

Endokrinně podmíněná hypertenze v primární péči

Část první – primární hyperaldosteronismus

MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D., doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc., MUDr. Branislav Štrauch, Ph.D., doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., MUDr. Jan Rosa, prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

3. interní klinika VFN, Centrum pro diagnostiku a léčbu hypertenze, Praha

Endokrinně podmíněná hypertenze se řadí mezi sekundárně podmíněné formy vysokého krevního tlaku. Na rozdíl od esenciální hypertenze je v tomto případě vysoký krevní tlak způsoben konkrétní vyvolávající příčinou, která je často odstranitelná. Právě možnost úplného vyléčení je jeden z hlavních důvodů, proč bychom měli na tuto možnost v běžné praxi pomýšlet. Tato část je zaměřena na primární hyperaldosteronismus a jeho diagnostické a terapeutické aspekty.

Klíčová slova: endokrinní hypertenze, primární hyperaldosteronismus, aldosteron.

The endocrine hypertension in primary care – focused on primary aldosteronism

The endocrine hypertension represents one of the causes of secondary hypertension. The early recognition of the condition is important as this condition may predispose to the increased mortality from cardiovascular disease, and is often reversible with target therapy. It is necessary to consider this diagnose and in case of any suspicion send patients to a diagnostic centre. This part is focused on diagnostic and therapeutic aspects of primary aldosteronism.

Key words: endocrine hypertension, primary aldosteronism, aldosteron.

Med. Pro Praxi 2009; 6(3): 122–125

Primární hyperaldosteronismus

Patří mezi nejčastější příčinu endokrinní hypertenze, která je způsobena autonomní nadprodukcí aldosteronu z kůry nadledviny. Nejčastěji se vyskytuje u pacientů mezi 30. a 50. rokem života, více u žen než u mužů. V neselektované populaci hypertoniků bývá diagnostikován v 5–10 % případů (1, 2). Naše vlastní zkušenosti ukazují dokonce až na 20 % výskyt u nemocných s těžkou, farmakorezistentní hypertenzí (3).

Je podmíněn buď bilaterální hyperplazií (tzv. idiopatický hyperaldosteronismus – 65 %) a/nebo unilaterálním adenomem nadledviny (Connův syndrom – 30 %), další varianty jako kombinace hyperplazie a adenomu, unilaterální adrenální hyperplazie, familiární hyperaldosteronismus I. a II. typu či karcinom kůry nadledviny jsou méně časté (4, 5).

Patofyziologie

Primární hyperaldosteronismus patří ke krajní formě sůl senzitivní (nízkoreninové) hypertenze. Nadprodukce aldosteronu zvyšuje aktivitu sodíko-draslíkové pumpy v distálních tubulech ledviny, což způsobuje rezorpci natria a vody z primární moči a zvyšuje kaliurézu. Navíc dochází v ledvinných tubulech ke ztrátě protonů vodíku s acidifikací moči a rozvojem metabolické alkalózy. Retence natria a tekutin vede

ke vzestupu plazmatického volumu, což je jeden z hlavních mechanismů vzniku arteriální hypertenze. K výši krevního tlaku u primárního hyperaldosteronismu mohou přispívat další biologické účinky aldosteronu, zprostředkované mineralokortikoidními receptory v ostatních tkáních, jistě potencionované doprovodnou hypernatrémii. U pacientů s déle trvajícími formami primárního hyperaldosteronismu byla popsána vysoká prevalence hypertrofie levé komory srdeční a ischemie myokardu, cerebrovaskulárních příhod a renální insuficience (6, 7). Aldosteron má rychlý negenomický účinek zprostředkovaný interakcí s minerokortikoidním receptorem, který vede k poškození cév a ledvinného parenchymu a stimuluje fibrózu myokardu, takže tyto změny nejsou pouze důsledkem přítomné hypertenze (8–10).

Vliv aldosteronu není omezen jen na vlastní kardiovaskulární systém. Je popisován častější výskyt metabolického syndromu s inzulinovou rezistencí, která se po úspěšné operaci upravuje (11). Negativní působení aldosteronu je příčinou častějších kardiovaskulárních komplikací u pacientů s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s esenciálními hypertoniky (12).

Klinické projevy

Klinické projevy jsou pak důsledkem přítomné arteriální hypertenze a hypokalemie. Arteriální

hypertenze je většinou středně těžká až těžká, mnohdy farmakorezistentní. Hypokalemie se může projevit neuromuskulárními poruchami, svalovou slabostí, poruchami srdečního rytmu (extrasystoly, fibrilace síní) a mírnou polyurií (při kaliopenické nefropatii). Vzácně může být prvním projevem primárního hyperaldosteronismu maligní arytmie (komorová tachykardie typu torsade de pointes při prodloužení QT intervalu). V současnosti je však výskyt hypokalemie méně častý, což je vysvětlováno časnějším záchytem počínajících forem primárního hyperaldosteronismu (13).

Diagnostika

Asi nejdůležitější bod v diagnostice je na toto onemocnění pomyslet. Vodítkem může být pacient, který má obtížně léčitelnou hypertenzi (při trojkombinaci antihypertenziv obsahující diuretikum) spolu s hypokalemií či jen kalémií při dolní hranici normy. Někdy může být mylný předpoklad, že hypokalemie je navozena pouze užívanými diuretiky. Pokud na základě těchto nálezů vyslovíme podezření na možnost endokrinní hypertenze je vhodné kontaktovat některé z center pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze.

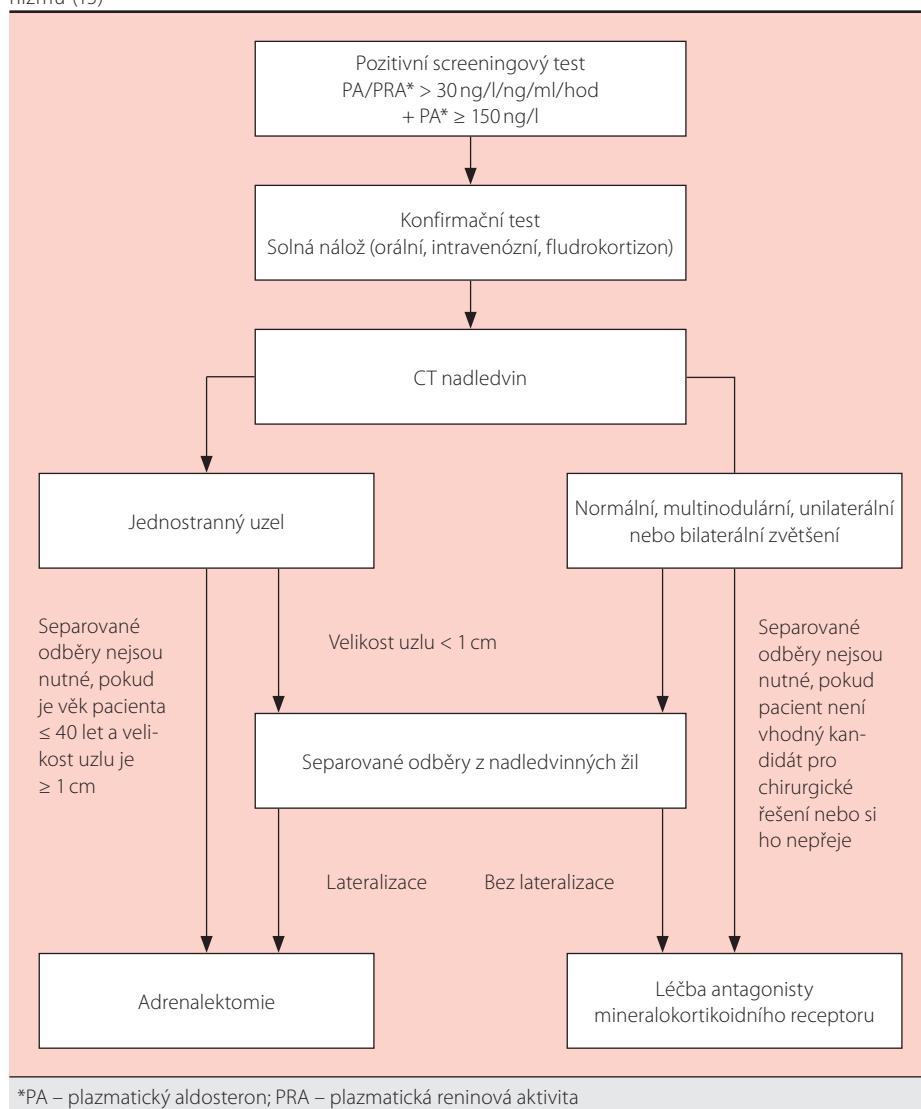
Před laboratorní diagnostikou je nutné vysadit antihypertenzní terapii, která jejich hladinu může ovlivňovat (beta-blokátory, diuretika, spi-

ronolakton, ACE inhibitory, sartany a centrálně působící léky), nejlépe 2 týdny před plánovaným vyšetřením (u spironolaktonu či eplerenonu minimálně 6 týdnů). Nejméně je toto vyšetření ovlivňováno blokátory kalciového kanálu a alfa blokátory. V naší praxi tedy zaměníme chronickou léčbu nemocného za selektivní alfa-1 blokátor (Doxazosin v postupně zvyšující se dávce dle hodnot tlaku až do 16 mg denně) a blokátor kalciového kanálu (Verapamil v retardované formě (ve snaze předejít rebound fenoménu po vysazení beta-blokátorů a tachykardii po vazodilatačním efektu alfa blokátorů), a to až do 480 mg rozděleně do dvou denních dávek). Lékaři i pacienti se často obávají z dekompenzace hodnot krevního tlaku po vysazení chronické terapie a převedení na „pouhou“ dvokombinaci léků, ale ze zkušenosti se s komplikacemi po vysazení léčby prakticky nesetkáváme.

Základním screeningovým vyšetřením je poměr plazmatický aldosteron: plazmatická reninová aktivita či přímo plazmatický renin (tzv. ARR – aldosterone/renin ratio) (5, 14). Po zavedení tohoto parametru se zvýšila četnost diagnózy primárního hyperaldosteronizmu a bývá diagnostikován i u normokalemických hypertoniků. Za abnormální bývá považován $ARR \geq 30-50$ (14). Vysoce suspektní je nález ARR nad 50. Zároveň by však měla být hladina aldosteronu vyšší nebo alespoň na horní hranici normy, neboť samotná suprese plazmatické reninové aktivity doprovází i jiné formy nízkoreninové hypertenze. Ačkoliv se jedná o screeningové vyšetření, jeho senzitivita není optimální. Při trvajícím podezření a negativitě prvního vyšetření je vhodné jeho další opakování (15).

Diagnózu primárního hyperaldosteronizmu je nutné definitivně potvrdit některým ze supresních testů, což se již provádí na některém ze specializovaných center pro diagnostiku a léčbu hypertenze. Principem těchto testů je posouzení míry supresibility aldosteronu po různých podnětech. Nejčastěji se provádí test se zátěží solí ve formě infuze 2 litrů fyziologického roztoku, perorální zátěží NaCl či fludrokortizonový test, který je podstatně náročnější (vyžaduje cca 5denní hospitalizaci) (14). Při užití testu s infuzí fyziologického roztoku u pacientů s primárním hyperaldosteronizmem nedochází k dostatečné supresi plazmatického aldosteronu. Ovšem jednoznačná arbitrální hranice vyžadovaného poklesu dosud nebyla pevně stanovena (5). Pokles hladiny aldosteronu pod 50 ng/l vylučuje diagnózu primárního hyperaldosteronizmu, hodnoty v rozmezí 50–100 ng/l jsou v oblasti šedé zóny

Obrázek 1. Algoritmus pro použití poměru plazmatický aldosteron/plazmatická reninová aktivita a další diferenciálně diagnostická rozvaha k definitivnímu určení typu primárního hyperaldosteronizmu (15)



a nad 100 ng/l potvrzují diagnózu primárního hyperaldosteronizmu. Doporučený vyšetřovací algoritmus je ukázán na obrázku 1.

Po laboratorním potvrzení primárního hyperaldosteronizmu se přistupuje k morfologické diagnostice. Provádí se CT či MRI vyšetření nadledvin. Onemocnění však může být způsobeno mikroadenomem, který je pod hranici detekce obou metod a na druhé straně přítomná expanze nadledviny může být jen afunkčním adenomem (až 7% pacientů nad 70 let může mít afunkční lézi nadledviny (16)). Samotná zobrazovací metoda v lokalizační diagnostice není dostatečná. Výjimku tvoří nález jednostranného hypodenzního solitárního adenomu nadledviny většího než 1 cm u osob do 40 let s plně vyjádřenou klinickou symptomatologií a výrazně zvýšeným plazmatickým aldosteronem (≥ 300 ng/l). Zde je možné rovnou indikovat operační řešení. V ostatních případech se v současnosti k posouzení lateralizace nadprodukce aldosteronu

volí separované odběry z nadledviných žil. Nevýhoda této metody spočívá v technické náročnosti (zejména kanylaci pravé nadledvinné žíly). Kontraindikována je u pacientů s alergickou reakcí na kontrastní látku.

Další možností je scintigrafie nadledvin pomocí ^{131}I -6- β -jodomethyl-19-norcholesterolu po supresi dexametazonem. Nevýhodou této metody je délka vyšetření a možnost vizualizace pouze tumorů větších než 1,5 cm.

Terapie

V případě, že byla diagnostikována jednostranná nadprodukce aldosteronu v důsledku adenomu či hyperplazie, je indikována laparoskopická adrenalectomie. Chirurgické řešení nabízí možnost trvalého vyléčení. Pooperačně dochází k poklesu krevního tlaku prakticky u všech pacientů, ale v dlouhodobém sledování přetrvává normotenze přibližně ve 30–72% případů (17, 18). Rozhodující je věk pacienta, délka trvání one-

mocnění (< 5 let), menší počet antihypertenzív (< 2), stav renálních funkcí a pozitivní odpověď na léčbu spironolaktonem (15). Přetrvávání hypertenze po operaci může být také způsobena koincencí primárního hyperaldosteronizmu s esenciální hypertenzí.

Ve všech ostatních případech je základní léčbou primárního hyperaldosteronizmu farmakoterapie blokátorem mineralokortikoidního receptoru Spironolaktonem. Zahajujeme dávkou 100 mg denně a postupně přecházíme na udržovací dávky kolem 25–75 mg denně. Spironolakton snižuje krevní tlak a udržuje normokalcémii. Plný účinek léčby se dostaví až za 4–6 týdnů. Přesto je často nutné kombinovat tuto léčbu i s dalšími antihypertenzívy, především thiazidovými diuretiky a blokátory kalciového kanálu. Spironolakton lze použít i jako terapeutický test – v případě dobré odpovědi je diagnóza primárního hyperaldosteronizmu pravděpodobnější. Častý vedlejší účinek terapie

Praktický postup

Kdy vyslovit podezření na primární hyperaldosteronismus a doporučit nemocného k vyšetření do centra pro diagnostiku a léčbu hypertenze?
1. Pacient se středně těžkou až těžkou, mnohdy farmakorezistentní hypertenzí (trvají-li ambulantní hodnoty krevního tlaku > 140/90 mm Hg nejméně při 3 kombinaci léků, které obsahují diuretikum)
2. Pacient s hypertenzí a hypokalcémií (i při diuretické terapii) nebo kalémií při dolní hranici normy
3. Pacient s hypertenzí a náhodným nálezem expanze v oblasti nadledvin.

bývá bolestivá gynekomastie, ztráta libida, poruchy menstruačního cyklu, bolesti hlavy a dyspepsie. Při léčbě jsou nutné pravidelné kontroly mineralogramu a renálních funkcí. Eplerenon je selektivní antagonist mineralokortikoidních receptorů a tyto nežádoucí účinky nevykazuje. Srovnávací studie eplerenonu a spironolaktonu u pacientů s primárním hyperaldosteronizmem dosud nebyla publikována. Pro léčbu primárního hyperaldosteronizmu však zatím není v naší republice registrován.

Familiární hyperaldosteronismus I. typu léčíme nízkými dávkami dexamethazonu (0,5 mg

denně) s cílem suprese ACTH, často spolu s nízkými dávkami spironolaktonu (19).

MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.
3. interní klinika VFN, Centrum
pro diagnostiku a léčbu hypertenze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
ondrej.petrak@vfn.cz

Literatura

1. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(11): 2293–2300.

2. Young WF, Jr. Minireview: primary aldosteronism – changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003; 144(6): 2208–2213.

3. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J, Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *Journal of human hypertension* 2003; 17(5): 349–352.

4. Mattsson C, Young WF, Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(4): 198–208; quiz, 191 p following 230.

5. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical endocrinology* 2007; 66(5): 607–618.

6. Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19(1): 13–18.

7. Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(2): 261–266.

8. Weber KT. Heart-hitting tales of salt and destruction. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2000; 136(1): 7–13.

9. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2005; 14(3): 235–241.

10. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrak O, Strauch B, Widimsky J, Jr. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Journal of hypertension* 2007; 25(7): 1451–1457.

11. Sindelka G, Widimsky J, Haas T, Prazny M, Hilgertova J, Skrha J. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108(1): 21–25.

12. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(8): 1243–1248.

13. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of

an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertens Res* 2007; 30(2): 111–117.

14. Boscaro M, Ronconi V, Turchi F, Giacchetti G. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15(4): 332–338.

15. Widimský J. Hypertenze. 3. vyd. Praha: Triton, 2008: 519–524.

16. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine reviews* 2004; 25(2): 309–340.

17. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg* 1996; 131(6): 646–650.

18. Lumachi F, Ermani M, Basso SM, Armanini D, Iacobone M, Favia G. Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. *The American surgeon* 2005; 71(10): 864–869.

19. Seeman T, Widimský J, Hampf M, Bernhardt R. Abolished nocturnal blood pressure fall in a boy with glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Journal of human hypertension* 1999; 13(12): 823–828.