

# ÚLOHA PRAKTICKÉHO LEKÁRA V DIAGNOSTIKE HORMONÁLNE PODMIENENEJ SEKUNDÁRNEJ ARTÉRIOVEJ HYPERTENZIE

Ján Podoba, Ľudmila Trejbalová, Juraj Štekláč

I. interná klinika, Fakultná nemocnica Bratislava, pracovisko Kramáre

Z epidemiologického hľadiska je hormonálne podmienená artériová hypertenzia v porovnaní s esenciálnou zanedbateľná. Z jej príčin sú najvýznamnejšie hormonálne aktívne nádory nadobličiek: dreňový feochromocytóm a kôrové adenómy spôsobujúce primárny aldosteronizmus a hyperkortizolizmus. Klinické aspekty týchto zriedkavých ochorení sú však mimoriadne významné. Pri správnej diagnostike ide neraz o úplne vyliečiteľné stavy. Ak sa však ochorenie nerozpozna a správne nelieči, môže spôsobiť vážne komplikácie až smrť pacienta. Hoci na prvý pohľad by sa mohlo zdať, že najdôležitejšie miesto v diagnostike má špecialista – endokrinológ, rovnako dôležité miesto patrí lekárovi prvého kontaktu. Jeho úlohou je vybrať z veľkého množstva hypertenzikov na cieľené endokrinologické vyšetrenie tých, u ktorých vzniká na základe klinického obrazu opodstatnené podozrenie na hormonálne podmienenú artériovú hypertenziu. Autori poukazujú na tie klinické príznaky, ktoré by mali vyvolať podozrenie na hormonálne podmienenú artériovú hypertenziu, a tým iniciovať jej úspešnú diagnostiku a liečbu.

**Kľúčové slová:** artériová hypertenzia, feochromocytóm, primárny aldosteronizmus, diagnostika.

**Kľúčové slová MeSH:** hypertenzia renálna – diagnostika; feochromocytóm – diagnostika; hyperaldosteronizmus – diagnostika.

## THE ROLE OF THE GENERAL PRACTITIONER IN THE DIAGNOSTICS OF SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION DUE TO HORMONAL CHANGES

Arterial hypertension due to hormonal changes is epidemiologically negligible in comparison with essential hypertension. The most important causes are hormonally active adrenal tumors: pheochromocytoma and cortical adenomas causing primary aldosteronism and hypercortisolism. Clinical aspects of these rare diseases are very important. If the diagnosis is right, these cases are mostly completely curable. However, if the disease remains unrecognised and isn't treated correctly, the consequences may be severe complications or even death of the patient. It could seem like the most important person in the diagnostics is the specialist – endocrinologist. Actually the role of the physician of the first contact is equally important. His task is to choose from all the patients suffering from hypertension for further endocrinological examination, those who according to the clinical symptoms have the justified suspicion of the hormonally caused arterial hypertension. The authors mention those clinical symptoms, which should point to the hormonally caused arterial hypertension and initiate its successful diagnostics and treatment.

**Key words:** arterial hypertension, pheochromocytoma, primary aldosteronism, diagnostics.

**Key words MeSH:** hypertension renal – diagnosis; pheochromocytoma – diagnosis; hyperaldosteronism – diagnosis.

Via pract., 2005, roč. 2 (5): 243–247

### Úvod

Vysoký krvný tlak sprevádza viaceré endokrinopatie. Autonómna hypersekrécia hormónov spôsobuje sekundárnu hypertenziu pri feochromocytóme, primárnom aldosteronizme, hyperkortizolizme, akromegálii, primárnej hyperparatyreóze a tyreotoxikóze. **Feochromocytóm** (FEO) a **primárny aldosteronizmus** (PA) sú typickými predstaviteľmi endokrinopatií, pri ktorých je artériová hypertenzia (AH) nielen dominujúcim, ale neraz jediným klinickým príznakom. *Cushingov syndróm, akromegália, primárna hyperparatyreóza a hypertyreóza* majú viac-menej typický a pomerne široký súbor príznakov, ktorý by mal orientovať lekára v diagnostike správnym smerom. AH v ich symptomatológii nedominuje.

Ochorenia spôsobené hormonálne aktívnymi nádormi nadobličiek sú síce zriedka-

vé, avšak neobyčajne závažné. Venuje sa im preto dostatok pozornosti v učebniciach internej medicíny. Najmä FEO, ale aj Cushingov, či Connov syndróm, sú diagnózy, ktoré ešte z medicínskych čias utkveli v pamäti nejedného lekára. Pre internistov a praktických lekárov je AH a v rámci nej hormonálne podmienená sekundárna hypertenzia (HH) ťažiskovou problematikou v predatestačnej príprave, ako aj v klinickej praxi.

Prečo sa potom tieto ochorenia diagnostikujú u nás tak zriedkavo? Kde sú príčiny nízkeho záchytu týchto diagnóz, hoci ich nositelia sú častými návštevníkmi ambulancií praktického lekára alebo internistu? Odpoveď je jednoduchá. Pri nízkej prevalencii hormonálne aktívnych nádorov nadobličiek nemajú ani erudovaní lekári dostatok skúseností s ich diagnostikou. V bežnej rutínnej praxi sa na

tieto choroby zabúda. „Typický“ klinický obraz, ako ho uvádzajú učebnice, je zriedkavý. Symptomatológia sa neraz ničím nelíši od bežnej esenciálnej hypertenzie (EH). Hoci diagnostika nádorov nadobličiek patrí do rúk endokrinológa, záchyt týchto vážnych ochorení závisí významne od erudície lekárov prvého kontaktu, ktorí musia „hľadať ihlu v kope sena“. Na základe anamnézy, klinického a bežného laboratórneho vyšetrenia by mali vysloviť suspekciu na HH a pacienta odoslať na špecializované vyšetrenie a pracovisko.

Cieľom článku je upozorniť na niektoré klinické aspekty, ktoré u pacienta zvyšujú pravdepodobnosť HH a sú dôvodom na cieľené endokrinologické vyšetrenie. Dôraz je položený na problematiku FEO a PA, u ktorých je AH dominujúcim a neraz aj jediným príznakom, čo je príčinou poddiagnostikovania týchto ochore-

ní a zaradenia ich nositeľov do veľkej skupiny pacientov s EH.

## Feochromocytóm

### Definícia a výskyt

FEO je katecholamíny (KA) produkujúci tumor chromafínych buniek drene nadobličiek alebo iných častí sympatikového nervového systému. 90% týchto tumorov vychádza z drene nadobličiek. Chromafínne bunky neurálneho pôvodu sa nachádzajú aj extraadrenálne: v glomus caroticum, v aortálnych chemoreceptoch a v sympatikových gangliách. Extraadrenálne tumory sa podľa svojej anatomickej lokalizácie nazývajú paragangliómy, chemodektómy alebo tumory glomus caroticum (1, 2).

Feochromocytómy sú zriedkavé tumory. Odhaduje sa, že približne 0,1–0,5% pacientov s diastolickou hypertenziou má FEO (1,2). Na Slovensku by teda malo byť 500–1 000 pacientov, s ročnou incidenciou 50 prípadov. Počet operovaných pacientov ročne je však iba 5 až 10. Tieto nádory sú neobyčajne nebezpečné pre schopnosť tvoriť, uskladňovať a uvoľňovať veľké množstvá KA, čo vedie k závažnému klinickému obrazu, neraz s fatálnymi následkami. Väčšina FEO sa donedávna diagnostikovala náhodne pri pitvách. Skvalitňovaním diagnostiky sa ich čoraz viac zachytáva počas života pacientov.

Pre FEO platí pravidlo deviatich. V 90% sú sporadické, v 10% familiárne. Zo sporadických je 90% adrenálnych, 10% extraadrenálnych, z nich 9% abdominálnych a 1% extraabdominálnych. 90% sporadických FEO je unilaterálnych, 10% obojstranných. 90% je benígnych a 10% malígnych. Jednoznačné histologické kritériá malignity neexistujú. Maligna povaha FEO sa dá potvrdiť iba dôkazom jeho metastázovania. V 10% má FEO dedičný pôvod. Familiárny FEO je súčasťou 4 syndrémov:

- **syndrómu mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie (MEN) 2A** (medulárny karcinóm štítnej žľazy, FEO, primárna hyperparatyreóza),
- **MEN 2B** (medulárny karcinóm, FEO, slizničné neurinómy, ganglioneurómy, marfanoidný habitus),
- **neurofibromatóza typu 1 a**
- **von Hippel-Lindauov syndróm** (angiómy retiny, hemangioblastómy mozočka a miechy, karcinóm obličky a tumory pankreasu). 50% familiárnych FEO je bilaterálnych (1, 2).

### Klinický obraz

Väčšina príznakov FEO je spôsobená nadmerným vylučovaním KA. Klinický obraz môže mať široké spektrum aj intenzitu príznakov. Rozpätie siaha od asymptomatických foriem na jednej strane až po náhlu smrť, infarkt myokardu, zlyhanie ľavej komory s pľúcny edémom, krvácanie do mozgu a prejavy malígnej hypertenzie na strane druhej. Najčastejšími symptómami FEO sú bolesť hlavy, palpitácie a potenie. Ak sa vyskytujú súčasne u pacienta s AH, poukazujú na FEO so senzitivitou a špecifitou nad 90% (1).

Klinická symptomatológia je zhrnutá v tabuľke 1. Jej pestrosť a neraz aj atypickosť vytvorili z FEO fascinujúce ochorenie, ktoré niektorí autori nazvali veľkým imitátorom (2). Vzhľadom k tomu, že chromafínne bunky môžu tvoriť a vylučovať okrem KA aj iné peptidové hormóny, FEO sa môže manifestovať aj ako Cushingov syndróm (ektopický ACTH syndróm) alebo VIP-óm (1, 3).

Základným prejavom ochorenia je AH, ktorá sa vyskytuje u 90% pacientov. V polovici prípadov je intermitentná, v druhej polovici trvalá. V „klasických“ prípadoch je hypertenzia labilná a záchvatovitá. Paroxyzmálnu hypertenziu možno charakterizovať ako náhly výrazný vzostup krvného tlaku (TK) často spojený so silnou bo-

lesťou hlavy, profúznym potením, palpitáciami a tachykardiou, anxiitou, bledosťou, nauseou, bolesťou na hrudníku alebo bruchu. Paroxyzmy môžu byť spontánne alebo indukované. Spúšťacími faktormi môže byť fyzická záťaž, zvýšenie intraabdominálneho tlaku (defekácia, palpácia), ale aj močenie v prípade FEO močového mechúra (1, 2). Provokuje ich aj prudký pokles krvného tlaku alebo akákoľvek aktivácia vegetatívneho nervového systému. Typickým príkladom je úvod do celkovej anestézy. Nevysvetlený prudký vzostup TK počas chirurgického výkonu má vyvolať podozrenie na FEO. Provokujúcimi faktormi môžu byť aj lieky rýchlo znižujúce TK, opiáty (morfin a fentanyl), antagonisti dopamínu, RTG kontrastné látky a lieky blokujúce spätné vychytávanie KA (tricyklické antidepresíva, kokain, guanetidín). Psychický stres obyčajne nevyvoláva hypertonickú krízu (1).

Paroxyzmus AH môže trvať niekoľko minút až dní a zanecháva v pacientovi pocit vyčerpania. Spočiatku bývajú záchvaty mierne, kratšieho trvania a menej frekventné, neskôr sa stávajú dlhšími, intenzívnejšími a častejšími. Môžu sa vyskytovať u ľudí, ktorí majú inak normálny TK, alebo u pacientov s trvalou hypertenziou.

Na FEO treba myslieť u pacienta s AH rezistentnou na štandardnú liečbu. Hypertenzia dobre odpovedá na alfa blokátory (napr. prazosín), blokátory kalciového kanála (najmä amlodipín) alebo nitroprusid. Zhoršuje sa po beta blokátoroch, ktoré sú kontraindikované ako monoterapia AH pri FEO. Možno ich podávať iba súčasne s alfa blokátorom, pričom je výhodné, ak kombinovanej liečbe predchádza terapia alfa blokátorom. Ďalším dôležitým príznakom je posturálna hypotenzia, ktorá môže byť symptomatická aj asymptomatická. Upravuje sa po zlepšení TK alfa blokátorom. Pacienti môžu mať tremor, prejavy hypermetabolizmu (chudnutie), hyperglykémii, horúčku a aj mentálne zmeny. Hypertonická kríza môže vyústiť do mozgového krvácania alebo do infarktu myokardu, dokonca aj bez prítomnej koronárnej choroby srdca. Na klinickú symptomatológiu má vplyv aj pomer vylučovaných katecholamínov – adrenalínu a noradrenalínu. Čím väčšia je sekrecia adrenalínu, tým väčšími je v symptomatológii vyjadrená tachykardia, palpitácie, tremor a potenie (1, 2).

Mnohí pacienti sú však asymptomatickí, alebo majú iba minimálne ťažkosti a príznaky ochorenia. Diagnóza sa preto ľahko prehliadne, často s tragickým koncom. Viaceré pitevné štúdie ukázali, že väčšina FEO sa diagnostikuje až po smrti.

### Diferenciálna diagnostika

Predstavuje ju pomerne dlhý zoznam rôznych diagnóz, stavov a situácií, ktoré imi-

Tabuľka 1. Symptómy a príznaky feochromocytómu (Keiser 2001).

Symptómy	Incidencia	Príznaky	Incidencia
Bolesť hlavy	76–100 %	Hypertenzia	76–100 %
Palpitácie	51–75 %	Tachykardia	51–75 %
Potenie	51–75 %	Posturálna hypotenzia	51–75 %
Anxieta/nervozita	26–50 %	Paroxyzmálna hypertenzia	26–50 %
Pocit chvenia	26–50 %	Pokles hmotnosti	26–50 %
Nauzea/vracanie	26–50 %	Bledosť	26–50 %
Bolesť na hrudníku/bruchu	26–50 %	Hypermetabolizmus	26–50 %
Slabosť a únava	26–50 %	Hyperglykémia nalačno	26–50 %
Závraty	1–25 %	Tremor	26–50 %
Intolerancia tepla	1–25 %	Tachypnoe	26–50 %
Parestézie	1–25 %	Znížená motilita GIT	26–50 %
Zápcha	1–25 %	Psychóza	1–25 %
Dyspnoe	1–25 %	Flush	1–25 %
Poruchy zraku	1–25 %		
Krče	1–25 %		

**Tabuľka 2. Diferenciálna diagnostika feochromocytómu (Keiser 2001).**

Hyperadrenergálna esenciálna hypertenzia
Anxieta, panický atak
Tyreotoxikóza
Migréna
Náhle vysadenie klonidínu
Amfetamín, kokaín, LSD
Alkoholizmus
Požitie väčšieho množstva potravín obsahujúcich tyramín
Hypoglykémia
Paroxyzmálna tachykardia
Angína pectoris a infarkt myokardu
Tumor mozgu alebo subarachnoidálne krvácanie
Náhla brušná príhoda, disekujúca aneurýza aorty
Menopauzálny syndróm
Diencefalický záchvat
Gestóza

tujú hypersekréciu KA. Uvádza ich tabuľka 2. FEO možno v mnohých uvedených prípadoch vylúčiť dobre urobeným rozborom anamnézy a fyzikálnym vyšetrením. Najčastejším FEO imitujúcim ochorením je hyperadrenergálna EH charakterizovaná tachykardiou, potením, anxiózou a zvýšeným srdcovým minútovým objemom. Títo pacienti môžu mať dokonca mierne zvýšený odpad KA v moči a zvýšené koncentrácie v krvi. Na odlišenie týchto dvoch klinicky podobných stavov sa používa klonidínový supresívny test. Panický atak imituje feochromocytóm, avšak nie je prítomný vzostup TK (1, 4). U žien s klimakterickým syndrómom sa často TK „rozkoľíše“, alebo sa už známa AH zhorší.

Zamyslenie sa nad tabuľkou 2 môže podať čiastočné vysvetlenie, prečo sa na FEO „zabúda“ a prečo lekári prvého kontaktu neodosielaajú pacientov na špecializované vyšetrenia. Ak sa FEO prejavuje iba trvalou AH, ktorá navyš relatívne dobre odpovedá na liečbu a nemá (presnejšie nezachytia sa) paroxyzmálne vzostupy TK, „nie je dôvod“ vyšetřovať odpad KA v moči. Na druhej strane sa pestrá symptomatológia FEO natoľko prekrýva so symptomatológiou mnohých iných stavov, že je nemysliteľné odoslať všetkých týchto pacientov ku špecialistovi. A práve tu sa otvára priestor pre erudíciu, um a intuíciu lekára prvého kontaktu, ktorého úlohou je z obrovského množstva pacientov s AH vybrať tých, u ktorých je opodstatnené podozrenie na FEO a HH.

U koho by sa teda mali urobiť vyšetrenia zamerané na FEO? U každého pacienta:

1. s triádou príznakov: bolesti hlavy, tachykardia a potenie, bez ohľadu na (ne)prítomnosť AH;
2. s rodinnou anamnézou feochromocytómu;

3. s dokázaným ochorením, ktoré je súčasťou syndrómu MEN 2;
4. s náhodne zisteným tumorom nadobličky, tzv. incidentalómom;
5. s AH spojenou s hraničným zvýšením sekrécie KA;
6. s AH rezistentnou na štandardnú antihypertenzívnu liečbu;
7. s hypertenziou, tachykardiou alebo dysrytmiou pri celkovej anestéze alebo pri terapii liekmi, o ktorých je známe, že provokujú hypertenzívnu krízu u pacientov s FEO (1).

Vyšetříť by sa mali aj mladí pacienti s negatívnou rodinnou anamnézou AH. Vhodným skriningovým vyšetřením je vyšetřením plazmatických metanefrínov (1), ktoré je už k dispozícii aj u nás (5).

U pacientov s dokázaným FEO alebo MTC sa má urobiť genetické vyšetřením so zameraním na dôkaz syndrómu MEN 2. V prípade dôkazu aktivujúcej mutácie RET protoonkogénu spôsobujúcej vznik MEN 2 je potrebné vyšetřiť geneticky rodinných príslušníkov, pretože syndróm MEN 2 je autozomálne dominantne dedičné ochorenie. U nositeľov tejto mutácie treba pátrať po FEO a vykonáva sa u nich preventívna tyreoidektómia (6).

### Diagnostika

Diagnóza FEO spočíva v biochemickom dôkaze zvýšených koncentrácií KA alebo ich metabolitov v krvi alebo v dôkaze ich zvýšeného odpadu v moči. Najjednoduchšou a tradičnou metódou je stanovenie odpadu voľných KA, adrenalínu a noradrenalínu, alebo ich metabolitov, metanefrínu, normetanefrínu alebo kyseliny vanylmandľovej (VMA) v 24 hodinovom moči zbieranom do silnej kyseliny (20 ml 6N HCl). Moč by sa mal zbierať v období zvýšeného TK, najlepšie ihneď po záchvate (1, 2, 5). Ak je to možné, pacient by nemal užívať žiadnu liečbu, vrátane antihypertenzív. Ak je antihypertenzívna liečba nevyhnutná, povolujú sa diuretiká, ACE inhibítory a blokátory kalciového kanála. Rozhodne nesmie brať *alfa metyldopa* (Dopegyt), ktorý skresľuje výsledok v zmysle falošnej pozitivity. S jednotlivými metodikami stanovenie KA v moči interferujú a ich odpad v moči „zvyšujú“ acylpyrín, chlórpromazín, tetracyklín, erythromycín, izoprenalín, labetalol, nikotín, nitroglycerín, chinidín, teofylín a iné. Donedávna sa kládol dôraz aj na špeciálnu diétu s nízkym obsahom amínov počas zberu moča. Pacient nemal konzumovať banány, vanilku, kávu, kolu, čokoládu a syry. So zavedením moderných metód stanovenie KA (HPLC) sa od tejto diéty upúšťa. Rovnako sa upúšťa od stanovenia odpadu VMA, ktoré má nižšiu senzitivitu ako stanovenie KA a metanefrínov (1).

Určenie koncentrácie adrenalínu a noradrenalínu v krvi je užitočným testom, avšak iba na vysoko špecializovaných pracoviskách. Je potrebné si uvedomiť, že koncentrácie KA v krvi môžu výrazne kolísať aj u zdravého človeka, že KA majú veľmi krátky polčas a stanovenie ich koncentrácie predstavuje iba jeden moment v čase, čo znevýhodňuje túto metódu proti zberu moču za 24 hod. Novou a veľmi užitočnou metódou v diagnostike FEO je stanovenie koncentrácie metanefrínov (metanefrín a normetanefrín) v plazme. Má vysokú senzitivitu (100%), ako aj negatívnu prediktívnu hodnotu (100%) (1, 5). Indikácia farmakologických testov (supresívnych a stimulačných) presahuje rámec zamerania tohto článku.

Po laboratórnom dôkaze FEO nastupuje lokalizačná diagnostika. CT sa všeobecne považuje za najpresnejšiu a najväčšmi používanú metódu na zobrazenie tumorov nadobličky. Poskytuje dostatočne presnú anatomicкую informáciu. Dokáže detekovať tumory o veľkosti 0,5 cm (čo je nad možnosti ultrasonografie). MRI dokáže navyš podať určitú informáciu aj o histologickej štruktúre tumorov nadobličky. FEO má vyššiu denzitu pri T2-vážení a po podaní kontrastnej látky zvyšuje denzitu dvojnásobne oproti kórovému adenómu. Na druhej strane sa však pomocou MRI nedokáže odlišiť FEO od veľmi zriedkavého karcinómu kôry nadobličky alebo od metastázy. Pri negatívnom CT alebo MRI náleze na nadobličkách sa pristupuje ku scintigrafickému vyšetřením pomocou <sup>131</sup>I-MIBG. Má senzitivitu 78% a špecificitu 100%. Dokáže vizualizovať atypicky lokalizované tumory chromafínych buniek (paragangliómy), ako aj viacpočetné ložiská.

### Liečba

FEO a paragangliómu je chirurgická. Po predoperačnej príprave alfa blokátorom sa má zásadne vykonávať na pracoviskách, kde sú dostatočné skúsenosti s touto terapiou a kde je dobrá interdisciplinárna spolupráca medzi endokrinológom, anesteziológom a chirurgom. Po exstirpácii tumoru (resp. adrenalectómii) symptomatológia excesívnej sekrécie KA úplne ustúpi. Asi u 25% pacientov pretrváva AH, ktorá je však mierna a medikamentózne ľahko kontrolovateľná. K medikamentózne liečbe FEO, v ktorej dominujú alfa blokátory, sa pristupuje iba u pacientov, kde operačné riziko vyplývajúce z iných diagnóz prevyšuje benefit operácie, alebo u pacientov s inoperabilným nálezom (1, 2).

### Primárny aldosteronizmus

#### Definícia, formy a výskyt

Primárny aldosteronizmus (PA) je forma AH spojená so zvýšenou plazmatickou kon-

**Tabuľka 3. Subtypy primárneho aldosteronizmu (Edwards 2001).**

Subtyp	Približná prevalencia (%)
Aldosterón produkujúci adenóm	60
Idiopatický hyperaldosteronizmus	34
Aldosterón produkujúci karcinóm	< 1
Angiotenzín II rezpozívny adenóm	5
Primárna adrenálna hyperplázia	< 1
Glukokortikoidmi supresibilný hyperaldosteronizmus	< 1
Familiárny hyperaldosteronizmus	?
Ektopický aldosterón produkujúci adenóm alebo karcinóm	<< 1

centráciou a exkréciou aldosterónu spolu s relatívne suprimovanou plazmatickou renínovou aktivitou alebo koncentráciou renínu. Aldosterón, najdôležitejší mineralokortikoid, má rozhodujúcu úlohu v homeostáze sodíka. Pri jeho nadmernej autonómnej sekrécii nastáva retencia sodíka a nadmerné straty draslíka.

Od pôvodného Connovho opisu primárneho aldosteronizmu na podklade adenómu kôry nadobličky v r. 1955 sa spektrum ochorenia rozšírilo. Jeho subtypy uvádza tabuľka 3. Výskyt PA sa odhaduje na 1% hypertonikov a 5% pacientov s ťažkou hypertenziou (7). Po zavedení aldosterónovo-renínového pomeru (ARR) do skríningu PA sa viacerí autori domnievajú, že tento je zodpovedný až za 5–15% všetkých AH (7, 8, 9). Ide teda o najčastejšiu formu hormonálne podmienenej artériovej hypertenzie (7, 9, 10). PA je mnohonásobne častejšia ako feochromocytóm. Jeho záchyt u nás je v absolútnych číslach 3–4-krát vyšší ako je záchyt FEO, avšak v relatívnych je omnoho nižší.

### Klinický obraz

V klasických učebniciach patofyziológie a internej medicíny sa uvádza, že PA sa prejavuje AH a hypokaliémiou. Názory na klinický obraz PA sa výrazne zmenili. Hypokaliémia je pomerne neskorým prejavom ochorenia a jej nedostatok nevyučuje PA. Vo väčšine prípadov sú pacienti asymptomatickí a normokaliemickí, v dôsledku čoho unikajú diagnostike. Časť sa podchyť rutiným vyšetrením ionogramu pri AH a na minoritu upozornia klinické príznaky hypokaliémie. Sú nimi najmä svalová slabosť, ktorá sa v ojedinelých prípadoch môže prehĺbiť až do paralýzy. Takýto pacient sa k internistovi či endokrinológovi dostáva od neurológa. Ďalšími prejavmi môžu byť polyúria a polydipsia ako následok nefrogénneho diabetes insipidus. Hypokaliemická alkalóza spôsobuje pokles koncentrácie ionizovaného vápnika, takže pacient môže mať parestézie a zriedkavo aj tetániu. Na nešťastie sa tieto

príznaky objavujú neskoro, pri pokročilých formách PA, kedy už pacienti majú ťažkú hypertenziu s orgánovými komplikáciami. Zmenil sa aj názor na AH. Kým v minulosti sa uvádzalo, že AH pri PA býva mierna, v súčasnosti sa vie, že môže byť ťažká a dokonca aj malígna. Na druhej strane sú známe aj prípady PA s normálnymi hodnotami TK (1, 9).

### Diagnostika

Prístup k diagnostike PA sa výrazne líši od pracoviska k pracovisku. Vyplýva to z pomerne chudobnej symptomatológie ochorenia, ktorého jediným prejavom je neraz „iba“ zvýšený TK. Niektoré školy odporúčajú cieľene vyšetrovať iba hypertonikov s hypokaliémiou. Pretože väčšina pacientov má normokaliémiu, tento prístup spôsobuje nedostatočný záchyt ochorenia. Na iných pracoviskách, ktoré sú zamerané najmä na AH, sa odporúča skrínigové vyšetrenie u každého pacienta s hypertenziou, čím sa záchyt zvýšil 10-násobne. Je však nemyšliteľné, aby sa relatívne zložité vyšetrenia zamerané na PA robili celoplošne u každého pacienta s AH. Nerobí sa to ani v ekonomicky a zdravotnícky vyspelých krajinách.

PA, podobne ako FEO, je opäť výzvov pre praktického lekára a internistu. Aký prístup zvolí? Ktorým pacientom s AH treba urobiť skrínig pomocou ARR alebo ich odoslať na špecializované pracovisko?

Na možnosť PA poukazujú:

1. spontánna hypokaliémia ( $K < 3,6$  mmol/l) sprevádzajúca AH,
2. hypokaliémia pri diuretickej antihypertenzívnej liečbe (myslí sa mierna diuretická liečba),
3. ťažko suplementovateľná normokaliémia pri diuretickej liečbe,
4. hypokaliémia s neadekvátne vysokou kaliúriou,
5. AH refraktérna na štandardnú liečbu,
6. AH u mladého pacienta s negatívnou dinnou anamnézou (1).

Niektorí autori, včítane našich, odporúčajú skrínig PA pri spontánnej kaliémii  $< 3,9$  mmol/l (10). ARR má pri skrínigu PA oveľa väčšiu senzitivitu a špecifitu ako hypokaliémia. Ak je koncentrácia plazmatického aldosterónu vyjadrená v pg/ml a PRA v ng/ml/h, normálna hodnota ARR býva do 200. Ak je tento pomer v ambulantných podmienkach opakovane (2–3-krát) nad 250, pravdepodobnosť včasného záchytu PA u vyšetrovaného hypertonika stúpa. Pri hodnotách 400–500 je diagnóza veľmi pravdepodobná. Pri opakovane zistenom ARR nad 250 sa má u pacienta urobiť exaktná diagnostika počas hospitalizácie na špecializovanom pracovisku (8, 9, 10). Hoci ARR mnohí autori odporúčajú pre skrínig PA,

nemožno ho preceňovať. Platný pre diagnostiku PA je iba vtedy, ak sú koncentrácie aldosterónu v sére zvýšené. Zvýšené hodnoty tohto pomeru sa totiž získajú aj pri normálnej alebo zníženej koncentrácii aldosterónu v sére, ak je PRA výrazne znížená (pod 0,1 ng/ml/h) (9).

Diagnóza PA spočíva v dôkaze zvýšenej koncentrácie aldosterónu v sére, jeho zvýšenej exkrécii v moči, suprimovanej a nestimulovateľnej plazmatickej renínovej aktivity (PRA) alebo koncentrácie renínu (1, 9, 10). Podrobné vysvetlenie jednotlivých diagnostických postupov, ktoré sa robia na špecializovanom pracovisku, presahuje rámec tohto príspevku. Uvedené sú iba orientačne. Prípravu na ne by však mal ovládať aj praktický lekár. Pri vyšetrení systému renín – angiotenzín – aldosterón (RAA) je potrebné dodržať určité podmienky. Niekoľko dní pred vyšetrením by pacient mal prijímať normálne solenú diétu. Nátriúria by mala byť viac ako 100 mmol/24 hod. Diagnostické testy sa majú vykonať pri kaliémii  $> 3$  mmol/l, preto je často potrebná substitúcia draslíka. Potrebné je prerušiť terapiu liekmi, ktoré ovplyvňujú RAA. Diuretiká a beta blokátory sa vysadzujú aspoň 2 týždne, ACE inhibítory a spironolaktón 4-6 týždňov pred vyšetrením. V prípade pozitivity výsledku ARR ako skrínigového ambulantného vyšetrenia sa zisťuje odpad aldosterónu v moči /24 hod. a vykonávajú sa dynamické testy RAA. V ortostatickom teste a v teste so soľnou záťažou nastáva stimulácia RAA a PRA (resp. koncentrácia renínu v plazme) sa fyziologicky zvyšuje. V prípade PA je PRA suprimovaná a nestimulovateľná. V lokalizačnej diagnostike aldosterón produkujúceho adenómu sa kladie dôraz na CT (MRI), v prípade nejednoznačného nálezu sa robí katetrizácia adrenálnych vén a separovaný odber na stanovenie koncentrácie aldosterónu. Na strane adenómu je koncentrácia hormónu zvýšená (1, 10).

Diferenciálna diagnostika PA je pomerne zložitá. Treba oddiferencovať jednotlivé subtypy PA, ako aj iné príčiny mineralokortikoidného excesu, ktoré sú uvedené v tabuľke 4. Sú to stavy charakterizované AH, hypokaliémiou,

**Tabuľka 4. Diferenciálna diagnostika primárneho aldosteronizmu (Edwards 2001).**

Deficit 17-alfa-hydroxylázy
Deficit 11-beta-hydroxylázy
Nadmerná sekrécia deoxykortikosterónu alebo kortikosterónu
Syndróm zjavného mineralokortikoidného nadbytku (Ulickov syndróm, AME syndróm)
Získaný AME syndróm (sladké drevko)
Ektopický ACTH syndróm
Rezistencia na glukokortikoidy
Nízkokorenínová esenciálna hypertenzia
Abnormálny renálny tubulárny transport iónov (Liddleho syndróm)

nízkou PRA, ale aj nízkou koncentráciou aldosterónu v plazme. Diferenciálna diagnostika vyžaduje špeciálne hormonálne analýzy a veľkú skúsenosť. Okrem stavov, pri ktorých sa kombinuje AH s hypokaliémiou, je potrebné do diferenciálnej diagnostiky priradiť aj všetky príčiny hypokaliémie.

Nízky záchyt PA možno vysvetliť viacerými faktormi:

1. Vo väčšine prípadov má ochorenie chudobný klinický obraz, ktorý sa ničím nelíši od EH. Praktický lekár a poliklinický internista nemajú zjavný dôvod na ochorenie myslieť a pacienta odoslať na cieleňé vyšetrenie.
2. Ak sa aj u pacienta s AH zistí hypokaliémia, namiesto diagnostiky sa vo väčšine prípadov substituie.
3. ACE inhibítory široko používané v liečbe AH maskujú miernu hypokaliémiu.
4. Aj sami endokrinológovia majú pri nízkom počte pacientov odosielaných na cieleňé vyšetrenie malé skúsenosti s diagnostikou a najmä diferenciálnou diagnostikou PA.

### Spôsob liečby

PA závisí hlavne od jeho typu, intenzity klinických príznakov a laboratórnych zmien, ale aj od celkového stavu, pridružených ochorení a preferencií pacienta (1, 9, 10). Adrenalektómia je indikovaná pri adenóme. Hoci možno vyskúšať aj medikamentóznú liečbu, operáciu treba vykonať u mladších pacientov, väčších tumorov a pri ťažkej hypertenzii a hypokaliémii, na ktorých zvládnutie bola potrebná masívna medikamentózna liečba. Diagnóza veľmi zriedkavého karcinómu sa potvrdí až pooperačným histologickým vyšetrením. Predoperačnú prípravu a perioperačný manažment by mal viesť endokrinológ. Vďaka rozvoju chirurgickej techniky sa v súčasnosti odporúča laparoskopická adrenalektómia (11). Dynamika TK po úspešnej operácii závisí od dĺžky trvania HH a jej orgánových komplikácií. U časti pacientov sa normalizuje, u iných pretrváva mierna hypertenzia, ktorá sa dá ľahko

kontrolovať malými dávkami antihypertenzív. Zásoby draslíka v organizme sa postupne normalizujú, dlhodobá substitučná liečba nie je potrebná.

Liečba idiopatického PA je zásadne medikamentózna. V liečbe má rozhodujúce postavenie antagonist aldosterónu – spironolaktón. Pri nedostatočnom účinku možno pridať amilorid a z kalciových blokátorov nifedipín.

Medikamentóznú liečbu možno použiť aj u pacientov s malým adenómom (priemer < 1 cm) a s miernymi klinickými a laboratórnymi prejavmi, kde je predpoklad dobrej odpovede na terapiu. Potrebne je však zväziť benefit a negatíva medikamentózneho liečby spironolaktónom. Neprijemnými vedľajšími účinkami sú u mužov najmä gynekostasia a impotencia. Pri rezistencii na liečbu je potrebné pristúpiť k laparoskopickej adrenalektómii.

### Záver

Nové poznatky v endokrinológii poukazujú na skutočnosť, že v spektre artériovej hypertenzie má sekundárna, hormonálne podmienená hypertenzia spôsobená hypersekreciou nadobličkových hormónov oveľa väčšie zastúpenie, ako sa donedávna predpokladalo. Je dôležité zvýšiť záchyt týchto ochorení,

ktoré na jednej strane často spôsobujú ťažkú hypertenziu s vážnymi orgánovými komplikáciami, avšak na strane druhej sú dobre liečiteľné, neraz s úplnou remisiou artériovej hypertenzie. Možnosť ukončiť medikamentóznú liečbu a predísť komplikáciám hypertenzie chirurgickým výkonom má význam nielen pre samotného pacienta, ale má aj jednoznačný ekonomický dopad.

Na HH je potrebné väčšmi myslieť, čo je základným predpokladom úspechu správnej diagnostiky. Potrebne je zmeniť stratégiu prístupu k pacientom s AH a opustiť doteraz všeobecne praktizovaný postup, že na HH sa začalo myslieť až pri akútnych či rýchlo sa vyvíjajúcich komplikáciách alebo pri vzniku hypokaliémie. Prvým ohnivkom pomerne dlhého refazu diagnostiky je praktický lekár a poliklinický internista. Od nich závisí, koľko pacientov sa odôvodnene dostanú na špecializované vyšetrenia. Veríme, že predložený článok, ktorý kladie dôraz na dôkladný rozbor anamnézy a základné vyšetrenie a upozorňuje na klinické príznaky „typické“ pre HH, bude motivovať lekárov prvého kontaktu k zvýšeniu záujmu o HH. Potrebujú to pacienti, potrebuje to aj slovenská klinická endokrinológia, ktorej rozvoj nie je možný bez dobrej spolupráce s lekármi prvého kontaktu.

### Literatúra

1. Keiser HR. Pheochromocytoma and Related Tumors. In: De Groot LJ, Jameson JL (Eds): Endocrinology, 4<sup>th</sup> Edition, Philadelphia, London, W. B. Saunders Company, 2001: 1862–1883.
2. Balažovjeh I. Klinický obraz ochorenia sympatiko-adrenálneho systému. V: Kreze A, Langer P, Klimeš I, Lichardus B (Eds): Praktická endokrinológia, Bratislava, SAP, 1993: 318–329.
3. Podoba J, Trejbalová L, Bernasovská G, et al. Ektopický ACTH syndróm ako raritná manifestácia feochromocytómu. Interná med, 3, 2003; 5: 316–319.
4. Kukumberg P. Skica panickej poruchy. Interní medicína pro praxi, Meduca, 6, 2004; 6: 317–319.
5. Blažiček P, Pacák K. Nekonjugované metanefríny v plazme: význam a možnosti stanovenia. Interná med, 4, 2004; 9 (S3): 38.
6. Podobová M, Altanerová V. Medulárny karcinóm štítnej žľazy. V: Kaušitz J, Altaner Č (Eds): Onkológia, Bratislava, Veda 2003; 525–529.
7. Edwards ChRW. Primary Mineralocorticoid Excess Syndromes. In: De Groot LJ, Jameson JL (Eds): Endocrinology, 4<sup>th</sup> Edition, Philadelphia, London WB. Saunders Company, 2001; 1820–1844.
8. Kreze A jr, Okálová D, Hrnčiar J. Je v skríningu primárneho aldosteronizmu užitočný aldosterónovo-renínový pomer? Vnitřní Lék, 42, 1996; 649–651.
9. Hrnčiar J. Choroby nadobličiek. V: Hrnčiar J. a kol. Endokrinné a hormonálne-metabolické choroby. Banská Bystrica, CentroMedian, 2000; 34–65.
10. Lazúrová I. Primárny hyperaldosteronizmus. Interná med, 4, 2004; 2: 103–108.
11. Marko L, Molnár P, Kothaj P, Valky J, Marková I. Laparoskopické operácie nadobličiek. Interná med, 4, 2004; 9 (S3): 40.

TIAPRIDAL®  
tiapridi hydrochloridum

Skrátenú informáciu o lieku si môžete prečítať na strane 280.  
Úplné informácie o prípravku môžete získať na dole uvedenej adrese.

  
sanofi aventis  
Because health matters