

KONFIRMAČNÍ TESTY V DIAGNOSTICE PRIMÁRNÍHO HYPERALDOSTERONISMU

Autor: Martina Křístková, Tereza Opršalová

Výskyt

Primární hyperaldosteronismus je považován za jednu z nejčastějších, ne-li přímo nejčastější příčinu sekundární hypertenze, neboli zvýšeného krevního tlaku na podkladě známé příčiny. Výskyt tohoto onemocnění v praxi je tedy vyšší, než se předpokládalo v minulých letech. Studie ukazují, že primární hyperaldosteronismus je příčinou hypertenze u 4,3% hypertoniků v primární péči. U pacientů se středně těžkou hypertenzí se vyskytuje u 8%, u těžké hypertenze u 13%, u rezistentní hypertenze dokonce v 17-23%.

Etiologie, patogeneze

Onemocnění vzniká na podkladě nadprodukce *aldosteronu*, hormonu, mezi jehož funkce patří regulace objemu tekutin lidského těla. V případě zvýšené sekrece aldosteronu dochází k retenci sodných iontů a vody vedoucí ke zvýšení extracelulárního objemu, jehož následkem je vznik hypertenze. Nadprodukce aldosteronu je autonomní, nezávislá na ostatních regulačních mechanismech. Aldosteron je tvořen v nadledvinách, zvýšení jeho tvorby je způsobeno jejich postižením. Postižena může být buď jedna, nebo obě nadledviny. Může dojít k oboustrannému zvýšení počtu nadledvinových buněk, *bilaterální adrenální hyperplázii* (v tomto případě se jedná o tzv. idiopatický hyperaldosteronismus). Příčinou postižení pouze jedné nadledviny může být nádor, v tomto případě hovoříme o *adenomu nadledviny* neboli Connově syndromu nebo *unilaterální adrenální hyperplázii*. Častější etiologií je bilaterální adrenální hyperplázie, méně častá je kombinace obou příčin, výjimečně může být primární aldosteronismus podmíněn dědičně (familiární hyperaldosteronismus).

Hlavní příznaky

Hlavním příznakem primárního hyperaldosteronismu je *arteriální hypertenze*, která může být i příznakem jediným. Jedná se většinou o hypertenzi farmakorezistentní, bez odezvy na terapii

léky snižujícími krevní tlak. Dále dochází ke změně hladin draselných a sodných iontů v krvi – u pacientů diagnostikujeme v některých případech hypernatrémii (zvýšení hladiny sodíku) a nebo hypokalémii (snížení množství draslíku). Více než 50 % pacientů má však hladinu draslíku v normě.

Tyto změny vznikají na základě změn ve vylučování výše uvedených iontů způsobených právě působením aldosteronu. Jeho vlivem dochází ke snížení vylučování sodíku a zvýšenému odstraňování draslíku a vodíkových iontů, okyselení moči a alkalizaci vnitřního prostředí těla, metabolické alkalóze.

Vyšetření

Prvním vyšetřením u pacienta s podezřením na primární hyperaldosteronismus je vyšetření screeningové, které spočívá ve stanovení hladiny aldosteronu v krvi, změření plazmatické reninové aktivity (PRA) a vypočítání poměru aldosteron/PRA. Tento poměr se také nazývá ARR – Aldosteron/Renin Ratio. Vyšetření se provádí z odebrané krve pacienta většinou na nezměněné antihypertenzní terapii. Někteří odborníci doporučují vysazení medikace, která může interferovat s výsledky vyšetření, cca 2 až 4 týdny před vyšetřením.

Za pozitivní výsledek screeningového testu je považováno $ARR > 30$. Pozitivní screening ještě nepotvrzuje diagnózu primárního hyperaldosteronismu, pro tu je nutné provést další, tzv. *konfirmační testy*. Existují 4 druhy konfirmačních testů, které se typicky provádějí na vysazené interferující medikaci. U nás se nejčastěji provádí zátěžový test fyziologickým roztokem, který spočívá v infuzním podání 2 l fyziologického roztoku po dobu 4 hodin. Alespoň 1 hodinu by měl pacient před zahájením testu ležet. Před i po ukončení podávání infuze se odebírá krev a měří se hladina aldosteronu a PRA. Sledujeme pokles aldosteronu v krvi, jehož hladina by po ukončení testu neměla přesahovat 50 ng/l. V tom případě test vylučuje primární hyperaldosteronismus. Pokud nedojde k poklesu aldosteronu pod 100 ng/l, je laboratorně potvrzen primární hyperaldosteronismus. Hodnoty v rozmezí 50–100 ng/l jsou v šedé zóně.

Laboratorní potvrzení primárního aldosteronismu není posledním krokem ke stanovení diagnózy. Je nutné diagnózu potvrdit a určit, zda je přítomna jednostranná nadprodukce při postižení nadledviny nádorem nebo unilaterální hyperplazií, nebo o oboustranné postižení

nadledvin, bilaterální adrenální hyperplázii (viz výše). Rozlišení podtypů primárního hyperaldosteronismu je důležité proto, že jejich léčba je zcela odlišná. Z toho důvodu následuje vyšetření zobrazovacími metodami - výpočetní tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MR), kterými se snažíme zobrazit případný adenom nadledviny. Některé adenomy však mohou být velmi malé, zobrazovacími metodami neprokazatelné. Proto u pacientů, kteří souhlasí s operačním řešením v případě nalezení adenomu nadledviny následuje specifitější vyšetření – *katetrizace nadledvinných žil*. Při tomto vyšetření zavedeme katétr zvláště do pravé a levé adrenální žíly a provedeme odběr krve, ve které stanovujeme hladinu plazmatického aldosteronu a kortizolu. Katetrizací lze potvrdit jednostrannou nadprodukcí aldosteronu a indikovat pacienta k operační léčbě.

Léčba

Jak bylo zmíněno výše, léčebný postup se odvíjí od podtypu primárního hyperaldosteronismu. V případě potvrzení jednostranné nadprodukce aldosteronu způsobené adenomem nadledviny je indikována jednostranná adrenalectomie. Jedná se o operační zákrok, během kterého je pacientovi odstraněna postižená nadledvina. Touto cestou dojde přibližně u poloviny pacientů k úplnému vyléčení, *restitutio ad integrum*. U zbylé poloviny operace zlepší zdravotní stav pacientů ve smyslu zlepšení kontroly hypertenze s možností redukce antihypertenzní terapie.

Pokud je zjištěna bilaterální adrenální hyperplázie, pacient je léčen konzervativně, medikamentózní terapií, která je založena na podávání blokátoru mineralokortikoidního receptoru, spironolaktonu, v dávce 12,5 – 25 mg denně. Plný léčebný efekt se dostaví za 4 – 6 týdnů. Dávku je možné navýšit podle klinické odpovědi pacienta, maximálně však na 100 mg spironolaktonu za den. Zároveň je vhodné tuto léčbu kombinovat s thiazidovými diuretiky, které mohou zvyšovat účinek spironolaktonu a umožnit tak jeho nižší dávkování. Nižší dávkování spironolaktonu je výhodné obzvláště u mužů, u kterých je nižší denní dávka spojena s nižším výskytem jeho nežádoucích účinků, jako jsou gynekomastie (zvětšení poprsí v důsledku hormonálních změn), poruchy potence a snížení libida. Chceme-li se vyvarovat těchto nežádoucích účinků, můžeme místo spironolaktonu podávat eplerenon, další z blokátorů mineralokortikoidního receptoru. Jeho použití je však pro pacienty problematické z jiného důvodu, a sice proto, že eplerenon není v ČR v této indikaci hrazen pojišťovnami a

pacient je nucen na léčbu tímto preparátem dopláctet přes 1000 Kč měsíčně. Alternativní léčbou u pacientů s intolerancí těchto dvou léčiv je amilorid.

Komplikace

Pokud je léčba primárního hyperaldosteronismu neúspěšná nebo je diagnóza stanovena pozdě, jsou pacienti ohroženi především riziky spojenými s přetrvávající arteriální hypertenzí.

Ta je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou na onemocnění kardiovaskulárního systému. Může docházet k jeho remodelaci a fibrotizaci, některé studie poukazují na ztluštění větších elastických tepen na podkladě působení aldosteronu. K zesílení stěny tepen dochází nahromaděním kolagenových vláken a růstových faktorů, k čemuž přispívá právě dlouhodobé působení aldosteronu. V jiné studii byl zjištěn 4x vyšší výskyt cévní mozkové příhody u pacientů s primárním hyperaldosteronismem v porovnání s pacienty s esenciální, endokrinně nepodmíněnou hypertenzí.

Praktické rady pro pacienta

Arteriální hypertenze vzniklá na základě primárního hyperaldosteronismu je častější, než se předpokládalo. Komplikace vycházející z pozdní diagnostiky jsou závažné, je proto nezbytné nechat se včas vyšetřit. Trpí-li pacient farmakorezistentní hypertenzí, zejména ve věku kolem 30-50 let, je vhodné podstoupit screeningové vyšetření, které může odhalit případnou endokrinní etiologii hypertenze. Na závěr je nutné zdůraznit, že léčba primárního hyperaldosteronismu existuje a je velmi úspěšná – v případě jednostranného postižení nadledviny a následné operace přináší léčba i úplné vyléčení.

Seznam použité literatury

Odborné publikace

Václavík J. Obtížně léčitelná hypertenze. Mladá fronta 2015

Internetové zdroje

1. Petrák, O. Primární hyperaldosteronismus – častá a vyléčitelná forma endokrinní hypertenze, *Cor et vasa*, 2011, 53: 444-448
2. MUDr. Řiháček, I.; doc. MUDr. Souček, M.; MUDr. Fráňa, P.; Sekundární hypertenze v ambulantní praxi, *Med. Pro Praxi* 2006, 1: 26-32
3. Štrauch, B.; Zelinka, T.; Hampfl, M.; Bernhardt, R.; Widimsky, J., Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region, *Journal of Human Hypertension*, 2003, 17: 349-352
4. MUDr. Petrák, O., Ph.D.; doc. MUDr. Zelinka, T., CSc.; MUDr. Štrauch, B., Ph.D.; doc. MUDr. Holaj, R., CSc.; MUDr. Rosa, J.; prof. MUDr. Widimský J., Jr., CSc. Endokrinně podmíněná hypertenze v primární péči, *Med. Pro Praxi*, 2009, 6(3): 122-125
5. Štrauch, B.; Petrák, O.; Wichterle, D., Zelinka, T., Holaj, R., Widimský, J., Jr. Increased Arterial Wall Stiffness in Primary Aldosteronism in Comparison With Essential Hypertension, *AJH* 2006, 19: 909-914
6. Milliez, P., MD et al. Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients With Primary Aldosteronism, *JACC* Vol. 45, No. 8, 2005: 1243-8
7. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1889–1916.