95%.

b) L'elevato grado di similitudine fra *CYP11B1* e *CYP11B2* è causa, durante la meiosi, di un appaiamento erroneo della regione in cui mappano i due geni. Da questo allineamento non corretto ha origine un crossing-over "inequale", cioè un processo di ricombinazione di materiale genetico fra due geni non omologhi.

c) Dalla ricombinazione genetica si originano due geni chimerici reciproci: il *CYP11B2/CYP11B1* che identifica l'allele nullo ed il *CYP11B1/CYP11B2* che costituisce la mutazione causale dell'iperaldosteronismo familiare di tipo I e si localizza fra i due geni normali *CYP11B1* e *CYP11B2*.



che anche in questa sindrome, come in altre malattie mendeliane a trasmissione dominante, la penetranza genica può essere incompleta e l'espressività variabile. L'esordio e la severità dell'ipertensione, infatti, può variare considerevolmente sia fra soggetti affetti non imparentati, che fra membri portatori della medesima mutazione appartenenti ad uno stesso nucleo familiare. L'ipertensione può manifestarsi già nell'infanzia e tradursi in un exitus precoce comunemente dovuto ad un incidente cerebrovascolare, ma può anche esordire tardivamente, addirittura oltre il cinquantesimo anno di vita, ed essere di grado moderato. Una diversità fenotipica così spiccata è molto probabilmente il riflesso di un'espressione variabile del gene chimerico che può essere imputata all'interazione con altri fattori ereditari coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa.

È interessante rilevare che in questa sindrome la severità dell'ipertensione si associa al sesso (9). I maschi presentano un'ipertensione più severa rispetto alle femmine in cui il cromosoma X si comporterebbe da fattore protettivo modulando, probabilmente attraverso gli estrogeni, l'espressione del gene ibrido. D'altra parte i soggetti che ereditano questo gene dalla madre hanno valori pressori e livelli basali di aldosterone più elevati rispetto a quelli che lo ereditano dal padre in quanto è stato ipotizzato che l'esposizione cronica ad elevate concentrazioni plasmatiche di aldosterone (proveniente dalla madre

affetta) durante la vita fetale potrebbe alterare in modo permanente l'espressione dei geni coinvolti nei meccanismi aldosterone-dipendenti di regolazione della pressione arteriosa.

Test di verifica

3) L'iperaldosteronismo familiare di tipo I è causato da:

- Una mutazione sul gene *CYP11B1*
- Una mutazione sul gene *CYP11B2*
- Un riarrangiamento genico che coinvolge entrambi i geni *CYP11B1* e *CYP11B2*

4) Quale mutazione è stata causalmente associata all'iperaldosteronismo primitivo glucocorticoide-sensibile?

- Gene chimerico
- Delezione
- Mutazione al sito di splicing

5) Nell'iperaldosteronismo familiare tipo I esiste una associazione fra il grado di severità dell'ipertensione e il sesso?

- Le femmine hanno un'ipertensione più severa rispetto ai maschi
- I maschi hanno un'ipertensione più severa rispetto alle femmine

c. I maschi e le femmine non mostrano differenze nel grado di severità dell'ipertensione.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Parte III

Iperaldosteronismo familiare di tipo II

Questa forma di iperaldosteronismo è di più recente scoperta e risale all'inizio degli anni '90 quando Stowasser et al osservarono che all'interno delle famiglie di alcuni pazienti apparentemente affetti da iperaldosteronismo primitivo la malattia colpiva più membri e ricorreva in più generazioni (10). Dall'osservazione degli alberi genealogici si è dedotto che questa sindrome, come l'iperaldosteronismo familiare di tipo I, si trasmette secondo una modalità autosomica dominante. Tuttavia questa forma si differenzia per la mancata risposta al trattamento con glucocorticoidi esogeni (12). Nell'iperaldosteronismo di tipo II alla mancata risposta ai glucocorticoidi si aggiungono anche altre due caratteristiche fenotipiche peculiari: 1) il riscontro di adenomi ed iperplasia surrenalica che determinano l'ipersecrezione di aldosterone e 2) l'aumento della concentrazione plasmatica di questo ormone in risposta all'ortostatismo e all'infusione di angiotensina II. Queste differenze, che sono elementi importanti per la distinzione sul piano clinico delle due sindromi familiari, non sono utili per identificare i soggetti con sindrome familiare di tipo II nell'ambito della più vasta popolazione di pazienti con iperaldosteronismo primitivo non familiare. La differenza fra i due quadri fenotipici è, infatti, estremamente sfumata e soltanto il cluster familiare rappresenta la caratteristica realmente distintiva. Allo stato attuale, lo screening per iperaldosteronismo familiare di tipo II esteso alle famiglie dei pazienti affetti costituisce l'unica strategia diagnostica dal momento che si disconoscono le basi genetiche della malattia. La ricerca del gene chimerico CYP11B1/CYP11B2 effettuata sui pazienti con diagnosi clinica di iperaldosteronismo familiare di tipo II è risultata negativa, così come tutti gli studi di linkage fra la malattia ed i geni CYP11B2 ed AT1 che codifica per il recettore tipo 1 dell'angiotensina II. In particolare si è osservato che questa forma di iperaldosteronismo familiare non è in linkage con alcun gene o marcatore che mappa sul cromosoma 8, nella zona che si estende dalla regione q21 fino all'estremità telomerica (12). L'applicazione del genome-wide scanning su famiglie particolarmente informative (multigenerazionali e numericamente ampie) ha dimostrato, invece, che la malattia segrega con alcuni marcatori interni alla banda 7p22, il cui

mappaggio più fine alla ricerca del gene candidato è al momento in atto (13).

Test di verifica

6) L'iperaldosteronismo familiare di tipo II si trasmette come un carattere:

- Autosomico recessivo
- X-linked dominante
- Autosomico dominante

7) L'iperaldosteronismo familiare di tipo II si differenzia da quello di tipo I perché:

- Non è sensibile al trattamento con i glucocorticoidi
- I livelli di aldosterone variano in risposta all'ortostatismo e all'infusione di angiotensina II
- Sono vere entrambe le affermazioni su citate

8) Qual è la mutazione genica responsabile dell'iperaldosteronismo familiare di tipo II?

- Gene chimerico CYP11B1/CYP11B2
- Non si conosce
- Mutazione missenso.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Riassunto

L'iperaldosteronismo primitivo è una sindrome caratterizzata da ipertensione ed ipokaliemia secondarie ad una secrezione di aldosterone non controllata dall'asse renina-angiotensina. Generalmente esso è causato da un adenoma aldosterone-secerne o da iperplasia surrenalica ma, in alcuni casi, esso è dovuto ad alterazioni geniche. L'iperaldosteronismo familiare di tipo I è una malattia autosomica dominante dovuta ad un'alterata regolazione della secrezione di aldosterone da parte dell'ACTH nella quale l'ipersecrezione di aldosterone può essere soppressa dall'uso di glucocorticoidi esogeni come il desametasone. La malattia è causata da un processo di crossing-over ineguale fra due geni con un'elevata omologia di sequenza: CYP11B1 e CYP11B2. Il gene ibrido risultante è il prodotto della fusione della regione ACTH-sensibile del gene dell'11-β idrossilasi (CYP11B1) con la sequenza codificante del gene dell'aldosterone sintetasi (CYP11B2). La malattia mostra penetranza incompleta ed espressività variabile, soprattutto in rapporto all'ipertensione. Questa eterogeneità fenotipica può essere il riflesso di un'interazione fra il gene chimerico ed altri fattori ereditari coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa. L'iperaldosteronismo familiare di tipo II è un'altra forma di iperaldosteronismo familiare dovuta

ad un'ipersecrezione di aldosterone non sopprimibile dal desametasone. Anche questa è una malattia autosomica dominante non associata però alla mutazione del gene ibrido. Al momento non si conosce la causa genetica che la induce, tuttavia studi di genome-wide scanning hanno dimostrato che la malattia è in linkage con un locus sul cromosoma 7 in una regione che corrisponde alla banda citogenetica 7p22.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Carmine Zoccali
CNR-IBIM, Consiglio Nazionale delle Ricerche
Istituto di Biomedicina
Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle
Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa
c/o Divisione di Nefrologia e Dialisi
Ospedali Riuniti Via Vallone Petrara
89100 Reggio Calabria
e-mail: carmine.zoccali@tin.it

Bibliografia

1. Young WF, Kaplan NM, Rose BD. Clinical features of primary aldosteronism in UpToDate online 11.3. [Http://www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
2. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw, JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Canad Med Assoc J* 1966; 95: 1109-19.
3. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-5.
4. Chua SC, Szabo P, Vitek A, et al. Cloning of cDNA encoding steroid 11-beta-hydroxylase (P450C11). *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 7193-7.
5. Hampf M, Dao NT, Hoan NT, Bernhardt R. Unequal crossing-over between aldosterone synthase and 11beta-hydroxylase genes causes congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4445-52.
6. Pascoe L, Curnow KM, Slutsker L et al. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossovers between CYP11B1 and CYP11B2. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 8327-31
7. Curnow KM, Mulatero P, Emeric-Blanchouin N et al. The amino acid substitutions Ser288Gly and Val320Ala convert the cortisol producing enzyme, CYP11B1, into an aldosterone producing enzyme. *Nat Struct Biol* 1997; 4: 32-55.
8. Fardella CE, Pinto M, Mosso L, et al. Genetic study of patients with dexamethasone-suppressible aldosteronism without the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86: 4805-7.
9. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR et al. Severity of hypertension in familial hyperaldosteronism type I: relationship to gender and degree of biochemical disturbance. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 2160-6.
10. Stowasser M, Gordon RD, Tunny TJ et al. Familial hyperaldosteronism type II: five families with a new variety of primary aldosteronism. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19: 319-22
11. Stowasser M, Gunasekera TG, Gordon RD. Familial varieties of primary aldosteronism. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 1087-90.
12. Torpy DJ, Gordon RD, Lin JP et al. Familial hyperaldosteronism type II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3214-8.
13. Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, et al. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J Med Genet* 2000; 37: 831-5.