

Hypertenze na podkladě primárního aldosteronizmu. Je diagnóza vždy snadná?

MUDr. Jitka Seidlerová, Ph.D., prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

Centrum pro výzkum a léčbu arteriální hypertenze, II. interní klinika LF a FN v Plzni

Endokrinní onemocnění jsou příčinou asi jedné třetiny sekundárních hypertenzí. Primární aldosteronismus je skupina onemocnění charakterizovaná nadprodukcí aldosteronu nezávislé na reninu a neklesající po příjmu soli. Předkládáme případ nemocné s těžkou hypertenzí a hypokalemií, u které jsme diagnostikovali Connův syndrom.

Klíčová slova: primární hyperaldosteronismus, sekundární hypertenze.

Hypertension caused by primary aldosteronism. Is diagnostics always easy?

Endocrine diseases cause approximately one third of secondary hypertension cases. Primary aldosteronism is group of diseases characterized by autonomous hypersecretion of aldosterone independent on renin production and unsuppressed by salt intake. We report case of women with resistant hypertension and hypokalemia with diagnosed Conn syndrome.

Key words: primary aldosteronism, secondary hypertension.

Interní Med. 2012; 14(4): 169–170

Předkládáme kazuistiku 52leté ženy s obezitou 3. stupně (BMI 43), která byla odeslána do naší hypertenzní ambulance pro rezistentní hypertenzi v únoru 2009. Nemocná byla 15 let léčena praktickým lékařem pro vysoký tlak a pro nemožnost dosažení uspokojivých hodnot při ambulantních kontrolách byla její hypertenze klasifikována jako syndrom bílého pláště. Nikdy však nebyla provedena 24hodinová monitorace krevního tlaku, která by tuto teorii potvrzovala. Nemocná byla také léčená endokrinologem pro autoimunitní hypotyreózu. Do výčtu jejích onemocnění dále patří diabetes mellitus 2. typu, smíšená hyperlipidemie a hyperurikemie. Nemocná užívala tyto léky: furosemid 40 mg 1× denně, metoprolol SR 200mg 1× denně, amlodipin 10 mg 1× denně, valsartan 160 mg 2× denně, perindopril 10 mg 1× denně, moxonidin 0,4 mg 2× denně, fenofibrát 200 mg 1× denně, alopurinol 100 mg 1× denně, kalium chloratum 1 g 2× denně, metformin 500 mg 1× denně a levothyroxin 75 µg 1× denně.

Při prvním vyšetření v naší ambulanci byl naměřen tlak krve (TK) 204/120 mm Hg (průměr z 2. a 3. měření), nebyl zajištěn stranový rozdíl na pravé a levé horní končetině. Fyzikální vyšetření bylo kromě výrazné obezity s omezenou vyšetřitelností břicha a mírných perimaleolárních otoků v normě. Vstupní biochemické parametry byly následující: urea 3,9 mmol/l, kreatinin 85 µmol/l, clearance kreatininu 1,10 ml/s, proteinurie 0,32 g/den, natrium 144 mmol/l, kalium 2,9 mmol/l, chloridy 104 mmol/l, lačná glykemie 5,7 mmol/l, HbA_{1c} 4,2%. Tedy byla zachována glomerulární filtrace s mírnou proteinurií, dobře

kompensovaný diabetes mellitus, ale především hypokalemie, a to i přes podávanou substituci. 24hodinová monitorace krevního tlaku potvrdila diagnózu setrvalé arteriální hypertenze a vyloučila syndrom bílého pláště.

Vzhledem k nálezu rezistentní hypertenze a hypokalémii jsme indikovali doplnění endokrinologických parametrů a CT ledvin a nadledvin. Dominantním nálezem při CT vyšetření byl objemný útvar pravé nadledviny o velikosti 6,8×6,0 cm, v. s. adenom. Nález na ledvinách byl v mezích normy. Endokrinologické vyšetření prokázalo výraznou supresi reninu (0,13 pmol/l, norma 0,57–3,67 pmol/l) a zvýšenou plazmatickou hodnotu aldosteronu (1,36 nmol/l, norma 0,02–0,44 nmol/l), s výsledným poměrem aldosteron/renin (ARR) 415,8. Hodnoty metanefrinů a normetanefrinů, tedy screeningového vyšetření feochromocytomu, stejně jako hodnoty kortizolu byly v normě. Kontrolní vyšetření reninu, aldosteronu a ARR za měsíc bylo konzistentní s původním výsledkem. Nález tedy podporoval diagnózu adenomu nadledvin produkujícího aldosteron. Vzhledem k velikosti adenomu, těžké hypertenzi a rizikosti nemocné jsme nevysazovali léky, které interferují s vyšetřením funkce renin-angiotenzinového systému. Ze stejného důvodu jsme neprováděli konfirmační supresní testy s i.v. podáním 2 litrů fyziologického roztoku nebo 4denním podáváním fludrokortizonu a separované odběry hormonů z nadledvinkových žil, abychom ověřili, zda je adenom funkční. Při nálezu adenomu nadledvin větších než 6 cm je totiž vždy indikována adrenalectomie pro riziko maligní povahy tumoru. Nemocnou jsme začali

připravovat na operaci. Zahájili jsme podávání antagonisty mineralokortikoidních receptorů spironolaktonu v konečné dávce 100 mg denně a navýšili jsme antihypertenzní léčbu a substituci kalia. V rámci předoperačního vyšetření bylo doplněno ECHO srdce s nálezem hraniční tloušťky stěn, bez významných poruch kinetiky. Po 4týdenní přípravě verospironem byla v květnu 2009 provedena laparoskopická adrenalectomie vpravo, histologický nález zněl kortikální adenom nadledvin.

Po operaci byla razantně redukována antihypertenzní léčba, přesto došlo k poklesu systolického tlaku téměř o 70 mm Hg. Vzhledem k takovému poklesu tlaku bylo pooperační období pro nemocnou poměrně obtížné. Celkem adaptace trvala asi 5 měsíců. Ihned po operaci došlo k normalizaci kalemie. Kontrolní endokrinologické vyšetření bylo provedeno měsíc po operaci s hodnotami reninu 5,41 pmol/l, aldosteronu 0,06 nmol/l a ARR 0,44. Po půl roce od operace byla nemocná léčena pouze střední dávkou ramiprilu (5 mg denně), při kontrole po roce pro hraniční hodnotu TK 146/100 léčba změněna na fixní kombinaci perindopril/indapamid 5/1,25 mg. Při dalších kontrolách již byl krevní tlak v mezích normy. Při kontrole po roce od operace došlo k úpravě dalšího rizikového faktoru – proteinurie, vyšetření mikroalbuminurie bylo < 5 mg/den. Kontrolní CT nadledvin po roce bylo bez známek recidivy onemocnění.

Diskuze

Primární aldosteronismus je poměrně častou příčinou rezistentní hypertenze a je zřejmé

nejčastější endokrinně podmíněnou arteriální hypertenzí. Prevalence onemocnění se udává v širokém rozmezí od 1,4 % do 32 %, medián 8,8 %. Výskyt je vyšší na specializovaných pracovištích (1). Jedná se o skupinu onemocnění, pro které je charakteristická vysoká produkce aldosteronu, nezávislá na renin-angiotenzinovém systému a neklesající po příjmu sodíku. Nejčastěji se jedná o idiopatickou bilaterální (unilaterální) hyperplazii nadledvin či adenom produkující aldosteron neboli Connův syndrom. Ostatní formy jsou vzácné (karcinom kůry nadledvin a familiární, dexametazon supresibilní aldosteronizmus) (2). Connův syndrom je chirurgicky léčitelné onemocnění, proto bychom měli po této nemoci aktivně pátrat. Pro primární aldosteronizmus je typická arteriální hypertenze, častěji se vyskytují arytmie a kardiovaskulární příhody. Hypokalémie je přítomná asi u poloviny nemocných, častěji u těžších forem hypertenze nebo u adenomu produkujícího aldosteron.

Screeningové vyšetření na primární aldosteronizmus by mělo být indikováno u všech nemocných s arteriální hypertenzí 2. a 3. stupně, s rezistentní hypertenzí, hypertenzí spojenou se spontánní či diuretiky navozenou hypokaliémií, hypertenzí a nálezem nadledvinkového incidentalomu a konečně hypertenzí a pozitivní rodinnou anamnézou časně vzniklé hypertenze nebo CMP do 40 let věku (3). Screeningovou metodou je stanovení poměru aldosteron/renin v plazmě (4). Před jeho vyšetřením je vhodné vysadit léky, které interferují s plazmatickou hladinou aldosteronu (tabulka 1). Odběr krve provádíme ráno, nemocný by měl být dobře hydratovaný, neomezujeme příjem tekutin a soli (5). Při pozitivním testu, tedy $ARR > 40$ a hraničním zvýšením plazmatického aldosteronu, provádíme konfirmační testy (5). Nejčastěji se provádí supresní test s infuzí 2 litrů fyziologického roztoku během 4 hodin, test s kaptopilem, nebo 4denní podávání fludrokortizonu. Tyto testy by měly potvrdit autonomní (nesuprimovatelnou) produkci aldosteronu, a proto se musí provést vždy až po korekci hypokalémie.

Tabulka 1. Léky ovlivňující plazmatické hodnoty aldosteronu

Minimální vliv	■ verapamil SR ■ α-blokátory (doxazosin, prazosin)	možno ponechat po celou dobu diagnostiky
Vysoký vliv	■ β-blokátory ■ ACEI ■ sartany ■ inhibitory reninu ■ dihydropiridinové blokátory kalciových kanálů ■ metyldopa ■ nesteroidní antiflogistika	nepodávat minimálně 2 týdny před vyšetřením
Velmi vysoký vliv	■ antagonisté mineralokortikoidních receptorů (spironolakton, eplerenon) ■ kalium šetřící diuretika (amilorid, triamteren) ■ diuretika	nepodávat minimálně 6 týdnů před vyšetřením
Vyšetření zahrnuje stanovení poměru aldosteron/renin, konfirmační testy a případné separované odběry z nadledvinkových žil		

Při potvrzení diagnózy primárního aldosteronizmu bychom měli stanovit subtyp onemocnění. Zde hrají hlavní roli zobrazovací techniky, především CT nadledvin. Pokud nemocný souhlasí s operací, měl by se provést i separovaný odběr z nadledvinových žil (AVS, adrenal venous sampling), k přesnému určení té nadledviny, jež produkuje aldosteron ve zvýšené míře. Zvětšení nadledviny totiž nemusí znamenat, že se jedná o postiženou stranu. Dle studií je shoda mezi CT vyšetřením a AVS zhruba v polovině případů (3). Adrenalectomie provedená pouze na podkladě CT tak může vést s odstranění zdravé nadledviny. Při jednostranném postižení je léčbou volby laparoskopická adrenalectomie, při oboustranném postižení, nebo pokud si nemocný nepřeje operaci, léčíme antagonisty mineralokortikoidních receptorů, eventuálně je možné použít amilorid.

Náš případ demonstroval pacientku s roky špatně kontrolovanou hypertenzí označenou jako suspektní syndrom bílého pláště. Toto podezření však nikdy nebylo potvrzeno 24hodinovou monitorací TK. Přestože nemocná měla těžkou hypertenzi, hypokaliémií, a dokonce byla sledována endokrinologem, nikdy nebyla vyšetřena na možnost sekundární etiologie. V tomto konkrétním případě jsme vzhledem k velikosti adenomu rovnou přistoupili k operaci, bez provedení potvrzovacích testů a AVS.

Adrenalectomie vedla k razantnímu poklesu TK, normalizaci kalémie, úpravě plazmatické hladiny aldosteronu a výrazné redukci antihypertenzní léčby. Efekt operace tak definitivně potvrdil diagnózu Connova syndromu.

Literatura

1. Rossi G. Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on fifth avenue? Curr Hypertens Rep 2004; 6: 1–4.

2. Widimský J, Jr. Endokrinní a ostatní formy sekundární hypertenze. In Souček M, Kára T. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha: Grada, 2002: 386–394.

3. Rossi G, Pessina A, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. J Hypertens 2008; 26: 613–621.

4. Rossi G, Seccia T, Palumbo G, et al, for the Primary Aldosteronism in the Prevalence in Hypertension (PAPY) Study Investigators. Within-patient reproducibility of the aldosterone: renin ratio in primary aldosteronism. Hypertension 2011; 55: 83–89.

5. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3266–3281.

Článek přijat redakcí: 20. 12. 2011
Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2012

MUDr. Jitka Seidlerová, Ph.D.
II. interní klinika LF a FN Plzeň
Edvarda Beneše 13, 323 95 Plzeň
seidlerovaji@fnplzen.cz

