

Primárny hyperaldosteronizmus na pozadí artériovej hypertenzie

MUDr. Emília Pastrnáková

IV. interná klinika Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura, Košice

Via pract., 2011, roč. 8 (S1): 23–28

Úvod

Podľa zistení z posledných rokov je **primárny hyperaldosteronizmus** (PH) najčastejšou príčinou nielen endokrinnej, ale i celkovo sekundárnej artériovej hypertenzie. Jeho prevalencia medzi neselektovanými hypertonikmi kolíše v rôznych prácach medzi 1 – 10 %, ale pri stredne ťažkej a ťažkej hypertenzii tento podiel stúpa až na 15 %. Artériová hypertenzia je prítomná až u 100 % PH, pričom je stredne ťažká až ťažká a môže byť rezistentná na kombinovanú liečbu. PH je potenciálne vyliečiteľnou príčinou hypertenzie. V auguste 2008 zhrnula aktuálne poznatky Európska endokrinologická spoločnosť spolu s Európskou hypertenziologickou spoločnosťou a ďalšími spoločnosťami do **Odporúčaní pre vyhľadávanie, diagnostiku a liečbu chorých s primárnym hyperaldosteronizmom** (1).

Definícia a klinický význam primárneho hyperaldosteronizmu

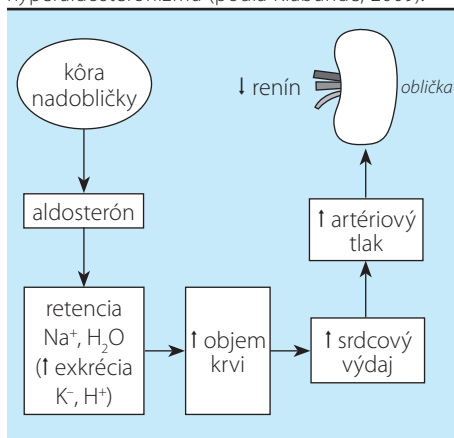
PH je syndróm spôsobený relatívne autonómnou nadprodukciou aldosterónu kôrou nadobličiek, ktorá nezávisí od renín-angiotenzínového systému a nie je potlačiteľná príjmom sodíka. Vedie k poškodeniu kardiovaskulárneho systému, supresii plazmatického renínu, hypertenzii, retencii sodíka, deplécii draslíka. Najčastejšou príčinou PH je adenóm a jednostranná alebo obojstranná

hyperplázia nadobličiek (7). Ako prvý opísal PH v roku 1953 Litvinski, ale s presnou charakteristikou sa do histórie zapísal v rokoch 1955 – 1956 JW Conn (Connov syndróm). Najčastejší výskyt je v 30. – 60. roku života, častejšie u žien. Pôvodne bol výskyt PH opisovaný u menej ako 1 % všetkých hypertonikov, novšie údaje toto číslo zvýšili na viac ako 10 % (Gordon 1994, Widimský 2008). Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie je artériová hypertenzia hlavným rizikovým faktorom predčasného úmrtia v celosvetovom meradle, má ju približne 600 miliónov ľudí a tak by až u 60 miliónov hypertonikov mohol byť v pozadí primárny hyperaldosteronizmus. Diagnostika a kauzálna liečba PH môže mať pre nich zásadný prognostický význam.

Patogenéza primárneho hyperaldosteronizmu

Aldosterón pôsobí na mineralokortikoidné receptory v distálnom tubule obličky v zmysle zvýšenia reabsorbcie sodíka, jeho retenciou a následnou expanziou extracelulárneho objemu. Zvyšuje sa krvný tlak aj obličkový perfúzný tlak, čo znižuje tvorbu renínu, zvyšuje sekréciu natriuretických peptidov, ktoré znížia reabsorbciu sodíka, čím nevznikajú opuchy (escape fenomén). Aldosterón zvyšuje kaliurézu a vedie k hypokalémii; výmena sodíka za vodíkový kationt do moču

Obrázok 1. Patogenéza primárneho hyperaldosteronizmu (podľa Klabunde, 2009).



spôsobuje metabolickú alkalózu, hypernatrémiu. Hypertenziu vyvoláva aj priamy účinok na receptory v mozgových centrách, hladkej svalovine ciev, myokarde. Nezávisle od výšky krvného tlaku aldosterón stimuluje fibrózu v cievnej stene, myokarde a obličkách.

Klasifikácia primárneho hyperaldosteronizmu

Klasifikácia PH je uvedená v tabuľke 1. Autozomálne dominantne dedičné typy familiárneho hyperaldosteronizmu sa prejavujú hypertenziou v detskom veku, miernejšie formy sa

Tabuľka 1. Typy primárneho hyperaldosteronizmu (Young, 2007).

- adenóm produkujúci aldosterón (Connov syndróm) asi 45 %
- obojstranná hyperplázia nadobličiek (idiopatický hyperaldosteronizmus) asi 45 %
- jednostranná hyperplázia nadobličky asi 5 %
- karcinóm kôry nadobličiek asi 2 %
- familiárny hyperaldosteronizmus I. (glukokortikoidmi supresibilný) a II. typ asi 3 %

môžu zachytiť neskôr. Podstatou je geneticky podmienená aktivácia sekrécie aldosterónu kortikotropinóm (ACTH), ktorú suprimujú nízkodávované glukokortikoidy (dexametazón).

Aká častá je hypokalémia pri primárnom hyperaldosteronizme?

Predtým bola pri diagnostikovaní PH hypokalémia prítomná u všetkých pacientov. V súčasnosti je najčastejšou prezentáciou PH hypertenzia s normokalémiou, hypokalémia sa pravdepodobne vyvinie len u ťažších foriem a oneskorení diagnózy. Napríklad Rossi a kol. hypokalémiu pri PH zistili u 50 % adenómov a iba u 17 % pri hyperplázii nadobličiek. Hypokalémia má nízku senzitivitu a špecifitu s nízkou prediktívnou hodnotou pre diagnózu PH. Ak je teda hypokalémia pri ťažšej hypertenzii prítomná, je to závažný signál pre pátranie po PH.

Prečo je diagnóza primárneho hyperaldosteronizmu u hypertonika dôležitá?

Prevalencia PH u artériovej hypertenzie je relatívne vysoká, veľmi dôležitá je aj tlakovo nezávislé zhoršenie stupňa kardiovaskulárneho rizika. Práce viacerých autorov ukázali, že hypertonici s PH majú vyššiu kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu v porovnaní s esenciálnymi hypertonikmi rovnakého veku, pohlavia aj stupňa artériovej hypertenzie (Milicz 2005, Stowasser 2005). Zníženie hladiny aldosterónu a zníženie výšky krvného tlaku dáva šancu na kvalitnejší a dlhší život.

U koho vyhľadávať primárny hyperaldosteronizmus?

Odporúča sa skrining skupín chorých, u ktorých je prevalencia PH relatívne vysoká. Sú to

Tabuľka 2. Kategórie pre vyhľadávanie primárneho hyperaldosteronizmu (Funder, 2008).

Skupiny pacientov	Prevalencia PH
stredne ťažká a ťažká hypertenzia (stupeň 2 a 3)	2. stupeň 8 %, 3. stupeň 13 % (všetky 6,1 %)
rezistentná hypertenzia	17 – 23 %
hypertenzia so spontánnou alebo diuretikami indukovanou hypokaliémiou	častá (bez presnejších dát)
hypertenzia s adrenálnym incidentalómom	1 – 10 %

hypertonici s 2. stupňom (> 160/100 – 179/100 mmHg) a 3. stupňom (> 180/110 mmHg) artériovej hypertenzie, s hypertenziou rezistentnou na lieky (TK > 140/90 mmHg pri liečbe viac ako trojkombináciou hypotenzív, z ktorých je jeden liek diuretikum), hypertenziou so spontánnou alebo diuretikami indukovanou hypokaliémiou, hypertenziou pri náleze masy v nadobličkovej oblasti pri zobrazovacom vyšetrení z extraadrenálnych príčin. Odporúča sa podstatná redukcia alebo úplné vysadenie hypotenzív, vyšetrovať aj hypertonikov s rodinnou anamnézou vzniku hypertenzie alebo cerebrálnych príhod vo veku pod 40 rokov pre možnosť geneticky podmieneného PH a prešetriť u pacientov s diagnostikovaným PH všetkých prvostupňových príbuzných.

Prejavy primárneho hyperaldosteronizmu

Klinické prejavy PH sú nešpecifické, dominuje artériová hypertenzia. Neuromuskulárne poruchy sú pri hypokaliémii, jej následkom je polyúria, kalioopenická nefropatia, prípadne poruchy srdcového rytmu a EKG zmeny, inzulínová rezistencia a znížená sekrecia inzulínu s poruchou glukózovej tolerancie. Pri hypokalemickej alkalóze sa znižuje hla-

Tabuľka 3. Klinické a laboratórne prejavy primárneho hyperaldosteronizmu.

klinické	laboratórne
<ul style="list-style-type: none"> artériová hypertenzia (až 100 %) neuromuskulárne poruchy (30 %) svalová slabosť až paralýza mierna polyúria zmeny na EKG 	<ul style="list-style-type: none"> hypokalémia (menej ako 50 %) zvýšená kaliúreza metabolická alkalóza hypernatrémia znížená plazmatická renínová aktivita zvýšené hladiny plazmatického a močového aldosterónu zvýšený ARR

dina ionizovaného vápnika, býva hypernatrémia. Aldosterón (A) suprimuje renín-angiotenzinový systém s poklesom plazmatického aj močového renínu a plazmatickej reninovej aktivity (PRA).

Diagnostika primárneho hyperaldosteronizmu

Dĺžka trvania hypertenzie pri PH zhoršuje vyhliadky na úspešnosť liečby, preto je dôležitá

Tabuľka 4. Faktory ovplyvňujúce ARR falošne pozitívne (FP) a falošne negatívne (FN).

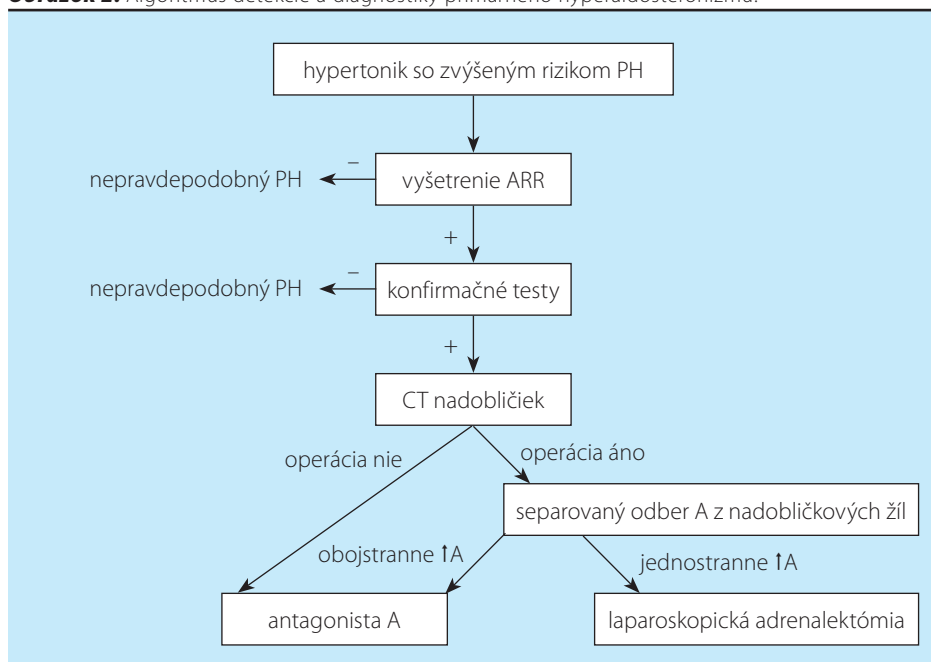
β-blokátory	FP
diuretiká	FN
ACE inhibítory, sartány	FN
blokátory kalciových kanálov (dihydropyridíny)	FN
inhibítory renínu	FP
centrálne α-2 agonisty	FP
nesteroidné antiflogistiká	FP
hypokalémia	FN
reštrikcia Na v potrave	FN
vek > 65 rokov	FP
obličkové zlyhanie	FP
renovaskulárna hypertenzia	FN

včasná diagnostika. Základným vyšetrením je stanovenie pomeru aldosterón/renín (ARR), renín sa najčastejšie stanovuje ako plazmatická renínová aktivita alebo ako hodnota priameho aktívneho renínu. Odber krvi sa má vykonať ráno najmenej 2 hodiny po prebudení, predtým s úpravou hypokalémie a voľným príjmom kuchynskej soli. Výsledok môže skresliť obličková nedostatočnosť, liečba estrogénmi a hypotenzíva. Za suspektný výsledok sa považuje zvýšenie ARR nad 30 a súčasne aspoň mierne zvýšenie hladiny plazmatického A. Ak je $ARR \geq 20$ spolu s A nad 15 ng/dl má senzitivitu 100 % a špecificitu 80 %, $ARR \geq 30$ a $A > 20$ ng/dl má senzitivitu 90% a špecificitu 91 % pre zachytenie PH (Jabbour, 2009)

Vyšetrenie aldosterónu neovplyvňujú: verapamil (SR forma), doxazosín (prazosín, terazosín

a hydralazín u nás nie sú registrované). Pred odberom by pacienti mali byť aspoň 4 týždne vysadené diuretiká, ak to liečba hypertenzie umožňuje aspoň 2 týždne β -blokátory, α -metyldopa a nesteroidné antiflogistiká, ACE inhibítory, sartány, inhibítory renínu a dihydropyridíny. Pacient s pozitívnym výsledkom ARR má byť bezprostredne odoslaný k špecialistovi – endokrinológovi, ktorý vykoná ďalšie konfirmačné testovanie, vylúči glukokortikoidnú nadprodukciu a vykoná klasifikáciu. Na potvrdenie PH sa používajú: perorálna sodíková (solná) záťaž, test s infúziou fyziologického roztoku, fludrokortizónový supresný test a kaptoprilový test, princípom všetkých je nesupresibilita aldosterónu. Po potvrdení diagnózy PH je indikované u každého pacienta CT nadobličiek na základné rozlíšenie typov a vylúčenie karcinómu. Vyšetrenie

Obrázok 2. Algoritmus detekcie a diagnostiky primárneho hyperaldosteronizmu.



Tabuľka 5. Odporúčenie pre prax.

Čo je dôležité pre klinickú prax?

Najčastejšou príčinou sekundárnej hypertenzie je primárny hyperaldosteronizmus. Je to príčina, ktorá môže byť vyliečiteľná, ale býva poddiagnostikovaná. Kľúčové postavenie v starostlivosti o hypertonikov má dobre informovaný praktický lekár, ktorý môže včas myslieť na PH.

Hlavným prejavom PH je hypertenzia s normokaliémiou, hypokaliémia je prítomná u menej ako 50 % chorých. Hypertenzia s hypokaliémiou je výrazným signálom pre pátranie po PH.

Skríning PH sa má vykonávať u hypertonikov s 2. a 3. stupňom hypertenzie, rezistentnou hypertenziou, so spontánnou alebo diuretikami navodenou hypokaliémiou, s rodinnou anamnézou predčasného vzniku cerebrovaskulárnej príhody alebo hypertenzie.

Základným vyšetrením je stanovenie pomeru aldosterón/renín. Zvýšená hodnota je indikáciou pre konfirmačné testy na odbornom pracovisku. Pri potvrdení PH vyšetriť CT nadobličiek.

Patogeneticky účinným liekom PH je antagonist aldosterónu spironolaktón, pri intolerancii (gynekomastia) eplerenón (zatiaľ bez registrácie na PH). Pri jednostrannom nadobličkovom postihnutí môže byť indikovaná laparoskopická adrenalectómia, predtým separovaný odber aldosterónu z nadobličkových žíl.

magnetickou rezonanciou nemá výhody oproti CT, ultrasonografia nadobličiek je málo senzitivná, raritné je scintigrafické vyšetrenie s I-131 jódocholesterolom. Pred prípadnou chirurgickou liečbou hyperplázie má skúsený rádiológ vykonať katetrizáciu nadobličkových žíl so separovaným odberom krvi na rozlíšenie unilaterálnej a bilaterálnej hypersekrécie aldosterónu. Familiárne typy PH je možné vyšetriť geneticky.

Liečba primárneho hyperaldosteronizmu

Je chirurgická a medikamentózna. Jednostranné nadobličkové postihnutie (adenóm nadobličky produkujúci aldosterón, jednostranná

hyperplázia nadobličky s PH) predstavuje indikáciu na **operačné riešenie**. Preferuje sa laparoskopická adrenalectómia na špecializovanom pracovisku ako šetrný výkon s minimálnym výskytom komplikácií. Až u 50 % pacientov vedie ku vymiznutiu artériovej hypertenzie, u ostatných sa výrazne znižuje potreba hypotenzívnej medicíny. Ešte pred farmakoterapiou je prvým krokom redukcia kuchynskej soli v strave. U PH s obojstranným postihnutím nadobličiek viedla adrenalectómia podľa viacerých autorov k úprave hypertenzie iba u malého percenta chorých, indikovaná je účinná farmakoterapia.

Antagonisty aldosterónu (antagonisty mineralokortikoidných receptorov – MR) efektívne kontrolujú krvný tlak a blokujú kardiovaskulárne účinky aldosterónu. Liekom voľby PH je spironolaktón (Verospiron 25, 50 a 100 mg), ktorý preukázal svoju efektivitu pri PH v klinických sledovaniach, titruje sa od 25mg/d do 100mg/d a viac. Má však viaceré nežiaduce účinky ako dávkovo-dependentnú gynekomastiu, erektilnú dysfunkciu, poruchy menštruačného cyklu. Novší selektívny antagonist MR eplerenón (Inspra 25 a 50 mg) nemá antiandrogénny a progesterónový efekt, čo zlepšuje jeho toleranciu a môže nahradiť spironolaktón, u nás zatiaľ nie je registrovaný na použitie pri PH, ale je plne indikovaný pri gynekomastii. Účinné sú kálium šetriace diuretiká, ktoré antagonizujú efekt aldosterónu v distálnom tubule obličky, amilorid je však dostupný len vo fixnej kombinácii s hydrochlorotiazidom.

Literatúra

1. Funder JW, Carey RM et al. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3266–3281.

2. Lazúrová I. Adrenálne incidentalómy – je súčasný manažment racionálny? Vnitř lék 2010; 56(9): 961–966.
 3. Mancia G, De Backer G et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. J Hypertens 2007; 25: 1105–1187.
 4. Mulatero P, Monticone S, Bertello et al. Confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. Horm Metab Res 2010; 42(6): 406–410.
 5. Tomaschitz A, Pilz S. Aldosterone to renin ratio – a reliable screening tool for primary aldosteronism? Horm Metab Res 2010; 42(6): 382–391.
 6. Widimský J, jr. Primární hyperaldosteronismus: epidemie anebo jen častá příčina sekundární hypertenze? Cor et Vasa 2008; 50: 366–367.
 7. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin Endocrinol 2007; 66: 607–618.
-

MUDr. Emília Pastrnáková

*IV. Interná klinika Univerzitnej nemocnice L. Pasteura
Rastislavova 43, 041 90 Košice
emilia.pastrnakova@unlp.sk*
