

PRIMÁRNÍ HYPERALDOSTERONIZMUS – NEJČASTĚJŠÍ FORMA SEKUNDÁRNÍ ENDOKRINNĚ PODMÍNĚNÉ HYPERTENZE

MUDr. Branislav Štrauch, doc. MUDr. Jiří Widimský Jr., CSc.

III. interní klinika VFN a I. LF UK, Praha

Primární hyperaldosteronismus (PH) je dle aktuálních poznatků nejčastější formou sekundární endokrinně podmíněné hypertenze. Jde o syndrom způsobený autonomní nadprodukcí aldosteronu kůrou nadledvin, nejčastěji ve formě adenomu nebo bilaterální hyperplazie.

U většiny případů plně vyjádřeného syndromu jde o středně těžkou až těžkou hypertenzi často rezistentní na kombinovanou farmakoterapii. K laboratorním známkám patří u déle trvajících případů častá hypokalémie s metabolickou alkalózou a hypernatrémií. U těžších forem spojených s hypokalémií se mohou vyskytovat neuromuskulární poruchy, svalová slabost, mírná polyurie. Z hormonálních markerů je typická elevace hladiny aldosteronu v séru a zároveň potlačená plazmatická reninová aktivita. Po zavedení nového screeningového kritéria – poměru aldosteron/renin do praxe došlo k nárůstu počtu diagnostikovaných případů PH, včetně normokalemických pacientů – dle recentních studií se prevalence ve světě pohybuje od 4,6 do 32%. Dle výsledků naší studie se PH vyskytuje u 19% pacientů se středně těžkou a těžkou hypertenzí. Terapeuticky je v případě aldosteron-produkujícího adenomu a unilaterální hyperplazie indikována adrenalectomie, dnes převážně laparoskopická, v ostatních případech je vhodná farmakoterapie spironolaktonem. Vyšetření je vzhledem k obtížnější diferenciaci jednotlivých forem a stanovení terapeutického postupu vhodné provádět výhradně ve specializovaných centrech.

Klíčová slova: primární hyperaldosteronismus, prevalence, diagnostika, terapie, poměr aldosteron/renin.

PRIMARY HYPERALDOSTERONISM – THE MOST FREQUENT FORM OF SECONDARY ENDOCRINE-MEDIATED HYPERTENSION

Primary hyperaldosteronism (PH) is nowadays the most frequent form of secondary endocrine-mediated hypertension. The syndrome is caused by autonomous overproduction of aldosterone by the adrenal cortex, most often by unilateral adenoma and bilateral adrenal hyperplasia. Moderate to severe hypertension, often resistant to combined drug therapy, is present in most cases of fully expressed syndrome. Frequent hypokalemia, metabolic alkalosis and hypernatremia belong to the laboratory signs of long-lasting forms of PH. Neuromuscular disturbances, muscle weakness and mild polyuria can be present in severe hypokalemic forms. Elevated serum aldosterone levels together with suppressed plasma renin levels are typical hormonal markers of PH. After discovery of the new screening test – aldosterone/renin ratio, there is an increase in the number of new cases of PH, diagnosed today also in normokalemic patients – the recent studies report prevalence in range of 4,6–32%. After the results of our study, PH is present in 19% of moderate to severe hypertensives in the Czech Republic. In case of adenoma and unilateral hyperplasia, surgical therapy, adrenalectomy (mostly laparoscopic) is indicated, in other cases spironolactone therapy is recommended. The diagnostic workup should be performed only in specialized centres due to complicated differential diagnosis and therapy of different subtypes of PH.

Key words: primary aldosteronism, prevalence, diagnosis, therapy, aldosterone/renin ratio.

Úvod

Sekundární hypertenze jsou definovány přítomností konkrétní potenciálně odstranitelné vyvolávající příčiny vysokého krevního tlaku. Dle stávajících poznatků tvoří asi 5–10% všech hypertoniků. Řadíme mezi ně renoparenchymové, renovaskulární a endokrinně podmíněné formy hypertenze a řadu dalších vzácnějších forem. Z endokrinních forem charakterizovaných nadprodukcí některé z vazopresorických látek se dle nejnovějších poznatků v praxi nejčastěji vyskytuje primární hyperaldosteronismus.

Primární hyperaldosteronismus (PH) je definován jako syndrom způsobený autonomní nadprodukcí aldosteronu kůrou nadledvin, a to nejčastěji ve formě adenomu nebo bilaterální hyperplazie. Ostatní formy jsou méně časté (unilaterální hyperplazie nadledviny, familiární hyperaldosteronismus typ I., familiární hyperaldosteronismus typ II., velmi vzácně karcinom).

Historie a výskyt

První popis pacienta s PH je připisován J. W. Connovi dle jeho publikace v roce 1955, který poté v 60. letech na svém specializovaném pracovišti zjistil, že by PH mohl být relativně častou formou sekundární hypertenze, uvažoval i o existenci mírnějších (normokalemických) forem. Dle dostupných dat byl PH dlouho považován za velmi vzácný (kolem 1% neselektovaných hypertoniků) a Connova myšlenka byla popřena a zapomenuta. V 80. letech byl popsán nový relativně jednoduchý screeningový test – poměr aldosteron/renin (aldosterone-renin ratio, ARR). Tento objev podnítil zájem o PH a další výzkum v této oblasti v 90. letech vedl k publikaci řady studií, zabývajících se prevalencí PH. Dle recentních studií se prevalence pohybuje od 4,6 do 32% (tabulka 1) (1, 5, 6).

Zjevné rozdíly ve výsledné prevalenci mezi jednotlivými studiemi mohou být podmíněny různými selekčními kritérii, designem a možná i geografickými rozdíly. Vzhledem k tomu, že dosud nebyl znám výskyt PH ve střední Ev-

ropě, provedli jsme na našem pracovišti obdobně zaměřenou studii.

Do naší studie bylo zavazováno 402 hypertoniků vyšetřených za hospitalizace. Zvolili jsme relativně přísné screeningové kritérium $ARR \geq 50$. V naší studii jsme definitivně potvrdili PH u 77 pacientů z 87 se zjištěným zvýšením $ARR \geq 50$, tedy u 19 % ze všech vyšetřených hypertoniků (7). Naše výsledky se tedy neliší od dosud publikovaných dat v různých částech světa a svědčí pro vysoký výskyt PH. Podíl jednotlivých podtypů PH je uveden na obrázku 1.

Patofyziologie a klinické projevy

Ke klinickým projevům PH patří téměř u 100 % pacientů arteriální hypertenze. U většiny případů plně vyjádřeného syndromu jde o středně těžkou až těžkou hypertenzi často rezistentní na kombinovanou farmakoterapii. K laboratorním známkám patří u déle trvajících forem častá hypokalcémie s metabolickou alkalózou a hypernatrémii. Z hormonálních markerů je typická elevace hladiny aldosteronu v séru a zároveň potlačená plazmatická reninová aktivita (PRA). U těžších forem spojených s hypokalcémií se vyskytují neuromuskulární poruchy, svalová slabost, mírná polyurie. Vzácně může být prvním projevem PH maligní arytmie (pacientku s fibrilací komor jsme zachytili na našem pracovišti). U pacientů s PH je v literatuře popisována inzulinorezistence a poruchy glukózové tolerance, nejspíše podmíněné hypokalcémií. Přesný mechanismus je však dosud ve stadiu výzkumu. Na našem pracovišti jsme se touto problematikou rovněž zabývali, naše studie však neprokázaly žádný signifikantní rozdíl ve výskytu poruch glukózové tolerance mezi pacienty s esenciální hypertenzí a PH (9). Rovněž jsme provedli srovnání efektu specifické terapie PH na glukózovou toleranci a žádné signifikantní zlepšení po terapii jsme nepozorovali (8).

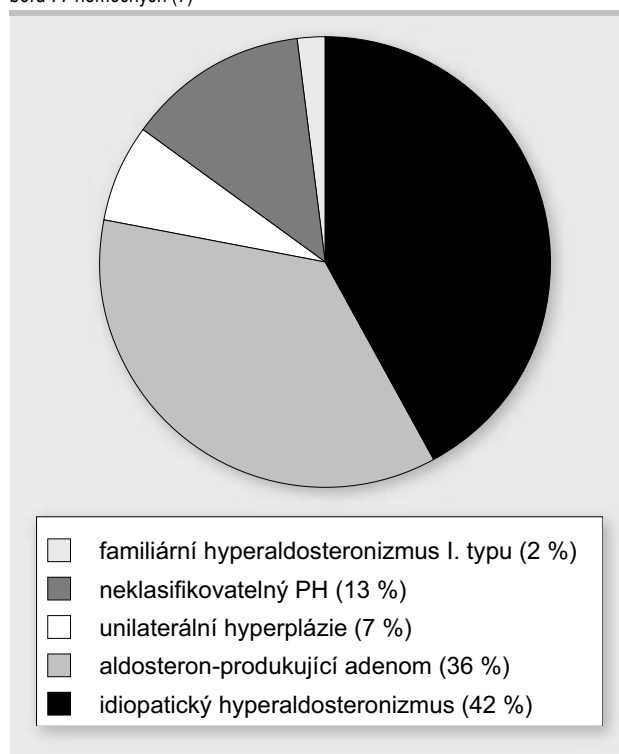
Diagnostika a diferenciální diagnostika

Velmi senzitivním, ale zároveň relativně jednoduchým nástrojem, využívaným nyní ve screeningu, je poměr aldosteron-renin ($(\text{ng}/100\text{ml})/(\text{mg}/\text{ml}/\text{h})$) (3, 4). Po zavedení tohoto poměru se zvýšila častost diagnózy PH, bývá diagnostikován i u normokalemických pacientů. Tak se výskyt hypokalcémie u pacientů s PH snížil z původně předpokládaných 100 % na ve výše popsaných studiích 0–38 %. Nejspíše se u těchto normokalemických pacientů jedná o časná stadia onemocnění PH s neúplně vyjádřenými charakteristikami. Za abnormální bývá považován dle různých autorů

$ARR \geq 30$ –50. Zároveň by však měla být hladina aldosteronu vyšší nebo alespoň na horní hranici normy. Při interpretaci ARR je nutno myslet jednak na to, že s rostoucím věkem dochází k poklesu PRA při normální hladině aldosteronu a ARR může být zvýšený. Dalším faktorem ovlivňujícím ARR, a to vlivem na PRA, jsou farmaka. Většina autorů doporučuje vysazení antihypertenziv (zejména beta-blokátorů, diuretik, ACEI, centrálně působících látek, pokud není indikováno jejich podávání z jiných důvodů, např. betablokátory po AIM) s předstihem 10–14 dnů (u spironolaktanu až měsíc) před plánovaným vyšetřením, při těžké hypertenzi převést přechodně na terapii alfa-blokátory s pravidelnými kontrolami TK. Pochopitelně je nutné v případě zachytu hypokalcémie dostatečně substituovat kalium, a to až do doby nasazení specifické terapie (spironolaktanu).

Pokud je ARR zvýšen, je vhodné diagnózu PH definitivně potvrdit některým ze supresních testů (2, 4). Principem těchto testů je posouzení míry suprese hladiny aldosteronu po různých podnětech. Nejčastěji se provádí test se zátěží solí ve formě infuze fyziologického roztoku nebo fludrokortizonový test, který však je podstatně náročnější (vyžaduje cca 5denní hospitalizaci). K rozlišení dvou základních forem (adenomu vs. bilaterální hyperplazie) může napomoci posturální test se stanovením plazmatického aldosteronu, plazmatické reninové aktivity a kortizolu vleže po celonočním klidu a po dvou hodinách stoje (chůze). U idiopatického hyperaldosteronizmu a u 20 % adenomů dochází ke vzestupu plazmatického aldosteronu ve stoje (tj. sekrece je závislá na angiotenzinu II). Naopak u 80 % adenomů je syntéza aldosteronu regulována pomocí ACTH, a tak po stimulaci k elevaci aldosteronu nedochází.

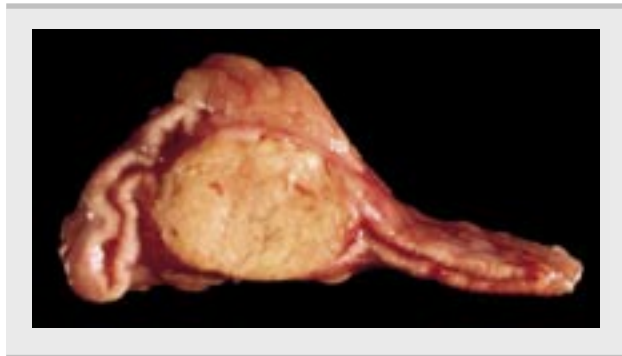
Obrázek 1. Výskyt jednotlivých forem primárního hyperaldosteronizmu v souboru 77 nemocných (7)



Tabulka 1. Prevalence PH ve světě dle vybraných recentních studií

	skupina	prevalence PH
Gordon et al. (Austrálie)	199 normokalemických hypertoniků odeslaných do centra	8,5 %
Lim et al. (Velká Británie)	495 hypertoniků odeslaných do centra	16 %
Loh et al. (Singapur)	350 neselektovaných hypertoniků	18 %/4,6 % (dle různých kritérií)
Rayner et al. (Jižní Afrika)	216 hypertoniků odeslaných do centra	32 %
Fardella et al. (Chile)	305 neselektovaných hypertoniků	9,5 %

Obrázek 2. Typický adenom nadledviny u pacienta s diagnózou primárního hyperaldosteronizmu



Po laboratorním potvrzení diagnózy PH dále přistupujeme k morfoloické diagnostice. Provádíme CT nadledvin, kde lze diagnostikovat unilaterální nebo bilaterální zvětšení nadledvin. U útvarů menších než 1 cm (dle literárních údajů až 20 % adenomů) je však možnost, že nebudou CT odhaleny – v případě nejednoznačných CT a negativních CT nálezů přistupujeme v případě souhlasu pacienta k provedení katetrizace nadledvinových žil s provedením separovaných hormonálních odběrů. Vzhledem k náročnosti patří katetrizace však pouze do rukou zkušeného radiologa na specializovaném pracovišti (u nejzkušenějších je úspěšnost oboustranného správného odběru 80–85 %, obtížnější je zpravidla kanylace pravé nadledvinové žily). V případě záchytu unilaterální nadprodukce (nejčastěji mikroadenomem nebo tzv. unilaterální hyperplazii) lze indikovat unilaterální adrenalectomii. Po operaci dojde k úplnému vymizení nebo alespoň ke zmírnění tíže hypertenze. Při negativním CT nálezu je vždy vhodné vyloučit genetickou analýzou familiární hyperaldosteronismus typu I, neboli tzv. dexamethason-supresibilní hyperaldosteronismus. Jde o vzácnou familiární, autozomálně dominantně dědičnou formu PH, podmíněnou přítomností chimérického genu aldosteron-syntázy (řídícího syntézu aldosteronu) s regulační oblastí genu pro 11-beta hydroxylázu, jež vzniká poruchou crossing-over (oba geny jsou lokalizovány vedle sebe na 8. chromozomu). V oblasti zona fasciculata, kde normálně k syntéze aldosteronu nedochází, je exprimován produkt tohoto genu. Následkem toho je syntéza aldosteronu řízena ACTH a tedy po podání nízké dávky dexamethasonu dochází k ústupu hyperaldosteronizmu a normalizaci krevního tlaku. V současné době je k dispozici jednoduchý genetický test na přítomnost chimérického genu pomocí PCR, takže dříve prováděný velký dexametasonový test již nepoužíváme.

Diferenciálně diagnosticky je nutno vyloučit zejména mnohem častější sekundární hyperaldosteronismus, kde je na rozdíl od PH přítomná elevace aldosteronu i PRA. Aby

bylo možné odlišit PH a sekundární hyperaldosteronismus, je vždy nutné provést odběr na aldosteron i PRA současně. Hypokalémie, potlačená PRA a nízký aldosteron se vyskytuje u některých velmi vzácných syndromů (pseudohyperaldosteronismus-Liddleův syndrom).

Terapie

V případě, že byl diagnostikován aldosteron-produkující adenom (obrázek 2) anebo unilaterální hyperplazie, je indikováno chirurgické odstranění tumoru, tedy provedení adrenalectomie. Dnes je v převážné většině případů ve světě i u nás tato operace prováděna laparoskopickou cestou. Po operaci dochází u pacientů s jednostrannou formou PH k úplnému vymizení hypertenze. PH je tedy jedinečným příkladem definitivně vyléčitelné hypertenze, a to odstraněním vyvolávající příčiny. U části nemocných (při koincidenci PH a esenciální hypertenze) docílíme alespoň zmírnění tíže hypertenze a tím snížení počtu podávaných antihypertenziv.

Pokud byla diagnostikována bilaterální hyperplazie či hyperaldosteronismus nebyl blíže klasifikován (odmítnutí dalšího dovyšetření pacientem, nejednoznačný výsledek katetrizace suprenálních žil) a v případě kontraindikace chirurgického výkonu u pacientů s adenomem je na místě farmakoterapie spironolaktonem. Při zahájení terapie používáme 100 až 150 mg denně, udržovací dávky se však obvykle pohybují mezi 25–75 mg denně. Spironolakton snižuje TK a udržuje normokalemii. Lze jej použít i jako terapeutický test – v případě dobré odpovědi je diagnóza PH pravděpodobnější. Častým vedlejším účinkem terapie je u mužů gynekomastie, a to v závislosti na denní dávce, u nižších dávek kolem 50 mg denně je jen zřídka nutné lék vysadit. V případě nedostatečné kontroly TK je nevhodnější kombinace s thiazidovými diuretiky a méně s kalciovými blokátory. V blízké budoucnosti by měl být dostupný více selektivní antagonist aldosteronu, eplerenon, stejně účinný jako spironolakton, ale s mírnějšími nežádoucími účinky.

Familiární hyperaldosteronismus I. typu léčíme buď nízkými dávkami dexamethasonu (0,5 mg denně) ale stejně úspěšně i nízkými dávkami spironolaktonu.

Závěrem lze konstatovat, že primární hyperaldosteronismus je velmi zajímavý syndrom, jehož výskyt se nyní díky diagnostickým možnostem ukazuje být častější než v minulosti. Myslíme na něj zejména u hyperteniků s hypokaliemií, ale i u hypertenze rezistentní na terapii bez hypokaliemie. Diagnózu lze stanovit pomocí ARR relativně snadno a častěji než předtím, ale odhalení dané formy PH a rozhodnutí o typu specifické terapie je tím obtížnější. Vyšetření je tedy vhodné provádět výhradně ve specializovaných centrech.

Literatura

1. Fardella C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1863–1867.
2. Ganguly A. Primary aldosteronism. *The New England J of Medicine* 1998; 25: 1828–1834.
3. Hiramatsu, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589–1593.
4. Kaplan NM. Primary aldosteronism. In Kaplan NM. *Kaplan's Clinical Hypertension*, Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia 2002: 455–479.

5. Lim PO, et al. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 311–315.
6. Loh K, et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2854–2859.
7. Štrauch B, et al. Prevalence of primary aldosteronism in moderate to severe hypertension in Central Europe region. *J Hum Hypertens*, 2003, v tisku.
8. Štrauch B, Widimský J Jr, Šindelka G, Škrha J. Does the treatment of primary hyperaldosteronism influence glucose tolerance? *Physiol Res* 2003, v tisku.
9. Widimský J Jr, Štrauch B, Šindelka G, Škrha J. Can primary hyperaldosteronism be considered as a specific form of diabetes mellitus? *Physiol Res* 2001; 50: 603–607.