

# Neobvyklá komplikace primárního hyperaldosteronizmu

doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., MBA<sup>1</sup>, MUDr. Branislav Štrauch, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Jaroslav Hlubocký, Ph.D.,<sup>2</sup>  
prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>3. interní klinika, klinika endokrinologie a metabolismu

<sup>2</sup>Klinika kardiovaskulární chirurgie Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty UK v Praze

Primární hyperaldosteronismus je častá příčina sekundární hypertenze, a proto by na tuto diagnózu mělo být pomýšleno u všech nemocných se středně těžkou až těžkou hypertenzí a současnou hypokalemií. U nemocných s tímto onemocněním se totiž vyskytují kardiovaskulární komplikace častěji než u nemocných s esenciální hypertenzí. Autoři popisují případ 56letého muže s primárním hyperaldosteronismem s těžkou hypertenzí a současnou anuloaortální ektázií s drobnou chronickou disekcí dorzální stěny kořene aorty. Nemocný se podrobil úspěšnému kardiokirurgickému výkonu, při kterém mu byla provedena remodelace kořene aorty a plastika aortální chlopně. Přestože postižení ascendentní aorty u primárního hyperaldosteronizmu nebývá časté, měl by nás tento případ upozornit na možnost této časté formy sekundární hypertenze a přimět k ještě většímu úsilí o vyhledávání i identifikaci nemocných s tímto onemocněním, a přispět tak jejich správnou léčebnou strategií ke snížení výskytu jeho pozdních kardiovaskulárních komplikací.

**Klíčová slova:** primární hyperaldosteronismus, anuloaortální ektázie, disekce aorty.

## Uncommon complication of primary aldosteronism

The primary aldosteronism is a frequent cause of secondary hypertension and its diagnosis should be considered in all patients with moderate to severe hypertension where low potassium level was found. Cardiovascular complications occur more often in these patients in comparison those with the essential hypertension. The authors present a case of an annulo-aortic ectasia and the small dorsal wall chronic aortic roof dissection in 56-years old man with the primary aldosteronism and severe hypertension. The patient underwent successful cardiosurgery. The aortic roof remodelling and aortic valve plasty was performed. Nevertheless, the ascending aorta impairment in patients with primary aldosteronism is a rare complication. The case should notice on possibility of this frequent form of secondary hypertension and encourage us to increase our effort in the active search for the patients with the primary aldosteronism. That should be our regular contribution to the reduction of the incidence of the late cardiovascular complications through appropriate treatment strategy.

**Key words:** primary aldosteronism, annulo-aortic ectasia, aortic dissection.

Interní Med. 2012; 14(11): 429–431

## Úvod

Primární hyperaldosteronismus (PHA) je nejčastější příčinou endokrinně podmíněné hypertenze. Tento syndrom je charakterizován neadekvátní nadprodukcí aldosteronu, suprimovanou reninovou aktivitou, tendencí k hypokalemii a samozřejmě vysokým krevním tlakem. Poslední epidemiologické práce ukazují, že prevalence primárního hyperaldosteronizmu mezi nemocnými s arteriální hypertenzí je pravděpodobně daleko vyšší než dříve odhadované 1 % (1), zejména v případě těžké hypertenze by mohlo jít až o 20 % nemocných (2). Ke zvýšení frekvence záchyty zřejmě nejvíce přispěla přesnější diagnostika tohoto onemocnění založená na testu poměru aldosteronu k reninu (3). Léčba primárního hyperaldosteronizmu se liší podle vyvolávající příčiny. Je-li nadprodukce aldosteronu jednostranná (nejčastěji v případě hormonálně aktivního adenomu nadledviny), měla by vždy být zvažována jednostranná adrenalectomie. Naopak je-li nadprodukce aldosteronu oboustranná (nejčastěji při bilaterální hyperplazii

nadledvin), zůstává většinou jedinou léčebnou strategií podávání antagonistů receptoru pro aldosteron. Arteriální hypertenze však může přetrvávat i po zavedení této adekvátní farmakologické léčby (4).

Primární hyperaldosteronismus byl dlouho považován za relativně benigní formu hypertenze spojenou s nízkým výskytem orgánových komplikací (5). To bylo všeobecně připisováno supresi osy renin – angiotenzin, ke které dochází v důsledku zvýšení cirkulujícího volumu navozeného vyššími plazmatickými hladinami aldosteronu (6). Nicméně, několik experimentálních studií prokázalo, že dlouhodobé působení zvýšených koncentrací aldosteronu nezávisle na výšce krevního tlaku může vést ke kardiovaskulárnímu (7) a ledvinovému (8) strukturálnímu poškození. Nepřímý důkaz poškození tkání navozeného aldosteronem byl získán z klinických studií probíhajících u nemocných se srdečním selháním, kteří byli léčeni antagonisty receptorů pro aldosteron a u nichž bylo pozorováno v průběhu léčby významné snížení mortality (9, 10).

## Popis případu

Popisujeme případ 56letého muže, ambulantně sledovaného v Centru pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze od roku 2008. Nemocný byl v témže roce hospitalizován na interním oddělení spádové nemocnice pro drobnou pravostrannou bronchopneumonii a tamními lékaři domluven k ambulantnímu vyšetření v našem Centru pro arteriální hypertenzi rezistentní na podávanou antihypertenzní medikaci a současnou hypokalemií. Arteriální hypertenze u něho byla poprvé diagnostikována v roce 1990 a od roku 1995 byly opakovaně registrovány hodnoty kalemie ke 3,0 mmol/l. Kromě hypertenze prodělal nemocný v roce 1984 zřejmě bakteriální meningitis a od roku 1993 byl v péči psychiatra pro depresivní poruchu. V roce 1995 podstoupil dvě operace, a to operaci pravého kolenního kloubu a pravostrannou tříselnou hernioplastiku. Z rodinné anamnézy stojí za zmínku, že oba rodiče umřeli na cévní mozkovou příhodu, matka v 74 letech a otec v 53 letech, a že sestra podstoupila bilaterální adrenalectomii pro

Cushingův syndrom. Ještě za pobytu ve spádové nemocnici byla echokardiograficky u nemocného kromě lehké aortální a mitrální regurgitace odhalena také dilatace ascendentní aorty, která dále nebyla vyšetřována. Po propuštění z nemocnice mu bylo ještě ambulantně provedeno angiografické vyšetření pánve a obou dolních končetin počítačovou tomografií (CT) pro ultrazvukový nálezu aneuryzmatu břišní aorty. Angiograficky bylo potvrzeno drobné ektatické rozšíření aorty subrenálně na 32 mm a po konzultaci s angiologem byl doporučen konzervativní postup. Jistě správným rozhodnutím nemocného bylo, že po propuštění z nemocnice po prodělané bronchopneumonii zanechal mnohaletého kouření.

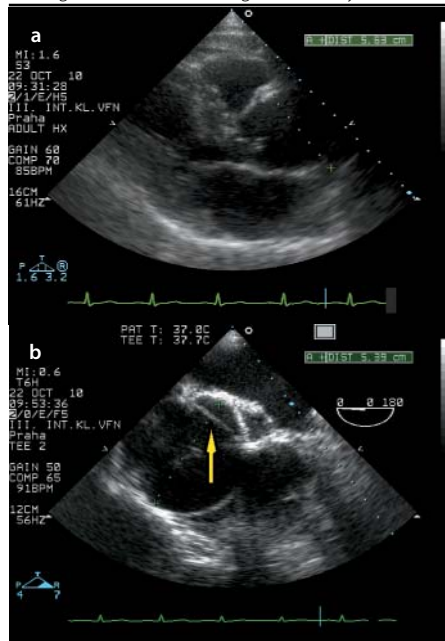
Nemocný byl lékařem našeho Centra vyšetřen nejdříve ambulantně, kdy mu byly přes podávanou kombinaci antihypertenzních léků (felodipin, metoprolol a hydrochlorothiazid s amiloridem) naměřeny hodnoty krevního tlaku (TK) v ordinaci 168/75 mmHg. Z kombináční terapie musel být v minulosti vysazen trandolapril pro záchvaty suchého kašle. Kašel po vysazení trandolaprilu ustoupil. Z důvodu hormonálního vyšetření mu byla vyměněna jeho stávající antihypertenzní medikace za verapamil a doxazosin, tedy léky neovlivňující systém renin angiotenzin aldosteron. Hodnota aldosteronu v plazmě vstoje byla 429,7 ng.l<sup>-1</sup> a hodnota plazmatické reninové aktivity 0,652 ng.ml<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>. Přitom horní, resp. dolní meze normálních hodnot obou těchto hormonů udávané naší laboratoří jsou 150 ng.l<sup>-1</sup>, resp. 0,8 ng.ml<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>. Vypočítaný poměr aldosteronu k plazmatické reninové aktivitě činil 66 ng.100 ml<sup>-1</sup>/(ng.ml<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>), byl tedy velmi suspekt pro diagnózu primárního hyperaldosteronizmu. Následný nedostatečný pokles aldosteronu po dvoulitrové náloži fyziologického roztoku diagnózu primárního hyperaldosteronizmu potvrdil. Opakované CT vyšetření břicha odhalilo mírně hyperplastickou levou nadledvinu a v místě větvení pravé nadledviny solidní expanzi o velikosti 7 až 8 mm.

Nemocný byl začátkem roku 2009 pozván k diagnostické hospitalizaci za účelem separovaných odběrů krve z adrenálních žil. Vyšetření prokázalo oboustrannou nadprodukcí aldosteronu, a proto byla zahájena terapie spironolaktonem. Při kontrolním vyšetření po 6 měsících od zahájení léčby si nemocný stěžoval na zvýšenou citlivost levé prsní bradavky, jako možný projev gynekomastie, ale potíže byly pro něho snesitelné a nevedly k vysazení léku. Přestože do té doby došlo k normalizaci kalemie na hodnotu 4,7 mmol/l, monoterapie spironolaktonem sama nevedla k dostatečné kontrole

TK. Proto byl nemocný nadále léčen také verapamilem v kombinaci s hydrochlorothiazidem. Při uvedené kombináční antihypertenzní léčbě se jeho hodnoty TK měřené v domácím prostředí pohybovaly mezi 120/80 až 130/90 mmHg. Při další ambulantní kontrole již v roce 2010 si nemocný stěžoval na atypické bolesti na hrudi. Jeho TK byl 142/66 mmHg, puls 88/min. Vyjma depresivního ladění a nadváhy (výška 178 cm, váha 89 kg, body mass index 28 kg.m<sup>-2</sup>) žádná jiná odchylka od normálního nálezu nalezena nebyla. Nemocnému bylo provedeno echokardiografické vyšetření, které odhalilo anulo-aortální ektázií s dilatací kořene aorty na 56 mm (obrázek 1a), s dilatací anulu aortální chlopně na 29 mm, zatím s lehkou aortální regurgitací vycházející centrálně a mezi koronárními cípy při současných lehkých degenerativních změnách cípů chlopně. Za sinotubulární junkcí byla ascendentní aorta už jen hraničně dilatovaná na 42 mm. Levá komora byla lehce dilatovaná (end-diastolický objem dosahoval 200 ml), hraničně excentricky hypertrofická, ale symetricky kontraktilní s poruchou diastolického plnění charakteru opožděné relaxace. Ejekční frakce hodnocená dle Teichholze byla 0,66. V souladu s předchozími vyšetřeními byla nalezena lehká mitrální regurgitace s lehkou dilatací levé síně.

Následné transesofageální echokardiografické vyšetření však navíc odhalilo možnou drobnou disekci ve stěně rozšířené ascendentní aorty (obrázek 1b). Disekce byla potvrzena CT s angiografií hrudní aorty. V transverzálním řezu na dorzální

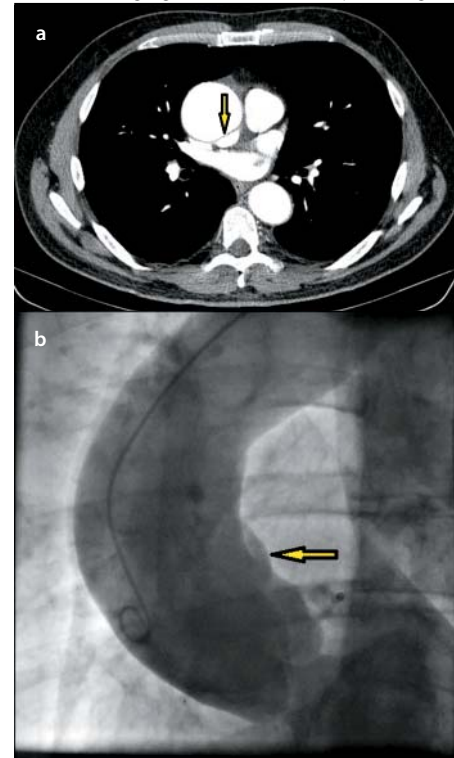
**Obrázek 1.** Dilatace kořene aorty s drobnou disekcí její dorzální stěny a – při transtorakálním echokardiografickém vyšetření (parasternální projekce v dlouhé ose levé komory); b – při transesofageálním echokardiografickém vyšetření



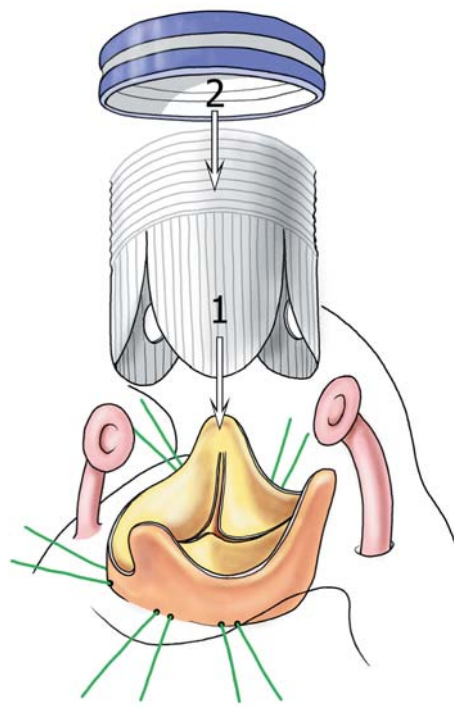
stěně aorty těsně nad bulbem se plnila kontrastní látkou divertikuloidní výchlupka velikosti 16 x 10 x 25 mm (obrázek 2a). Tento nálezu byl důvodem k časné chirurgické intervenci. Disekce stěny aorty byla potvrzena i při doplňující aortografii (obrázek 2b). Selektivní koronarografie ukázala normální nálezu na levé věnčité tepně. Pravá věnčitá tepna byla hypoplastická s atypickým odstupem a byla zobrazena jen neselektivně při aortografii. V rámci předoperačního vyšetření byla nemocnému laboratorně kromě lehké chronické renální insuficience diagnostikována chronická lymfocytární leukemie v časném stadiu (dle klasifikace stadium 0), nevyžadující léčbu a neznamající žádná omezení pro chirurgický výkon či pooperační období.

Nemocný byl operován dne 15. listopadu 2010 na II. chirurgické klinice kardiovaskulární chirurgie naší nemocnice. Jednalo se o chronickou zhojenou disekci nad levým horním sinem, která byla v rámci operace kompletně resekována. Při operaci mu byl remodelován kořen aorty podle Yacoubova valsavskou protézou 28 mm, implantován prstenec Coroneo Extraaortic 25 mm a provedena plastika cípů aortální chlopně (obrázek 3). S výjimkou opakovaných vzestupů krevního tlaku pooperační průběh nebyl vážněji komplikován a sedmý den po operaci byl nemocný přeložen k pokračující rehabilitaci do Lázní Poděbrady a odtud do domácí péče. Při poslední ambulantní kontrole v našem Centru v lednu letošního roku byl nemocný bez subjektivních potíží.

**Obrázek 2:** Dilatace kořene aorty s drobnou disekcí její dorzální stěny a – v horizontálním řezu při CT hrudníku v angiografickém modu; b – při aortografii



**Obrázek 3.** Schéma remodelace kořene aorty podle Yacoub, s implantací prstence a plastikou cípů aortální chlopně. Uveřejněno s laskavým svolením autora ilustrace. (Autor: Mgr. Jan Kacvinský, Anatomický ústav, 1. lékařská fakulta UK, Praha)



V ordinaci mu byl naměřen TK 116/63 mmHg při chronické antihypertenzní léčbě spironolaktonem, telmisartanem, amlodipinem, betaxololem a doxazosinem.

## Diskuze

V literatuře nacházíme řadu důkazů pro vyšší výskyt kardiovaskulárních strukturálních komplikací u nemocných s primárním hyperaldosteronismem (11). Experimentální studie na zvířecích modelech prokázaly, že aldosteron je schopen navodit mechanismy nezávislémi na výši krevního tlaku zánětlivé změny perivaskulární tkáně (12), hypertrofii a fibrózu myokardu (13) i aorty (14). I když přesné mechanismy tohoto účinku nejsou ještě dokonale objasněny, roli v nich bude hrát zvýšený oxidační stres v důsledku aktivace mineralokortikoidních receptorů (15, 16). Klinické studie prokázaly, že ve srovnání s esenciální hypertenzí primární hyperaldosteronismus může vést ke zvýšení hmotnosti levé komory srdeční (17–20), ale také ke zvýšení poměru média k průměru cévy u nízkorezistentních tepen (21). Dále vyvolává hluboké změny v extracelulární matrix, vedoucí k ukládání kolagenu (21), a tím ke zvýšení tuhosti cév (22), větší tloušťce intimomediálního komplexu v karotidách (23) a k fibróze myokardu (24, 25).

Disekce aorty u nemocných s primárním hyperaldosteronismem však byla dosud publi-

kována pouze v sedmi případech (26). Kauzální souvislost je mnohdy těžké prokázat, zvláště když incidence diseekce aorty je odhadována na 5 až 30 případů na milion obyvatel na rok (27). V námi popisovaném případě došlo k disekci aorty v místě řadu let se rozvíjející anuloaortální ektázie. Pro hypertenzní příčinu ektázie a následnou disekci svědčí i další orgánové komplikace hypertenze, jako je chronická renální insuficience či strukturální poškození srdce. Právě dilatace a excentrická hypertrofie levé komory bývá podle našeho názoru typická pro hypertenzní poškození srdce u nemocných s primárním hyperaldosteronismem v důsledku dlouhodobého tlakově-objemového přetížení levé komory dlouhodobou expozicí zvýšené hladiny aldosteronu (28).

## Závěr

Primární hyperaldosteronismus je častá příčina sekundární hypertenze a mělo by být na něj pomýšleno u všech nemocných s minimálně středně těžkou či rezistentní hypertenzí a současnou hypokalemií. U nemocných s tímto onemocněním se totiž vyskytují kardiovaskulární komplikace častěji, než u nemocných s esenciální hypertenzí. Přestože postižení ascendentní aorty u tohoto onemocnění našťastí nebývá časté, měl by nás tento případ přimět k ještě většímu úsilí o vyhledávání a identifikaci nemocných s primárním hyperaldosteronismem, a zabránit tak jejich správnou léčebnou strategií vzniku pozdních kardiovaskulárních komplikací.

## Literatura

1. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004; 89: 1045–1050.
2. Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimský J, Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *Journal of human hypertension* 2003; 17: 349–352.
3. Gordon RD. The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *Journal of hypertension* 2004; 22: 251–255.
4. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Annals of internal medicine* 2001; 135: 258–261.
5. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical Characteristics of Primary Aldosteronism from an Analysis of 145 Cases. *Am J Surg* 1964; 107: 159–172.
6. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *The American journal of medicine* 1973; 55: 261–274.
7. Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970: 89–100.
8. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney international* 2004; 66: 1–9.
9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart

- failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine* 1999; 341: 709–717.
10. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2003; 348: 1309–1321.
  11. Indra T, Holaj R. Je orgánové postižení u primárního hyperaldosteronismu častější než u esenciální hypertenze? *Cor et vasa: časopis České kardiologické společnosti* 2011; 53: 449–453.
  12. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1802–1810.
  13. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–1865.
  14. Neves MF, Amiri F, Virdis A, Diep QN, Schiffrin EL. Role of aldosterone in angiotensin II-induced cardiac and aortic inflammation, fibrosis, and hypertrophy. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83: 999–1006.
  15. Funder JW. Mineralocorticoid receptor activation and oxidative stress. *Hypertension* 2007; 50: 840–841.
  16. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113: 267–278.
  17. Muiesan ML, Salvetti M, Painsi A, et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2008; 52: 529–534.
  18. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism After Treatment. *Archives of internal medicine* 2008; 168: 80–85.
  19. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, et al. Remodeling of the Left Ventricle in Primary Aldosteronism Due to Conn's Adenoma. *Circulation* 1997; 95: 1471–1478.
  20. Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H, et al. Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism. *Hypertension* 1997; 29: 723–727.
  21. Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, et al. Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006; 91: 2638–2642.
  22. Štrauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimský J, Jr. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 909–914.
  23. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Štrauch B, Widimský J, Jr. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Journal of hypertension* 2007; 25: 1451–1457.
  24. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 865–879.
  25. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23–27.
  26. Ahmed SH, Husain NM, Khawaja SN, Massey CV, Pettyjohn FS. Is primary hyperaldosteronism a risk factor for aortic dissection? *Cardiology* 2007; 108: 48–50.
  27. Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 2000; 117: 1271–1278.
  28. Indra T, Holaj R, Zelinka T, et al. Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13: 426–434.

Článek přijat redakcí: 13. 6. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 7. 2012

**doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., MBA**  
Centrum pro výzkum, diagnózu a léčbu  
hypertenze, 3. interní klinika VFN  
a 1. LF UK v Praze  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2  
robert.holaj@vfn.cz

