

Primární hyperaldosteronismus – endokrinní onemocnění s kardiovaskulárními projevy

MUDr. Tomáš Zelinka, prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. lékařská fakulta University Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Primární hyperaldosteronismus je jedna z nejčastějších příčin sekundární arteriální hypertenze. Autonomní nadprodukce aldosteronu je doprovázena nejen arteriální hypertenzí a typicky, i když ne vždy hypokaliemií, ale také častějším orgánovým poškozením, především kardiovaskulárním, ve srovnání s esenciální hypertenzí. Jedinou prevencí těchto komplikací je časná diagnóza a léčba primárního hyperaldosteronismu.

Klíčová slova: sekundární hypertenze, primární hyperaldosteronismus, aldosteron.

Primary aldosteronism – endocrine disease with cardiovascular manifestations

Primary aldosteronism is one of the most common causes of secondary arterial hypertension. Autonomous aldosterone production is accompanied not only with hypertension and less frequently hypokalemia, but also with more frequent organ damage, in particular cardiovascular, compared to essential hypertension. To prevent these complications, early diagnosis and treatment of primary aldosteronism are mandatory.

Key words: secondary hypertension, primary aldosteronism, aldosterone.

Vask. med., 2011, 3 (3): 132–134

Kazuistika jako úvod do problematiky

Na ambulanci Centra pro hypertenzi při III. interní klinice 1. LF UK a VFN byl odeslán 62letý obézní pacient (BMI 38,1 kg/m²) s přibližně čtyřletou anamnézou arteriální hypertenze, u kterého byly již od začátku diagnostikovány známky orgánového poškození – echokardiograficky byla prokázána koncentrická hypertrofie stěn levé komory se systolickou dysfunkcí (ejekční frakce 35 – 40 %). Stav nemocného byl komplikován několika měsíci před odesláním na naši ambulanci bilaterální kardiální dekompenzací a fibrilací síní, která byla nakonec ponechána na kontrole srdeční frekvence i s ohledem na výraznější zvětšenou levou síň dle echokardiografického vyšetření. Při přijetí na spádové interní oddělení byla pacientovi zjištěna hypokaliémie 2,8 mmol/l, která trvala i navzdory masivnější substituci preparáty s KCl. Dle anamnézy byl pak pacient léčen pravděpodobně 3 roky spironolaktonem, tato terapie však vedla k rozvoji bolestivé gyne-

komastie s nutností jejího kompletního vysazení. Ještě před vyšetřením na naší ambulanci byl pacientovi na CT zjištěn tumor levé nadledviny (23x23x22 mm).

Při vyšetření na naší ambulanci byl pacientovi zjištěn zvýšený krevní tlak 170/110 mmHg navzdory terapii furosemidem, amlodipinem, metoprololem, hydrochlorothiazidem a losartanem, dále pak otoky dolních končetin a gynekomastie. Laboratorní vyšetření potvrdilo těžkou hypokaliemii (2,9 mmol), normální hodnoty urey a kreatininu. Hormonální vyšetření pak vyloučila feochromocytom a Cushingův syndrom (tato vyšetření provedena i s ohledem na nález tumoru nadledviny), naopak jsme prokázali zvýšenou hodnotu poměru plazmatický aldosteron (24,4 ng/dl) / plazmatická reninová aktivita (0,48 ng/ml/hod) (51 ng/dl / ng/ml/hod; norma do 30), která potvrdila podezření na primární hyperaldosteronismus. Konfirmační test s volumovou zátěží nebyl proveden s ohledem na anamnézu bilaterálního srdečního selhání, stejně tak jsme z tohoto důvodu nevysazovali výše zmíněnou antihypertenzní terapii. Po zavedení terapie blokátory mineralokortikoidního receptoru (s ohledem na anamnézu bolestivé gynekomastie jsme podávali 100 mg eplerenonu denně) došlo prakticky k normalizaci hodnot krevního tlaku a výrazně klesla potřeba substituce KCl. Kontrolní echokardiografické vyšetření potvrdilo nález zvětšené levé síně a systolickou funkci levé komory na dolní hranici normy, dle

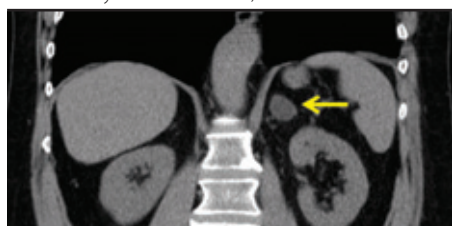
CT nedošlo k velikostní progresi tumoru levé nadledviny (obrázek 1).

U zmíněného pacienta se tedy jedná o dlouhotrvající primární hyperaldosteronismus, nejspíše na podkladě levostranného aldosteron produkujícího adenomu (separované odběry aldosteronu a kortizolu z nadledviných žil jsme neprováděli s ohledem na recentní kardiální selhání) s vysokou aktivitou onemocnění (výrazná hypokaliémie, rezistentní arteriální hypertenze), která vedla k poškození myokardu (permanentní fibrilace síní jako komplikace hypokaliémie a hypertenze, hypertrofie levé komory s její systolickou dysfunkcí také při nejspíše dlouhodobé rezistentní arteriální hypertenzi, zvětšení levé síně na podkladě dřívější poruchy diastolického plnění levé komory). Zlepšení kontroly arteriální hypertenze vedlo u pacienta k úpravě systolické funkce levé komory.

Primární hyperaldosteronismus

Primární hyperaldosteronismus (autonomní nadprodukce aldosteronu nejčastěji na podkladě bilaterální hyperplázie kůry nadledvin nebo aldosteron produkujícího adenomu) je dle posledních výzkumů **jednou z nejčastějších forem sekundární hypertenze** s frekvencí záchytu až 10 % u neselektované populace (1) a až 20 % u hypertoniků odeslaných k vyšetření na specializované hypertenziologické pracoviště (2). Jeho typickým a často jediným příznakem je rezistentní arteriální hypertenze (TK ≥ 140

Obrázek 1. Tumor levé nadledviny (23 mm) dle CT (snímek poskytnut laskavostí Radiodiagnostické kliniky 1. LF UK a VFN).



mmHg navzdory terapii 3 druhy antihypertenzív včetně diuretika). Klinické příznaky způsobené hypokaliémií (především svalová slabost) jsou spíše vzácnější, ale sklon k nižším hodnotám kalémie (tedy nejčastěji kalémie blízká dolní hranici normy nebo mírně pod normu) je pro tuto diagnózu typický. V poslední době ukázaly některé epidemiologicky zaměřené práce na výskyt primárního hyperaldosteronismu relativně nízký výskyt hypokaliémie (25%) (1). Na první pohled se tedy může zdát, že vyslovit podezření na primární hyperaldosteronismus může být velmi snadné, přesto se můžeme v naší praxi setkávat i s pacienty, u nichž je diagnóza primárního hyperaldosteronismu stanovena za více než 10 let trvání arteriální hypertenze a hypokaliémie. Podezření na primární hyperaldosteronismus bychom tedy měli vyslovit u všech pacientů s rezistentní hypertenzí a dále u všech hypertoniků s hypokaliémií.

Byť bývá primární hyperaldosteronismus považován za relativně benigní onemocnění, ukazuje se dnes, že časně stanovení diagnózy primárního hyperaldosteronismu je důležité nejen z důvodu možnosti dosažení normalizace krevního tlaku v případě úspěšné adrenalectomie, ale také z důvodu prevence kardiovaskulárního či jiného orgánového (nejčastěji renálního) postižení, jehož četnost je pravděpodobně vyšší než u srovnatelné skupiny nemocných s esenciální hypertenzí.

Působení aldosteronu

Autonomní nadprodukce aldosteronu

buňkami zona glomerulosa kůry nadledviny vede k aktivaci mineralokortikoidního receptoru, jenž je lokalizován především v distálním tubulu ledvin, dále pak ještě v tlustém střevě a slinných žlázách. Jeho aktivace vede k zvýšení reabsorpce Na^+ a ztrátám K^+ a tím k expanzi extracelulárního volumu (3). Syntéza aldosteronu je regulována především angiotensinem 2 a kalémií, méně pak ACTH. Specifitu účinku aldosteronu vůči mineralokortikoidnímu receptoru zajišťuje enzym 11β -hydroxysteroiddehydrogenáza 2, která brání vlivu kortizolu na tento receptor. Volumová expanze při nadbytku aldosteronu vede ke vzestupu renálního perfúzního tlaku a ke zvýšení sekrece natriuretických peptidů. Oba mechanismy inhibují reabsorpci Na^+ a jsou pravděpodobně zodpovědné za *escape* fenomén (otoky nebývají typickým příznakem primárního hyperaldosteronismu) navzdory přetrvávající nadprodukci aldosteronu.

Působení aldosteronu však není omezeno pouze na epitelové tkáně. Může vést k oxidativ-

nímu stresu a remodelaci kolagenu s následnou endoteliální dysfunkcí, zvýšené fibróze myokardu, ledvin a cévní stěny tzv. nongenomovými účinky (4).

Kardiovaskulární postižení

Epidemiologické studie provedené u většiny počtu pacientů s primárním hyperaldosteronismem ukázaly jednoznačně na zvýšený výskyt kardiovaskulárních komplikací. Průlomovou prací byla studie Millieze et al. z roku 2005, jež zjistila zvýšený výskyt cévních mozkových příhod, infarktu myokardu, arytmií a hypertrofie levé komory srdeční (5). Vysokou frekvenci výskytu kardiovaskulárních komplikací u primárního hyperaldosteronismu potvrdila nejen italská studie (6), ale také německá studie, která analyzovala celkem 553 pacientů zařazených do registru nemocných s primárním hyperaldosteronismem (7). Tato studie potvrdila větší výskyt kardiovaskulárních komplikací u pacientů s hypokaliémií a se závažnější formou primárního hyperaldosteronismu v podobě výrazně zvýšených hodnot plazmatického aldosteronu (7). Podobné výsledky naznačily i menší studie japonských autorů, především ve výskytu cévních mozkových příhod (8, 9) (tabulka 1).

Společným jmenovatelem pro uvedené studie je především to, že prevalence kardiovaskulárních komplikací závisí nejen na věku nemocných, ale především také na délce trvání arteriální hypertenze, tedy na délce trvání vlastního onemocnění.

Postižení myokardu a cévní stěny

Kardiovaskulární komplikace u primárního hyperaldosteronismu můžeme rozdělit jednak na **způsobené vlastním krevním tlakem**, jednak **hypokaliémií**. Mezi komplikace související

Tabulka 1. Prevalence jednotlivých kardiovaskulárních komplikací u pacientů s primárním hyperaldosteronismem.

Proměnná	Milliez et al. (5)	Catena et al. (6)	Born-Fontsberg et al. (7)	Nishimura et al. (8)	Takeda (9)
Počet pacientů	124	54	553	58	224
Cévní mozková příhoda	12,9 %	11 % (včetně TIA)	4 %	15,5 %	10,8 % (krvácení 6,3 %; infarkt 4,5 %)
Infarkt myokardu	3,8 %	11 % (včetně AP)	3,8 % (srdeční selhání 4,0 %)	Nezmíněn	1,8 % (srdeční selhání 3,6 %)
Arytmie	7,3 % (pouze fibrilace síní)	15 % (nespecifikováno)	12,3 % (supraventrikulární i komorové)	Nezmíněny	Nezmíněny
Celkem	24 %	37 %	24,1 %	15,5 %	16,2 %

Vysvětl.: TIA – transientní ischemická ataka; AP – angina pectoris.

s hypertenzí patří především **vysoký výskyt cévních mozkových příhod a případně i infarktu myokardu**. Byť se některé studie snažily i o srovnání se skupinou esenciálních hypertoniků, naše zkušenosti ukazují, že pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají výrazně vyšší průměrné hodnoty krevního tlaku získané z 24-hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku navzdory srovnatelným hodnotám kazuálního krevního tlaku (10). Na druhé straně nemůžeme pominout i působení samotného aldosteronu. Jeho negativní působení nemusí být vůbec spojeno s hypertenzí, neboť i u normotenzních pacientů s dexamethazon supresibilním hyperaldosteronismem (vrozená forma primárního hyperaldosteronismu) bylo prokázáno zhoršení parametrů diastolické srdeční funkce ve srovnání s normotenzními kontrolami (11). Pacienti s primárním hyperaldosteronismem pak mají i větší stupeň hypertrofie levé komory srdeční (12) a známky volumového přetížení (13), větší šíři komplexu intima medie společné karotidy (14) nebo také rychlost pulzní vlny (15) než pacienti s esenciální hypertenzí. Většina těchto faktorů může tedy vést i k vyššímu výskytu srdečního selhání u pacientů s primárním hyperaldosteronismem na podkladě jak diastolické, tak i systolické dysfunkce levé komory srdeční (Tabulka 1). Vyšší četnost mozkových aneurysmat byla prokázána u pacientů s dexamethazon supresibilním hyperaldosteronismem (16).

Arytmie

Arytmie pak můžeme považovat za příznak typický pro primární hyperaldosteronismus, neboť souvisí více s hypokaliémií, byť i působení nedobře kontrolované arteriální hypertenze nesmíme opominout (např. hypertrofie levé komory srdeční, dilatace levé síně). Výraznější hypokalé-

mie u predisponovaných jedinců pak může být příčinou i život ohrožujících arytmií – sami jsme se již setkali se 5 pacienty, u kterých se primární hyperaldosteronismus manifestoval polymorfní komorovou tachykardií nebo fibrilací komor a ve 4 případech byl těmto pacientům implantován implantabilní kardioverter-defibrilátor před stanovením definitivní diagnózy primárního hyperaldosteronismu (17). Hypokalémie u primárního hyperaldosteronismu je spojena také s prodloužením QT-intervalu, oploštěním T vlny a výskytem U vlny na ekg (18). Snížená hladina draslíku v plazmě vede také k poklesu klidového membránového potenciálu a tím se buněčná membrána stává hyperpolarizovaná s urychlením fáze 0 akčního potenciálu. Hypokalémie také zvyšuje automaticitu a trvání akčního potenciálu. Všechny tyto skutečnosti dobře vysvětlují zvýšené riziko zmíněných komorových tachykardií a jak je uvedeno i v tabulce 1 i supraventrikulárních arytmií včetně extrasystol. Nadbytek aldosteronu je spojován i s vyšším rizikem vzniku fibrózy myokardu, což může být další faktor přispívající k riziku vzniku arytmií.

Postižení ledvin

Primární hyperaldosteronismus však není spojený jen se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních komplikací, neboť zvýšené hladiny aldosteronu jsou spojeny i s postižením ledvin, které souvisí nejen s nedobře kompenzovatelnou arteriální hypertenzí, ale také i s působením aldosteronu a hypokalémie – u pacientů s primárním hyperaldosteronismem byl prokázán nejen vyšší výskyt mikroalbuminurie (19), ale také ledvinných cyst (20).

Diagnostika

Časná diagnostika jedné z nejčastějších příčin sekundární arteriální hypertenze – primárního hyperaldosteronismu je zcela jistě nejlepší prevencí orgánových komplikací tohoto onemocnění, neboť správná léčba může být spojena buď s výrazným zlepšením kontroly arteriální hypertenze s normalizací kalémie po zavedení terapie blokátory mineralokortikoidního receptoru (spironolakton nebo při jeho intoleranci eplerenon, které vedou nejen ke snížení krevního tlaku, ale působí i antifibroticky) nebo dokonce i s plným vyléčením v případě úspěšné adrenalectomie. Diagnostika primárního hyperaldosteronismu probíhá standardně ve 3 krocích – ve stanovení poměru plazmatický aldosteron/plazmatická reninová aktivita (nebo přímo stanovený renin), který je zvýšený (= plazmatický aldosteron nejméně na horní hranici normy a suprimovaná hodnota

plazmatické reninové aktivity). Definitivním potvrzením primárního hyperaldosteronismu (= 2. krok) je chybění poklesu plazmatického aldosteronu po podání volumové zátěže – u nás nejčastěji po podání 2 litrů fyziologického roztoku během 4 hodin. Teprve po potvrzení laboratorní diagnózy primárního hyperaldosteronismu přistupujeme k určení subtypu – CT nadledvin a separované odběry aldosteronu z nadledviných žil (= 3. krok). Separované odběry neprovádíme jen u pacientů, kteří si nepřejí případnou adrenalectomii, a u mladých pacientů s jasným nálezem adenomu nadledviny (= malá pravděpodobnost afunkčního tumoru nadledviny), neboť u všech ostatních pacientů má CT vyšetření ve srovnání se separovanými odběry výrazně horší senzitivitu a specifitu. Vyšetřování primárního hyperaldosteronismu bychom měli provádět po vysazení antihypertenzní a jiné medikace, která interferuje se systémem renin-angiotensin-aldosteron a nahrazení za tu medikaci, která s tímto systémem neinterferuje (verapamil, doxazosin). Největší efekt operační léčby můžeme očekávat především u mladých pacientů s krátkou anamnézou onemocnění, na druhé straně i starší nemocní s vysokou aktivitou onemocnění (vysoké hodnoty plazmatického aldosteronu, sklon k výrazné hypokalémii) mohou profitovat z adrenalectomie (dosažení normokalémie a výrazné snížení počtu antihypertenziv, kdy bývá spironolakton ve vyšších dávkách špatně tolerován a eplerenon nedosahuje účinnosti spironolaktonu) (21).

Závěr

Pacient uvedený jako příklad na začátku sdělení by tedy měl sloužit spíše jako odstrašující příklad, neboť každý nemocný s arteriální hypertenzí a hypokalémií nebo s rezistentní hypertenzí by měl být vždy vyšetřen s cílem vyloučit případnou sekundární etiologii arteriální hypertenze, nejlépe ve specializovaném centru pro arteriální hypertenzi. Nejlepší prevencí orgánových komplikací primárního hyperaldosteronismu je především jeho časná diagnostika.

Literatura

- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293–2300.
- 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. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 349–352.
- Muto S. Action of aldosterone on renal collecting tubule cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 31–40.
- Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 235–241.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events

in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–1248.

- Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 80–85.
- Born-Fontsberg E, Reincke M, Rump LC, et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: Results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1125–1130.
- Nishimura M, Uzu T, Fujii T, et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 261–266.
- Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, Hatakeyama H, Morise T. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 370–373.
- Zelinka T, Štrauch B, Pecan L, Widimský J, Jr. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 107–111.
- Stowasser M, Sharman J, Leano R, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5070–5076.
- Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 13–18.
- Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension* 2010; 55: 1137–1142.
- Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrak O, Štrauch B, Widimský J, Jr. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1451–1457.
- Štrauch B, Petrak 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.
- Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG. Intracranial Aneurysm and Hemorrhagic Stroke in Glucocorticoid-remediable Aldosteronism. *Hypertension* 1998; 31: 445–450.
- Zelinka T, Holaj R, Petrak O, et al. Life-threatening arrhythmia caused by primary aldosteronism. *Med Sci Monit* 2009; 15: CS174–7.
- Maule S, Mulatero P, Milan A, et al. QT interval in patients with primary aldosteronism and low-renin essential hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 2459–2464.
- Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. Renal Damage in Primary Aldosteronism: Results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006; 48: 232–238.
- Novello M, Catena C, Nadalini E, et al. Renal cysts and hypokalemia in primary aldosteronism: results of long-term follow-up after treatment. *J Hypertens* 2007; 25: 1443–1450.
- Štrauch B. Primární aldosteronismus, nejčastější forma sekundární hypertenze. *Postgrad Med* 2010; 12: 964–971.

MUDr. Tomáš Zelinka

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. lékařská fakulta UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, ČR
tzeli@lf1.cuni.cz

