

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz

Pierwotny hiperaldosteronizm — diagnostyka i leczenie w świetle ostatnich wytycznych

Primary hyperaldosteronism — diagnosis and treatment according to latest guidelines

Włodzimierz Januszewicz¹, Wojciech Dworzański², Aleksander Prejbisz³¹Warszawa²Oddział Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu³Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie**STRESZCZENIE**

W ostatnich latach toczy się dyskusja dotycząca definicji, częstości występowania oraz metod diagnostycznych pierwotnego hiperaldosteronizmu. Obecnie uważa się, że częstość pierwotnego hiperaldosteronizmu, definiowanego jako autonomiczne wytwarzanie aldosteronu, należy obecnie oceniać na 5–10% u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W artykule omówiono metody diagnostyczne — biochemiczne i lokalizacyjne — pierwotnego hiperaldosteronizmu. Przedstawiono także metody biochemiczne i lokalizacyjne służące różnicowaniu dwóch najczęściej występujących postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu — przerostu kory nadnerczy i gruczolaka kory nadnerczy. Wobec coraz większej liczby dowodów na niekorzystny wpływ aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy, wykraczający poza wpływ na wysokość ciśnienia tętniczego, rozpoznanie i wybór właściwej metody leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu nabiera ważnego znaczenia.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (2), 57–61

Słowa kluczowe: pierwotny hiperaldosteronizm, rozpoznanie, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

Improved screening methods has showed that primary aldosteronism is more common than it has been previously suspected. It has been estimated that primary aldosteronism affects 5–10% of patients with hypertension. Idiopathic bilateral adrenal hyperplasia and aldosterone producing adrenal adenoma are the leading causes of primary aldosteronism. The diagnosis of primary aldosteronism must be confirmed by demonstrating autonomous aldosterone secretion with confirmatory testing. The subtype evaluation is based on biochemical and localizing methods. Because of the deleterious cardiovascular effects of excess aldosterone, normalization of circulating aldosterone or aldosterone receptor blockade should be part of the management plan for all patients with primary aldosteronism.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (2), 57–61

Key words: primary aldosteronism, prevalence, screening, diagnosis, treatment

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksander Prejbisz
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
e-mail: aprebisz@ikard.pl

Pierwotny hiperaldosteronizm, najczęstsza postać nadciśnienia tętniczego uwarunkowanego hormonalnie, wciąż znajduje się w centrum zainteresowania wielu ośrodków klinicznych. Ostatnio ukazały się wytyczne postępowania w pierwotnym hiperaldosteronizmie opracowane przez gremia ekspertów zagranicznych i krajowych. Można oczekiwać, że będą istotnie wpływały na praktykę kliniczną i przyczynią się do bardziej racjonalnego postępowania diagnostycznego i leczniczego [1–4]. Warto też odnotować opublikowanie w rodzimym piśmiennictwie licznych prac poświęconych tej postaci wtórniego nadciśnienia tętniczego [5–11].

Wciąż toczy się dyskusja na temat częstości występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu. Uważa się, że częstość ta waha się od 2% do 13%. Sięga nawet 20% u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie hipotensyjne [12–15]. Trzeba podkreślić, że częstość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu jest tym większa, im wyższe ciśnienie tętnicze stwierdza się u chorego.

W większości przypadków przyczyną pierwotnego hiperaldosteronizmu jest idiopatyczny przerost kory nadnerczy. W około 30% przypadków przyczyną jest gruczolak kory nadnerczy. Wyróżnia się także postać występującą rodzinnie poddającą się leczeniu glikokortykoidami. Występuje w młodym wieku i należy brać ją pod uwagę u osób, u których w rodzinie występuje pierwotny hiperaldosteronizm, bądź u osoby, która w młodym wieku przeżyła udar mózgu.

Rzadkimi przyczynami są jednostronnie występujący przerost kory nadnerczy oraz rak kory nadnerczy [16, 17].

Przytoczone wyżej fakty wskazują, że pierwotny hiperaldosteronizm nie stanowi jednorodnego pod względem patofizjologicznym zespołu. Określenie jego przyczyny jest ważne, ponieważ ułatwia wybór postępowania leczniczego — chirurgicznego w przypadku gruczolaka kory nadnerczy i farmakoterapii u chorych z przerostem kory nadnerczy.

Ważne znaczenie dla rozumienia objawów klinicznych pierwotnego hiperaldosteronizmu miało poznanie uszkadzającego wpływu aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy [7, 11, 18–20]. W intensywnych w ostatnich latach badania doświadczalnych i klinicznych wykazano, że hormon ten wywiera działanie prozapalne oraz sprzyja procesom włóknienia w ścianie naczyń i w sercu. Sprawia to, że w pierwotnym hiperaldosteronizmie stwierdza się bardziej wyrażone zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, niż mogłoby to wynikać ze stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego [21–26].

Ważne znaczenie z punktu widzenia praktyki klinicznej ma wyodrębnienie tych chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których uzasadniona jest diagnostyka w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu. Należą do nich osoby z samoistną hipokaliemią, a także pacjenci, u których występuje hipokaliemia w przebiegu leczenia diuretykami. Jak już wspomniano, zalicza się do nich także chorych z nadciśnieniem zaawansowanym bądź opornym na leczenie hipotensyjne.

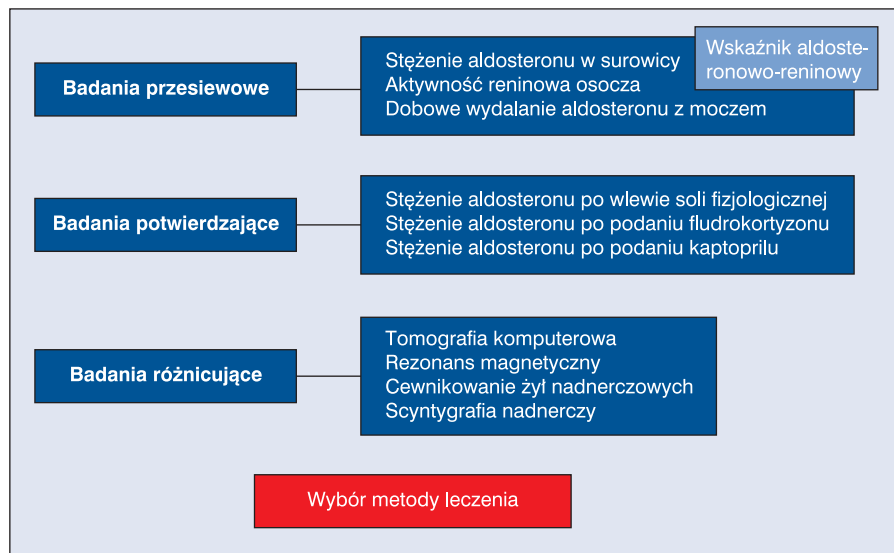
Podejrzenie choroby powinna budzić dysproporcja między nasileniem zmian narządowych a ciężkością nadciśnienia tętniczego. Omawiana populacja chorych obejmuje

osoby w młodym wieku z obciążającym wywiadem rodzinnym pierwotnego hiperaldosteronizmu. Wykryty przypadkowo guz nadnerczy (*incidentaloma*) u osoby z nadciśnieniem tętniczym wymaga wykluczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu.

Warto przytoczyć opinię ekspertów wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) (2007 r.), którzy uważają, że „diagnostyka w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu powinna objąć tylko pacjentów z samoistną hipokaliemią lub rzeczywistie opornym nadciśnieniem tętniczym”.

Wiele uwagi w piśmiennictwie poświęca się ocenie przydatności metod przesiewowych służących wykryciu pierwotnego hiperaldosteronizmu. W opinii Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) (2008 r.) „oznaczenie w warunkach diety normosodowej i normopotasowej stężenia potasu w osoczu i jego wydalania z moczem stanowi łatwo dostępny test przesiewowy, który może być podstawą do rozpoczęcia badań diagnostycznych w kierunku omawianej postaci nadciśnienia”. Trzeba jednak pamiętać, że we wczesnym okresie choroby hipokaliemia występuje w niewielkim odsetku przypadków. W piśmiennictwie donoszono, że hipokaliemia występuje jedynie u 9–37% chorych [27]. Z kolei Rossi i wsp. [15, 24] w badaniu opartym na dużym materiale chorych stwierdzili występowanie hipokaliemii (< 3,5 mmol/l) u 50% chorych z gruczolakiem kory nadnerczy i u 17% pacjentów z przerostem kory nadnerczy.

Szerokie zastosowanie w diagnostyce przesiewowej pierwotnego hi-



Rycina 1. Potwierdzające i różnicujące badania przesiewowe stosowane w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu

peraldosteronizmu znalazło oznaczenie wskaźnika aldosteronowo-reninowego (ryc. 1). To przydatna metoda, ale obarczona występowaniem wyników fałszywie dodatnich. Dlatego właściwa interpretacja wyników wymaga przestrzegania odpowiednich warunków [9, 16, 28, 29]. Uważa się, że zwiększenie wskaźnika aldosteron/renina powyżej 20–30:1 przemawia za pierwotnym hiperaldosteronizmem. Trzeba pamiętać, że na wynik badania mogą wpływać różne czynniki, takie jak: stosowane metody biochemiczne, przyjmowane leki, wiek pacjenta, współistniejące choroby.

Autorzy wytycznych ESH/ESC (2007 r.) wyrazili opinię, że wartość tego wskaźnika jest kontrowersyjna. Przytoczyli obserwacje, zgodnie z którymi wynik fałszywie dodatni może dotyczyć osób w podeszłym wieku bądź pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek. Przywołali też wyniki dużej metaanalizy, w której wykazano dużą zmienność wskaźnika aldosteronowo-reninowego [1, 3, 17].

Zdaniem większości autorów dodatkowym warunkiem uznania

wskaźnika aldosteronowo-reninowego za podwyższony jest stwierdzenie podwyższonego stężenia aldosteronu w osoczu lub zwiększonego wydalania z moczem. Wynika to ze stwierdzonych w nadciśnieniu niskoreninowym wysokich wartości wskaźnika aldosteronowo-reninowego wynikających z niskiej aktywności osocza przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu aldosteronu [1, 3, 17].

Rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu potwierdza brak wpływu czynników zmniejszających stężenie aldosteronu w osoczu lub jego wydalanie z moczem (badania potwierdzające). Do badań tych zalicza się test hamowania 0,9-procentowym roztworem NaCl, test z zastosowaniem fluorokortyzonu oraz test z podaniem kaptoprilu. Badania te omówiono w zaleceniach Grupy Roboczej PTNT i w *Task Force* ekspertów *Endocrine Society* [3, 4].

Zdaniem ekspertów *Endocrine Society* brakuje obecnie wystarczających dowodów pozwalających na dokonanie wyboru jednej z tych metod. Różnią się one czułością i swoistością, co

wpływa na ich wiarygodność. Na wybór metody wpływa również doświadczenie personelu ośrodka i właściwa współpraca z pacjentem. Podkreślono konieczność zachowania dużej ostrożności w stosowaniu testów z dużym obciążeniem zawartością sodu. Dotyczy to pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym bądź objawami niewydolności serca [4].

Ważnym etapem postępowania diagnostycznego jest określenie charakteru i lokalizacji zmian w nadnerczach [30, 31]. Zgodnie z wytycznymi Grupy Roboczej PTNT „tomografia komputerowa jest podstawową metodą służącą temu celowi (czułość badania przekraczająca 90%)”. Wyrażono opinię, że „rezonans magnetyczny cechuje się podobną do tomografii komputerowej czułością i badania izotopowe są coraz częściej wypierane przez tomografię komputerową i rezonans magnetyczny” [3].

Na uwagę zasługuje opinia ekspertów ESH/ESC (2007 r.) stwierdzająca, że „gruczolaki stwierdzone w tomografii komputerowej lub rezonan-

się magnetycznym mogą się jednak okazać guzkami w przeroście kory nadnerczy. Wyniki fałszywie dodatnie są prawdopodobnie stosunkowo częste, ponieważ guzkowy przerost kłębuszkowaty opisywano nawet w przypadku obecności czynnego gruczolaka, a wykazywane gruczolaki w rzeczywistości mogą być nieczynne hormonalnie” [1].

Istnieje zgodna opinia, że w przypadkach trudności w ustaleniu charakteru zmian w nadnerczach metodą o szczególnym znaczeniu jest cewnikowanie żył nadnerczowych (badania różnicujące, ryc. 1). Pozwala ono na oznaczenie stężenia aldosteronu we krwi żyłnej nadnerczowej [32–34]. Stwierdzenie lateralizacji wydzielania aldosteronu umożliwia rozpoznanie gruczolaka kory nadnerczy aktywnego hormonalnie, który może być niewidoczny w tomografii komputerowej. Trzeba pamiętać, że badanie to jest technicznie trudne i związane z rzadkim, ale poważnym ryzykiem powikłań. Dlatego powinno być wykonywane jedynie w ośrodku, którego personel ma duże doświadczenie [3, 4].

Rossi [17] uważa, że badanie to należy przeprowadzać tylko u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem pierwotnego hiperaldosteronizmu, którzy są kandydatami do leczenia operacyjnego. Właściwa interpretacja wyników wymaga skorygowania hipokaliemii.

Mówiąc o trudnościach w ustaleniu rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu, trzeba podkreślić, że lekarz coraz częściej styka się z przypadkami we wczesnym okresie choroby. U tych pacjentów objawy kliniczne są zwykle skąpo wyrażone. Z kolei pełnoobjawowy obraz kliniczny tej postaci nadciśnienia tętniczego

zwykle jest wyrazem zaawansowania zmian metabolicznych wywołanych nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu [17].

Metodą z wyboru w leczeniu gruczolaka kory nadnerczy jest jego operacyjne usunięcie — obecnie najczęściej metodą laparoskopową. To metoda obciążona bardzo niewielkim ryzykiem powikłań. W wytycznych ESH/ESC (2007 r.) podkreślono, że „w opisach zebranych przypadków nie odnotowano zgonów. Obserwowano minimalną liczbę powikłań, natomiast średni czas hospitalizacji wynosił 2,6 dnia” [1].

Po zabiegu obserwuje się ustąpienie istniejących zaburzeń metabolicznych. Normalizację ciśnienia tętniczego uzyskuje się u 30–70% pacjentów, zaś znaczną poprawę kontroli ciśnienia — w 40–50% przypadków [35, 36].

Dotychczasowe badania nie dostarczają przekonujących danych dotyczących możliwości przewidywania skuteczności leczenia operacyjnego. Stwierdzono, że jedynie wiek pacjenta i czas trwania nadciśnienia tętniczego mają znaczenie predykcyjne [37]. Wskazuje to na znaczenie wczesnego wykrycia choroby i wdrożenia właściwej terapii. Brak wpływu leczenia operacyjnego na ciśnienie tętnicze jest najczęściej spowodowany współistnieniem pierwotnego hiperaldosteronizmu z nadciśnieniem pierwotnym. Może za tym przemawiać ustąpienie zaburzeń metabolicznych przy utrzymujących się podwyższonych wartościach ciśnienia tętniczego [38]. W przypadkach idiopatycznego przerostu kory nadnerczy metodą z wyboru jest leczenie farmakologiczne polegające na podawaniu antagonistów aldosteronu — spironolaktonu bądź eplerenonu. W przypadku pierwotnego hiperal-

dosteronizmu poddającego się leczeniu glikokortykosteroidami terapia polega na podawaniu deksametazonu.

PIŚMIENNICTWO

1. Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego — 2007 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; supl. D: D1–D107.
2. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 317–342.
3. Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 155–251.
4. Funder J.W., Carem R.M., Fardella C. i wsp. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrinology society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3266–3281.
5. Prejbisz A., Pęczkowska M., Januszewicz A. i wsp. Diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu — dyskusja wciąż trwa. Część 1. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 4: 205–214.
6. Prejbisz A., Pęczkowska M., Januszewicz A. i wsp. Diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu — dyskusja wciąż trwa. Część 2. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 5: 293–296.
7. Gluszek J. Aldosteron — czynnik ryzyka zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Korzyści wynikające z blokady receptorów aldosteronu. *Terapia* 2006; 181/182: 15–19.
8. Kokot F., Hyla-Klekot Z. Zespół pierwotnego hiperaldosteronizmu — dlaczego rozpoznanie jest trudne. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 79–89.
9. Stefko K. Badania laboratoryjne u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009; 13: 120–130.
10. Kawecka-Jaszcz K., Stolarz-Skrzypek K. Badania laboratoryjne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym — komentarz. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009; 13: 131–132.
11. Januszewicz W., Januszewicz A. Aldosteron — hormon o wielu obliczach. *Post. Nauk Med.* 2009; 22: 750–759.
12. Gordon R.D., Ziesak M.D., Sunny T.J. i wsp. Evidence that primary aldosteronism May not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1993; 20: 296–298.
13. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A. i wsp. High prevalence of primary aldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–896.
14. Kaplan N.M. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J. Hypertens.* 2004; 22: 863–869.
15. Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C. i wsp. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 2293–2300.

16. Kaplan N.M. Nadciśnienie tętnicze — aspekty kliniczne. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
17. Rossi G.P., Pessina A.C., Haegerty A.M. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J. Hypertens.* 2008; 26: 613–621.
18. Rocha R., Funder J.W. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 970: 89–100.
19. Feriřsch N.M., Schiffrin E.L. Aldosterone: a risk factor for vascular disease. *Curr. Hypertens. Rep.* 2003; 5: 59–65.
20. Rossi G.P., Boscaro M., Ronconi M. i wsp. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocr. Metab.* 2005; 16: 104–107.
21. Rossi G.P., Sacchetto A., Pavan E. i wsp. Left ventricular systolic function in primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 1997; 19 (supl. 8): S147–S151.
22. Rossi G.P., Di Bello V., Ganzaroli C. i wsp. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23–27.
23. Milliez P., Giverd X., Plouin P.F. i wsp. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1243–1248.
24. Rossi G.P., Bernini G., Desideri G. i wsp. Renal damage in primary aldosteronism. Results of the PAPY study. *Hypertension* 2006; 48: 232–238.
25. Holaj R., Zelinka T., Wichterle D. i wsp. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1451–1457.
26. Bernini G., Galetta F., Franzoni F. i wsp. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2008; 26: 2399–2405.
27. Mulatero P., Stowaser M., Loh K.C. i wsp. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms in enters from five continents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1045–1050.
28. Schwartz G.T., Turner S.T. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin. Chem.* 2005; 51: 386–394.
29. Calhoun D.A. Management of hyperaldosteronism and hypercortisolism. W: Isso J.L., Sica D.A., Black H.R. (red.). *Hypertension primer*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2008.
30. Feltynowski T., Chodakowska J., Januszewicz W. i wsp. Ocena wartości badań lokalizacyjnych stosowanych w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Pol. Tyg. Lek.* 1989; 54: 710–714.
31. Cieszanowski A. Diagnostyka obrazowa guzów nadnerczy. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007: 583–594.
32. Young W.F., Stanson A.W., Thompson G.T. i wsp. Role for adrenal remous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227–1235.
33. Nwariaku F.E., Miller B.S., Anchar R. i wsp. Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal rein sampling on surgical outcome. *Arch. Surg.* 2006; 141: 497–502.
34. Rossi G.P. New concepts of adrenal rein sampling for aldosterone in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr. Hypertens. Rep.* 2007; 9: 90–97.
35. Sawka A.M., Young W.F., Thompson G.B. i wsp. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 258–261.
36. Lumachi F., Ermani M., Basso S.M. i wsp. Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factor affecting unresolved hypertension and review of the literature. *Ann. Surg.* 2005; 71: 864–869.
37. Obara T., Ito Y., Okamoto T. i wsp. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery* 1992; 112: 987–993.
38. Proye C.A., Mullierz E.A., Carnaille B.M. i wsp. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery* 1998; 124: 1128–1133.