

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA PRIMÁRNÍHO HYPERALDOSTERONISMU

Autorky: Martina Křístková, Tereza Opršalová

Školitel: doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

Výskyt

Primární hyperaldosteronismus se dříve považoval za raritní onemocnění. Nyní se ukazuje, že patří mezi nejčastější příčiny sekundární hypertenze, neboli zvýšeného krevního tlaku na podkladě známé příčiny. Studie ukazují, že primární hyperaldosteronismus je příčinou hypertenze u 5-10 % hypertoniků. Podle studie zabývající se výskytem tohoto onemocnění ve střední Evropě je prevalence v České republice 19 %. Toto onemocnění je zřejmě výrazně poddiagnostikováno, tzn., že existují pacienti s vysokým tlakem z důvodu primárního hyperaldosteronismu, ale nikdo v jejich případě o této příčině neví. Onemocnění se častěji vyskytuje u žen.

Etiologie, patogeneze

Onemocnění vzniká na podkladě nadprodukce *aldosteronu* za současné nízké koncentrace *reninu*. Aldosteron reguluje objem tekutin lidského těla. V případě jeho zvýšené sekrece dochází v ledvinách k zadržování 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. 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. Často dochází ke zvýšení vnitřního pH - metabolické alkalóze, ke snížení hladiny draselných iontů - hypokalémie a ke zvýšení sodných iontů - hypernatriemie. 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. Vyšetřujeme koncentrace aldosteronu v krvi (PA) a reninovou aktivitu v krvi (PRA). Alternativně lze použít přímé stanovení reninu. PA je zvýšená a současně je potlačená PRA. Pro diagnózu primárního hyperaldosteronismu je podstatný především poměr aldosteronu a reninu (aldosterone to renin ratio; ARR). Se zvyšujícím se ARR stoupá pravděpodobnost diagnózy PHA. Vyšetření se provádí z odebrané krve pacienta většinou po vysazení nebo úpravě jeho antihypertenzní terapie. Doba vysazení medikace se individuálně liší podle typu léků, které pacient užívá, pohybujeme se však mezi 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 během 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 se jedná o jednostranné postižení nadledviny nádorem, nebo o oboustranné postižení nadledvin, bilaterální adrenální hyperplázii (viz výše). Rozlišení podtypů primárního hyperaldosteronismu je důležité

kvůli odlišné léčbě. 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 nadledviných žil*. Při tomto vyšetření zavedeme katetr zvlášť 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

Léčba primárního hyperaldosteronismu záleží především na jeho příčině. U nemocných s adenomem je zpravidla zvažována jednostranná laparoskopická adrenalectomie - chirurgické odstranění nemocné nadledviny.

V případě bilaterální hyperplazie nebo nemožnosti chirurgického zákroku je PHA řešen pomocí léků. Podávají se blokátory receptoru pro aldosteron, 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. 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 obzvlášť 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 receptoru pro aldosteron. 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 doplácet 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.

Podle některých studií vyvolává vysoká hladina aldosteronu fibrózu srdeční svaloviny a hypertrofii levé komory, což společně vede k diastolické dysfunkci srdce až kongestivnímu srdečnímu selhání. Fibrotizuje rovněž cévní stěna, což společně s retencí vody a sodíku přispívá k rozvoji hypertenze. 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:

Knižní zdroje

1. Václavík, Jan. Obtížně léčitelná hypertenze. Praha: Mladá fronta - Medical Services, 2015. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-3774-7.

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