

Primární hyperaldosteronismus: problémy diagnostických přístupů

Jiří Widimský jr

Centrum pro hypertenzi III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Primární hyperaldosteronismus (PH) je nejčastější příčinou nejen endokrinní, ale i sekundární hypertenze vyvolané autonomní nadprodukcí aldosteronu kůrou nadledvin. PH je typicky charakterizován hypertenzí, hypokalemií, zvýšeným poměrem aldosteron/renin díky zvýšeným koncentracím aldosteronu a nízkým hladinám reninu a chyběním suprese aldosteronu v průběhu konfirmačních testů. Laboratorní diagnostika PH může však být svízelná, neboť hypokalemie se vyskytuje pouze u asi 50 % případů a vyšetřování parametrů osy renin-angiotenzin-aldosteron může být ovlivněno celou řadou faktorů, ke kterým je třeba přihlídnout. Morfologická diagnostika PH bývá rovněž svízelná díky malé velikosti nádorů/hyperplazií a ve většině případů je nutné provést katetrizaci suprarenálních žil s cílenými separovanými odběry na hormonální testy. Díky relativně vysoké prevalenci PH v populaci hyperteniků (5–11 %) a možnosti trvalého vyléčení u části pacientů je nezbytná časná diagnostika s přesným odlišením jednotlivých forem PH a brzkým zahájením specifické terapie (konzervativní vs chirurgická). Díky četným úskalím diagnostických a léčebných přístupů by každý pacient s podezřením na PH měl být vyšetřen ve specializovaném hypertenzním centru.

Klíčová slova: diagnostika – hypertenze – primární hyperaldosteronismus

Primary hyperaldosteronism: problems of diagnostic approaches

Summary

Primary hyperaldosteronism (PH) is common cause of endocrine/secondary hypertension with autonomous aldosterone overproduction by adrenal cortex. PH is typically characterized by hypertension, hypokalemia, high plasma aldosterone/renin ratio, high aldosterone, suppressed renin and nonsuppressibility of aldosterone during confirmatory tests. Diagnosis of PH can be difficult since hypokalemia is found only in 50 % of cases and measurement of the parameters of renin-angiotensin-aldosterone system can be influenced by several factors. Morphological diagnosis requires in majority of cases adrenal venous sampling. Early diagnostic and therapeutic measures are very important due to high prevalence of PH and potential cure. Patients with suspicion to PH should be investigated in experienced hypertensive centers due to relatively difficult laboratory and morphological diagnostic approaches.

Key words: diagnosis – hypertension – primary hyperaldosteronism

Úvod

Primární hyperaldosteronismus (PH) je nejčastější příčina nejen endokrinní, ale i sekundární hypertenze vyvolané autonomní nadprodukcí mineralokortikoidů (aldosteronu) kůrou nadledvin s vysokými hladinami aldosteronu, potlačeným reninem a arteriální hypertenzí [1–3]. Výskyt v neselektované populaci hyperteniků je 5–11 %! [4–6]

Klasifikace

Klasifikace je uvedena v tab. 1.

Klinický obraz

Klinické známky primárního hyperaldosteronismu

- arteriální hypertenze (ve 100 % případů) – středně těžká až těžká, mnohdy rezistentní na léčbu

- častější subklinické orgánové poškození, arytmie – supra-ventrikulární i komorové, kardiovaskulární příhody
- neuromuskulární příznaky (asi v 30 % – jen u těžších případů spojených s významnou hypokalemií): svalová únava, obrny až paralýzy
- hypokalemie, zvýšená kaliuréza, metabolická alkalóza, hypernatremie (všechny tyto příznaky jsou jen u asi 50–60 %, převážně u těžších forem)
- mírná polyurie (převážně u těžších forem spojených s hypokalemií)

Asi u poloviny nemocných je klinický obraz primárního hyperaldosteronismu (PH) kromě hypertenze velmi chudý, takže se PH u těchto osob může maskovat za esenciální hypertenzi.

Tab. 1. Klasifikace primárního hyperaldosteronizmu

forma	výskyt v %
idiopatický hyperaldosteronismus (bilaterální hyperplazie)	60–65 %
unilaterální aldosteron-produkující adenom (Connův syndrom)	30–35 %
unilaterální hyperplazie	5–8 %
dexametazon-supresibilní hyperaldosteronismus	velmi vzácný
familiární hyperaldosteronismus typu I	
familiární aldosteronismus II. typu	vzácný
familiární aldosteronismus III. typu	velmi vzácný
karcinom kůry nadledvin	vzácný

Chvostkův a Trousseauův příznak může být vyjádřen v případě těžké hypokalemie a metabolické alkalózy. Výskyt periferních otoků je vzácný.

Laboratorní diagnostika Screening

Vyloučení primárního hyperaldosteronizmu by mělo být provedeno v následujících případech [3]:

- hypertenze a spontánní nebo diuretika navozená hypokalemie
- středně těžká až těžká hypertenze, rezistentní hypertenze
- hypertenze v mladém věku
- pacienti s hypertenzí a incidentalomem nadledviny
- příbuzní hypertenici pacientů s primárním hyperaldosteronismem
- časný výskyt CMP do 50 let věku

Základním screeningovým nástrojem pro diagnostiku primárního hyperaldosteronizmu je stanovení poměru plazmatického aldosteronu a plazmatické reninové aktivity (PRA) v ranních hodinách ambulantně (stanovení provádíme vždy po korekci hypokalemie). Jako pozitivní poměr považujeme hodnotu ≥ 30 ng/dl (ng/ml/hod) v přítomnosti alespoň hraniční elevace plazmatického aldosteronu (≥ 150 g/dl). Místo PRA se však dnes stále častěji stanovuje přímo renin [7], což je technicky snazší. Mezi oběma vyšetřeními je těsná korelace. Díky rozdílným laboratornímu stanovení (PRA nebo renin, různé jednotky u aldosteronu, reninu nebo PRA) jsou také rozdílné hodnoty „cut-off“ pro posuzování abnormalit poměru aldosteron/PRA, resp. aldosteron/renin. Každá laboratoř by si měla vytvořit své vlastní normy, neboť naměřené hodnoty jsou závislé také na použité laboratorní metodě (RIA, chemiluminiscence apod), způsobu odběru (vleže – vsedě nebo vstoje), a tak nelze zcela spoléhat na literární údaje.

Hlavní faktory ovlivňující poměr aldosteron/renin

- věk (nižší renin u starších)
- čas odběru, dieta (NaCl)
- medikace (antihypertenziva, NSA, steroidy)

Tab. 2. Antihypertenziva ovlivňující aldosteron (ALDO), plazmatickou reninovou aktivitu (PRA) a poměr aldo/PRA

látka	ALDO	PRA	ALDO/PRA
betablokátory	↓	↓↓	↑
centrálně působící látky	↓	↓↓	↑
diuretika	→↑	↑↑	↓
K ⁺ -šetřící diuretika	↑	↑↑	↓
ACE inhibitory + sartany	↓	↑↑	↓
kalciové blokátory (dihydropyridiny)	→↑	↑	↓
inhibitory renin	↓	↓(PRA); ↑(PRC)	→↑(PRA); ↓(PRC)

- poloha nemocného, délka vertikalizace, pohlaví
- způsob odběru krve
- koncentrace K⁺, kreatininu

Pro hodnocení poměru plazmatického aldosteronu a plazmatické reninové aktivity či reninu je nutné si uvědomit několik skutečností:

Úprava medikace před jeho vyšetřením (přehled antihypertenziv ovlivňujících osu renin-angiotenzin-aldosteron), tab. 2.

Je nutné nejméně 4 týdny před stanovením vysadit blokátory mineralokortikoidních receptorů (spironolakton a eplerenon) a 2 týdny betablokátory, inhibitory ACE, AT₁-blokátory, diuretika a centrálně působící antihypertenziva. Nejméně je tento poměr ovlivněn blokátory kalciového kanálu (verapamil) a alfablokátory [3]. Samozřejmostí je korekce hypokalemie a normální přísun soli v dietě (nevhodná je neslaná dieta). Existují ale i názory, které ukazují, že tento poměr je možno stanovit při plné antihypertenzní medikaci bez diuretik [8]. Mezi další látky potenciálně ovlivňující hormonální stanovení, patří nesteroidní antirevmatika, kortikoidy či hormonální antikoncepce.

Závislost poměru na věku (s věkem klesá aktivita systému renin-angiotenzin-aldosteron), denní době a postavení. U žen jsou častější falešně pozitivní výsledky díky změnám sekrece aldosteronu v průběhu menstruačního cyklu.

Koncentrace aldosteronu a reninu – s ohledem na to, že se jedná o hyperaldosteronismus, je nutné vždy brát v úvahu samotnou hodnotu plazmatického aldosteronu – ta musí být alespoň na horní hranici normy. Samotná suprimovaná hodnota plazmatické reninové aktivity doprovází i jiné formy nízkoreninové hypertenze [9].

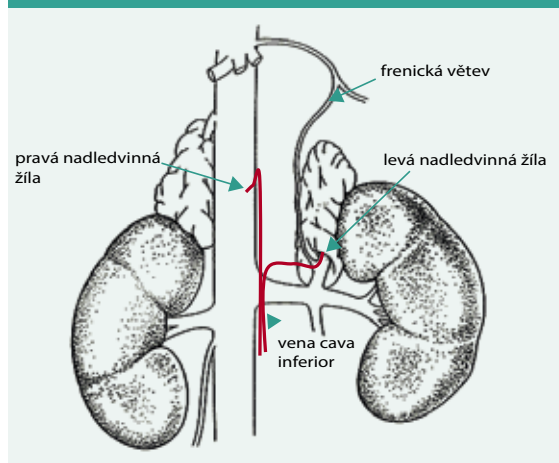
Senzitivita vyšetření aldosteronu a reninu – ačkoliv se jedná o screeningové vyšetření, jeho senzitivita není optimální. Při trvání podezření a negativitě prvního vyšetření je vhodné jeho opakování [10].

Ledvinné funkce – u pacientů s renální insuficiencí může být abnormálně zvýšená PRA, která může po

zlepšení hodnoty renálních funkcí poklesnout, a teprve pak se může projevit obraz primárního hyperaldosteronizmu [11]. U pokročilejšího renálního selhání obvykle naopak koncentrace reninu/PRA klesá.

Genetické vyšetření se provádí zejména u dětí a mladších osob při podezření na familiární typ I (dexametazon-supresibilní) pomocí technik PCR prokazujících přítomnost tzv. chimérického genu.

Obr. 1. Schéma katetrizace nadledviných žil



Konfirmační testy

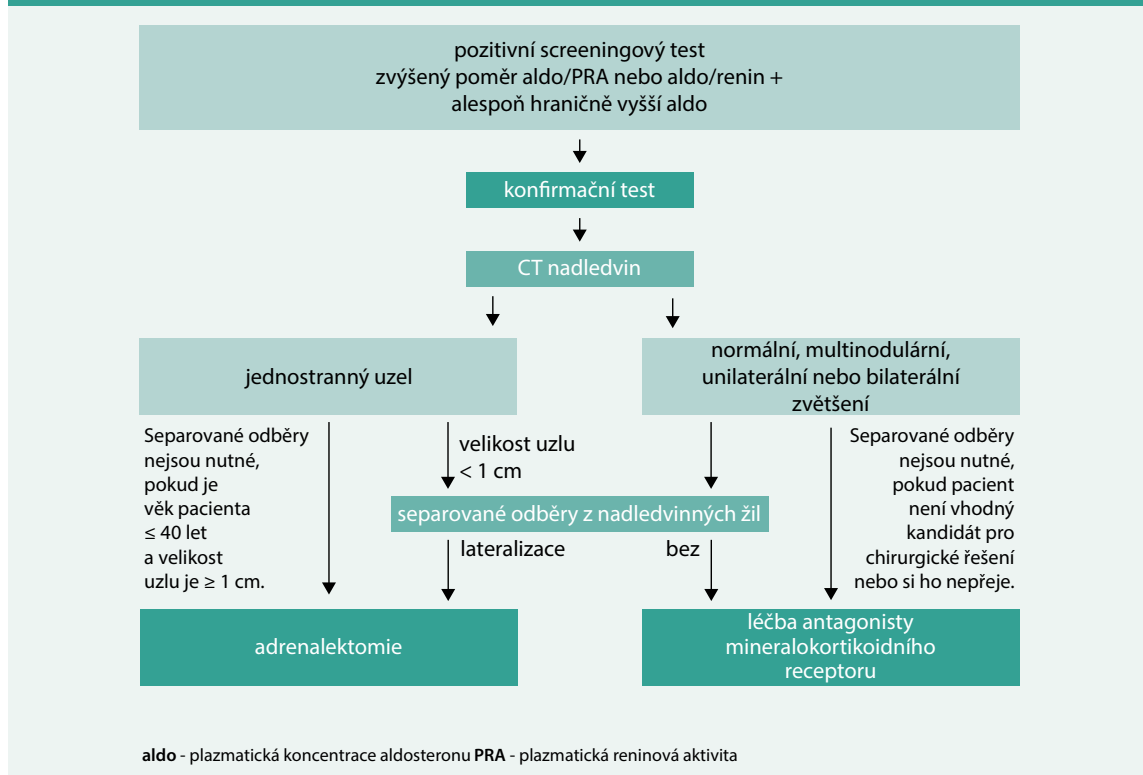
Jestliže je poměr plazmatického aldosteronu a plazmatické reninové aktivity pozitivní a aldosteron alespoň hraničně zvýšený, je vhodné ještě potvrdit autonomii sekrece aldosteronu jedním z konfirmačních testů. Nejčastěji se používá test pomocí **volumové nálože NaCl** – nejčastěji infuzí 2 l fyziologického roztoku (FR) během 4 hodin nebo pomocí fludrokortizonu (podávání 4 dny). **Kapto-prilový supresní test** je považován za méně přesný. **Test s podáváním perorální soli** během 4 dnů se provádí již jen vzácně vzhledem k častým dyspeptickým potížím. Slabinou všech konfirmačních testů je absence přesné hodnoty, která svědčí pro jeho pozitivitu. Pro test s FR někteří autoři považují pozitivitu při chybění poklesu aldosteronu po FR pod 10 ng/dl [12] a někteří se spokojují s hodnotami 5 ng/dl [13]. I negativní konfirmační test tak nemusí vylučovat primární aldosteronismus. Výskyt opakovaných vysokých hodnot poměru aldosteron/renin spolu s přesvědčivou elevací aldosteronu tak může být dle některých názorů pro diagnostiku postačující.

Morfologická diagnostika

K vyšetření nadledvin je možné použít CT nebo event. MR. Obě metody mají však dvě podstatné nevýhody:

- velmi často se setkáváme s mikroadenomy/mikrohyperplaziemi pod limitem detekce obou metod, což platí i pro nejmodernější přístroje

Obr. 2. Algoritmus diagnostického a terapeutického přístupu u primárního hyperaldosteronizmu. Upraveno podle [12]



- s věkem stoupá pravděpodobnost afunkční léze nadledvin (až 7 % pacientů starších 50 let může mít tzv. afunkční tumor nadledvin) [14]

S ohledem na to, že chirurgické řešení nabízí možnost trvalého vyléčení, měli bychom se snažit ve většině případů jednoznačně určit typ primárního hyperaldosteronismu. Pokud pacient s případnou operací nesouhlasí, nebo jsou kontraindikace, pak není nutné doplňovat další testy a je možné postupovat konzervativně. Operační řešení můžeme indikovat bez provedení dalších testů pouze u mladých pacientů (věk ≤ 40 let), s jednoznačným nálezem adenomu na CT či MRI (> 1 cm), významnou hypokalemií $\leq 3,0$ mmol/l a výrazně zvýšeným plazmatickým aldosteronem (≥ 30 ng/dl) [12].

Pakliže se rozhodneme, že by pacient mohl být kandidátem případného chirurgického řešení, je nutné provést separované odběry aldosteronu z nadledvinných žil při katetrizaci (obr. 1).

Jedině pomocí tohoto vyšetření máme šanci odlišit unilaterální od bilaterální nadprodukce a stanovit tak definitivní terapeutickou strategii. Katetrizace nadledvinných žil se separovanými odběry má však řadu následujících úskalí:

Technická náročnost – kanylace tenkých nadledvinných žil, zejména pravé, je obtížná. Pravá nadledvinná žíla je velmi krátká a má navíc relativně často variabilní odstup. Odebírané vzorky krve na hormonální stanovení (kortizol, aldosteron) mohou tak pocházet z jiného cévního řečiště. Je vhodné při vyšetření provádět rychlé stanovení kortizolu k ověření selektivity odběru. Katetrizace suparenálních žil by se měla provádět jen zkušenými rentgenology v rámci hypertenzních center.

Nemáme přesná a jednoznačná guidelines provádění (např. některá pracoviště realizují vyšetření po předchozí stimulaci ACTH, jiná nikoliv atd) a interpretace výsledků. Mezi pracovišti mohou existovat velké rozdíly v hodnocení selektivity, stranových rozdílů či supresibility [3,15,16]. Podrobná analýza přesahuje rámec tohoto článku.

Dříve prováděná scintigrafie nadledvin pomocí ^{131}I -6- β -jodometyl-19-norcholesterolu (NP 59) po supresi dexametazonem se již opouští vzhledem k menší výtežnosti a vysokým nákladům. Určitou perspektivu pro diagnostiku skýtá PET-CT značeným ^{11}C -metomidatem, zatím jen ve fázi výzkumu [17].

Základní algoritmus diagnostického a léčebného postupu u PH uvádí obr. 2.

Závěry

PH je nejčastější formou sekundární hypertenze s možností vyléčení, a je proto nezbytná časná diagnostika tohoto onemocnění s přesným odlišením jednotlivých forem a brzkým zahájením specifické terapie.

Laboratorní a morfologické diagnostické přístupy bývají však u PH komplikované a ovlivněné řadou faktorů. Proto by pacienti s podezřením na PH měli být vyšetřováni jen ve specializovaných centrech.

Literatura

1. Conn JW. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome, 1954. *J Lab Clin Med* 1990; 116(2):253–267.
2. Litynski M. Nadcisnienie tetnicze wywołane guzami korowo-nadnerczowymi. *Pol Tyg Lek (Wars)* 1953; 8(6): 204–208.
3. Funder JW, Carey RM, Fardella C 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.
4. Štrauch B, Zelinka T, Widimský J Jr et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in middle Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 17(5): 349–352.
5. Widimský J Jr. Primární hyperaldosteronismus: epidemie anebo jen častá příčina sekundární hypertenze? *Cor et Vasa* 2008; 50(10): 366–367.
6. 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(11): 2293–2300.
7. Rossi GP, Barisa M, Belfiore A et al. PAPY study Investigators. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens* 2010; 28(9): 1892–1899.
8. Solar M, Malirova E, Ballon M et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism: extensive medication switching is not needed in all patients. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(4): 679–686.
9. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia 2009. ISBN-13: 000-1605475033. ISBN-10: 1605475033.
10. Tanabe A, Naruse M, Takagi S et al. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2489–2494.
11. Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Primary hyperaldosteronism without suppressed renin due to secondary hypertensive kidney damage. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3266–3270.
12. Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(4): 198–208.
13. Mulatero P, Milan A, Fallo F et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7): 2618–2623.
14. Mansmann G, Lau J, Balk E et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25(2): 309–340.
15. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014; 63(1): 151–160.
16. Monticone S, Viola A, Rossato D et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(4): 296–303. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70069-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70069-5)>.
17. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of ^{11}C -metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 100–109.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.

✉ jwidi@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 19. 1. 2015

Přijato po recenzi 8. 4. 2015