

Je průkaz adenomu nadledviny u pacientů s primárním hyperaldosteronizmem dostatečný pro indikaci adrenalektomie?

M. Ballon¹, J. Ceral¹, M. Solář¹, A. Krajina², J. Raupach², L. Ungermann²

¹ I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.

² Radiologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.

Souhrn: Úvod: Primární hyperaldosteronismus (PA) je častou formou sekundární arteriální hypertenze. Zatímco v případě bilaterálního postižení nadledvin je indikována farmakoterapie, u pacientů s postižením jedné nadledviny je adrenalektomie efektivní léčbou. Můžeme se setkat s názorem, že u pacientů s potvrzeným PA a počítačovou tomografií (CT) prokázaným adenomem nadledviny ≥ 1 cm můžeme doporučit adrenalektomii bez dalšího vyšetřování. Principiálně odlišným postupem je provedení katetrizace nadledvinových žil (AVS) se separovanými odběry aldosteronu a kortizolu k průkazu unilaterální nadprodukce aldosteronu. Položili jsme si otázku, zda tento postup není u pacientů s jednostranným adenomem ≥ 1 cm nadbytečný. Metodika: Analyzovali jsme data pacientů s prokázaným PA a CT nálezem adenomu nadledviny ≥ 1 cm při normální morfologii druhostranné nadledviny, u kterých byla úspěšně provedena AVS. Výsledky: Z celkového počtu 107 pacientů s prokázaným primárním hyperaldosteronizmem, u kterých byla provedena AVS, bylo do naší práce zahrnuto 30 pacientů s úspěšnou AVS a CT obrazem adenomu nadledviny ≥ 1 cm při normální morfologii druhostranné nadledviny. Unilaterální nadprodukce aldosteronu byla při katetrizaci žil nadledvin prokázána pouze v 17 případech (56,7%). Výsledky AVS u zbývajících 13 pacientů (43,3%) funkčnost adenomu nepotvrdily. Závěr: Naše výsledky podporují nutnost provedení AVS u všech pacientů s primárním hyperaldosteronizmem, u kterých zvažujeme chirurgickou terapii; průkaz adenomu při CT není v této indikaci dostačující.

Klíčová slova: primární hyperaldosteronismus – adenom nadledviny – katetrizace žil nadledvin – počítačová tomografie

Is confirmation of an adrenal adenoma in patients with primary aldosteronism sufficient for indication of adrenalectomy?

Summary: Background: Primary aldosteronism is one of the most common forms of secondary arterial hypertension. Adrenalectomy is effective in patients with proven unilateral hypersecretion of aldosterone whereas pharmacotherapy is indicated in bilateral forms of the disease. We can meet the opinion that in patients with confirmed primary aldosteronism and finding of suprarenal adenoma ≥ 1 cm on computed tomography (CT) scanning, adrenalectomy can be recommended without further investigation. On the other hand we can perform adrenal venous sampling (AVS) to prove unilateral overproduction of aldosterone. Objectives: To evaluate whether AVS is necessary in all patients with unilateral adenoma ≥ 1 cm. Methods: We analyzed data from patients with proven primary aldosteronism, CT finding of adenoma ≥ 1 cm along with normal morphology of contralateral adrenal gland, and successfully performed AVS. Results: Out of 107 patients with proven primary aldosteronism, indicated for AVS, we included 30 patients with CT finding of suprarenal adenoma ≥ 1 cm along with normal morphology of contralateral adrenal gland and successful AVS. Unilateral overproduction of aldosterone was found only in 17 cases (56.7%), the results in remaining 13 patients (43.3%) did not confirm activity of adenoma. Conclusion: Our results support necessity of performing AVS in all patients with primary aldosteronism in whom surgical treatment is considered, CT confirmation of an adenoma is insufficient in this indication.

Key words: primary aldosteronism – adenoma of adrenal gland – adrenal venous sampling – computed tomography

Úvod

Arteriální hypertenze je velmi časté onemocnění s prevalencí 20–50 % u dospělé populace v průmyslově vyspělých zemích [1]. Primární hyperaldosteronismus je jednou z nejčastějších forem sekundární arteriální hypertenze, jehož prevalence se v současné době odhaduje na více než 10 % pacientů s arteriální hypertenzí [2]. Nejedná se o jediné onemocnění, ale o skupinu ně-

kolika chorob, jimž je společná neadekvátně vysoká produkce aldosteronu, která je relativně autonomní a nesuprimovatelná natriem. V minulosti byla diferenciální diagnostika subtypů primárního hyperaldosteronizmu zaměřena na rozlišení bilaterální adrenální hyperplazie a adenomu nadledviny. K tomuto účelu byly používány zobrazovací metody (zejména počítačová tomografie – CT) a funkční testy. V po-

sledních letech se ukazuje, že další chirurgicky léčitelnou klinickou jednotkou je unilaterální hyperplazie nadledviny.

V literatuře se můžeme setkat s názorem, že u pacientů s potvrzeným primárním hyperaldosteronizmem je za dostatečný průkaz lateralizace považován CT nebo MR obraz adenomu nadledviny ≥ 1 cm při normální morfologii kontralaterální nadledviny [3–5] a že u těchto pacientů je indikována

Tab. 1. Subtypy primárního hyperaldosteronizmu.

1. S unilaterální nadprodukcí aldosteronu (vhodné k chirurgickému řešení)
 - a) aldosteron-produkující adenom nadledviny (Connův adenom)
 - b) primární (unilaterální) adrenální hyperplazie
 - c) aldosteron-produkující karcinom nadledviny
2. S bilaterální nadprodukcí aldosteronu (vhodné k farmakoterapii)
 - a) idiopatický hyperaldosteronismus (bilaterální adrenální hyperplazie)
 - b) familiární hyperaldosteronismus typ I (glukokortikoidy léčitelný hyperaldosteronismus)
3. Ostatní formy hyperaldosteronizmu
 - a) familiární hyperaldosteronismus typ II (může se jednat o aldosteron-produkující adenom i o bilaterální adrenální hyperplazii)
 - b) ektopický aldosteron-produkující tumor

adrenalectomie bez dalšího vyšetřování. Dle jiných autorů je katetrizace žil nadledvin (adrenal venous sampling – AVS) indikována pouze u těch pacientů s CT nebo MR obrazem adenomu nadledviny nad 1 cm, kteří jsou starší než 40 let (vzhledem k méně častému výskytu incidentalomů u mladších) [6,7], nebo je k AVS přistoupeno až dle výsledku posturálního testu [8]. Na našem pracovišti považujeme katetrizaci nadledvinových žil se separovanými odběry aldosteronu a kortizolu za jediný spolehlivý průkaz jednostranné nadprodukce aldosteronu, proto před případnou operací provádíme AVS vždy, nezávisle na CT nález. S obdobným přístupem se můžeme setkat i na jiných pracovištích [9–11]. Cílem této práce je zhodnotit, zda takovýto postup není právě u pacientů s jednostranným adenomem ≥ 1 cm nadbytečný.

Metodika

Retrospektivně jsme analyzovali data od pacientů s prokázaným primárním hyperaldosteronizmem, CT nálezem adenomu ≥ 1 cm při normální morfologii druhostranné nadledviny a úspěšnou katetrizací nadledvinových žil, vyšetřovaných v období od května roku 2005 do července roku 2008.

Za průkaz diagnózy primárního hyperaldosteronizmu považujeme pozitivní supresní test s fyziologickým roztokem. Test provádíme po vysazení antihypertenziv, která interferují s osou renin-angiotenzin-aldosteron.

Dva měsíce před plánovaným vyšetřením vysazujeme spironolakton. Dva týdny před supresním testem je pacient v ideálním případě ponechán zcela bez antihypertenzní léčby, častěji však musí být převeden na kombinaci verapamilu s doxazosinem, která neinterferuje s renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem a nezkrusí výsledky vyšetření. Zároveň s touto léčbou je suplementováno kalium a 3 dny před supresními testy je podáváno 6 g NaCl per os denně. Následně provádíme supresní test s 2 litry fyziologického roztoku, který podáváme během 4 hod. Diagnózu považujeme za prokázanou, pokud hladina aldosteronu v séru na konci supresního testu převyšuje 0,1 nmol/l při nízké hodnotě aktivního reninu. Tato hodnota byla stanovena na základě našich předchozích pozorování na zdravých dobrovolnících (nepublikovaná data). Výše popsaný postup při provádění supresního testu byl pacienty dobře tolerován, komplikací byly dyspeptické potíže při užívání kapslí NaCl u části pacientů.

Vyšetření počítačovou tomografií je prováděno 2,5 milimetrovými řezy na přístroji Somatom Emotion 6 Siemens. Vyšetření je prováděno nativně, za prokázaný adenom je považován útvar o průměrné denzitě < 10 Hounsfieldových jednotek.

Všem pacientům s prokázaným primárním hyperaldosteronizmem, u kterých je zvažováno provedení adrenalectomie, je provedena katetrizace žil nadledvin. Vyšetření provádíme za sti-

mulace syntetickým ACTH 0,25 mg nahrazeným v roztoku 5% glukózy. Tuto infuzi podáváme během 90 min, zahajujeme ji 30 min před začátkem katetrizace. Během AVS provádíme separované odběry vzorků krve ke stanovení aldosteronu a kortizolu z obou nadledvinových žil a ze vzorku smíšené žilní krve ze soutoku ilických žil. Za průkaz úspěšného odběru považujeme poměr hladin kortizolu z nadledvinové žíly a ze soutoku ilických žil nad 5,0; průkazem unilaterální nadprodukce aldosteronu je poměr [(aldosteron/kortizol) na postižené straně]/[(aldosteron/kortizol) kontralaterálně] nad 4,0 [12]. Komerčně dostupné kity na principu radioizotopového stanovení jsou používány jak ke stanovení hladiny aldosteronu (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA), tak i kortizolu (Immunotech, Beckman Coulter, Francie).

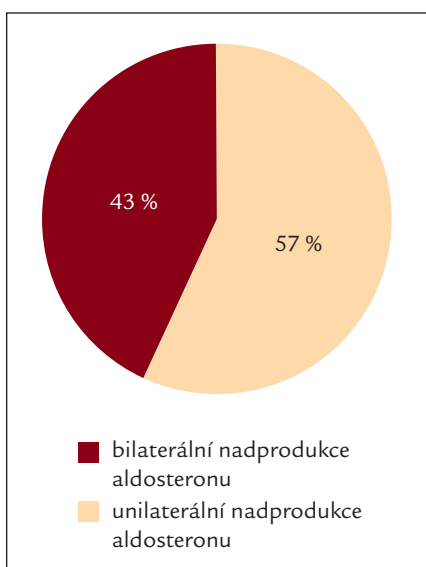
Výsledky

Na našem pracovišti byla v uvedeném období provedena katetrizace nadledvinových žil u 107 pacientů s prokázaným primárním hyperaldosteronizmem, z toho u 99 pacientů (92,5%) úspěšně. Z nich jsme do naší práce zahrnuli 30 pacientů, u kterých byl na CT popsán adenom ≥ 1 cm při normální morfologii druhostranné nadledviny. V souboru bylo přítomno 21 mužů a 9 žen, průměrný věk byl $55,5 \pm 9,3$ let. Unilaterální nadprodukce aldosteronu byla při katetrizaci žil nadledvin prokázána pouze v 17 případech (56,7%), výsledky AVS u zbývajících 13 pacientů (43,3%) funkčnost popisovaného adenomu nepotvrdily. V našem souboru byli 2 pacienti mladší než 40 let (32 a 38 let), pouze u jednoho z nich byla přítomna jednostranná nadprodukce aldosteronu.

Při AVS byla zaznamenána jedna komplikace, a to hematom nadledviny regredující při konzervativním postupu.

Diskuze

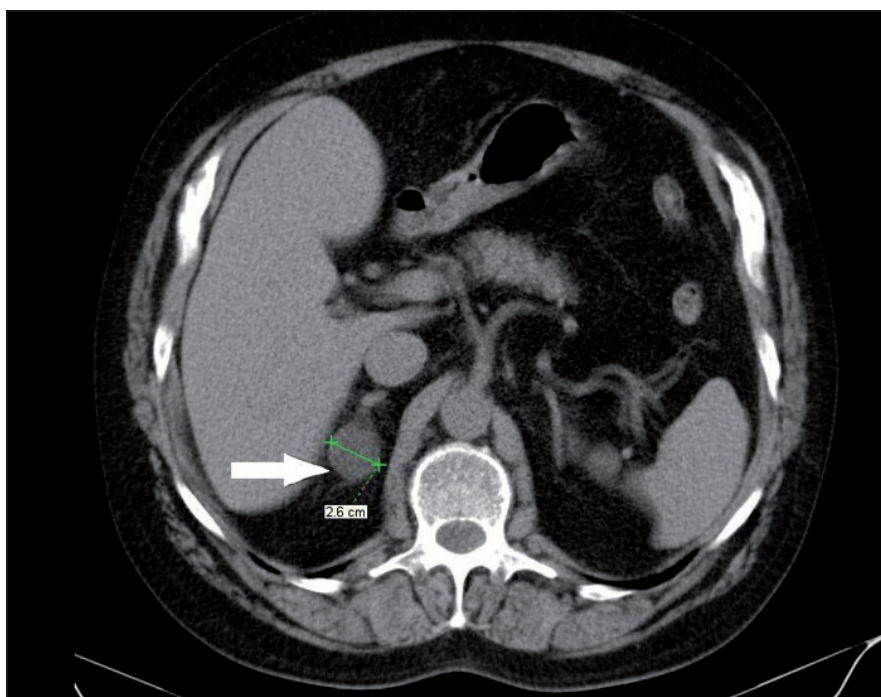
Primární hyperaldosteronismus je častou formou sekundární arteriální



Graf 1. Podíl unilaterální a bilaterální nadprodukce aldosteronu u pacientů s adenomem ≥ 1 cm na CT nadledvin.

hypertenze. Jediným spolehlivým příznakem je přítomnost arteriální hypertenze, často rezistentní na léčbu. Hypokalemie se vyskytuje pouze u menšiny pacientů [13,14]. Diagnostika primárního hyperaldosteronizmu sestává z několika kroků, od screeningových testů využívajících poměr aldosteronu/plazmatická reninová aktivita (nebo aktivní renin) až po testy konfirmační, spočívající nejčastěji ve stanovení reakce sekrece aldosteronu na expanzi intravaskulárního volumu. V našich podmínkách se používá supresní test s fyziologickým roztokem. U každého pacienta s prokázaným primárním hyperaldosteronizmem, u kterého je zvažována chirurgická terapie, musí být provedena diferenciální diagnostika jednotlivých subtypů tohoto onemocnění. Zcela zásadní je odlišit unilaterální a bilaterální nadprodukcí aldosteronu, neboť u pacientů s jednostrannou formou onemocnění zvažujeme provedení laparoskopické adrenalektomie.

CT nadledvin, které u pacientů s primárním hyperaldosteronizmem provádíme, může zobrazit buď normální nález, anebo širokou škálu patologií od ztlustění raménka nadledviny přes hyperplazii až po adenom. Zobrazovací metody však mají řadu limitací:



Obr. 1. Adenom nadledviny na CT u pacienta bez průkazu unilaterální nadprodukce aldosteronu při AVS (adenom označen šipkou).

kritéria hyperplazie nejsou spolehlivá; drobné adenomy nemusí být na CT zobrazeny, naopak oblasti hyperplazie se mohou jevit jako mikroadenomy; CT samozřejmě nerozliší adenom produkující aldosteron a adenom afunkční. Na základě našich výsledků je indikace adrenalektomie u pacientů s primárním hyperaldosteronizmem pouze na základě CT kritérií nespolehlivá a může vést k řadě operací u pacientů s bilaterální nadprodukcí aldosteronu, u nichž nelze příznivý efekt očekávat.

Touto problematikou se před námi zabývala řada autorů. Jednotlivé práce jsou však bohužel navzájem obtížně porovnatelné, vzhledem k odlišným diagnostickým kritériím primárního hyperaldosteronizmu i k rozdílné metodice provedení vlastní katetrizace. Převážná většina prací ukazuje, že bez AVS by bylo operováno významné procento pacientů, u nichž je klinický efekt adrenalektomie nepravděpodobný [6,9,10,11,15]. Největší práce, ve které byla použita identická kritéria pro úspěšnou katetrizaci i pro průkaz jednostranné nadprodukce aldosteronu, byla publikována z Mayo kliniky [6]. Dle této práce by přístup založený

pouze na CT vedl k neindikované operaci u 25% pacientů. Vysvětlení rozdílu v procentuálním zastoupení neindikované operace mezi touto a naší prací je patrně ve složení studované populace, kritéria pro diagnostiku primárního hyperaldosteronizmu se od našich odlišují. Velmi podobný výsledek, jako je námi dosažený, pochází od autorů z univerzity v Dallasu [15]. Publikace preferující postup založený primárně na morfologickém zobrazení se objevují i v poslední době [4,5]. Pocházejí však z pracovišť, která katetrizují pouze několik jedinců za rok a jejichž metodika je problematická.

Vzhledem k věkovému složení našich pacientů nemůžeme naše výsledky automaticky přenést i na mladé pacienty (pod 40 let). Na druhou stranu, vzhledem k velmi nízkému výskytu komplikací AVS preferujeme provedení katetrizace i u těchto pacientů.

CT přesto zůstává vyšetřením, které by mělo být provedeno v rámci diferenciální diagnostiky patologií nadledvin [2]. Obecně platí pravidlo, že čím větší je expanze nadledviny, tím vyšší je pravděpodobnost maligního chování [16].

Vzhledem k nedostatečné výpovědní hodnotě zobrazovacích metod je nutné další vyšetření pacientů k určení místa nadprodukce aldosteronu. K tomuto účelu se užívala řada testů [2] – test sledující změnu plazmatické koncentrace aldosteronu po zaujetí vzpřímené polohy těla, scintigrafie nadledvin s jodocholesterolem nebo odběry plazmatických hladin buď hybridních steroidů 18-oxykortizolu a 18-hydroxykortizolu, anebo prekursoru aldosteronu 18-hydroxykortikosteronu. Tyto testy sloužily k odlišení aldosteron-produkujícího adenomu nadledviny a bilaterální hyperplazie nadledvin. V této indikaci však dle údajů dostupných v literatuře postrádají potřebnou senzitivitu i specifitu [17–19], nadto selhávají v odlišení unilaterální a bilaterální hyperplazie nadledvin.

Za zlatý standard k odlišení unilaterální a bilaterální nadprodukce aldosteronu se považuje katetrizace nadledvinových žil [2]. Toto vyšetření není nové, v naší republice se užívá již řadu let [20]. I tato metoda však má své limitace vyplývající z obtížnosti jejího technického provedení (náročný výkon vyžadující provedení zkušeným radiologem), z nedostatečné standardizace postupů i komplikované následné interpretace získaných výsledků. Samotný odběr se provádí podle několika různých protokolů, které se liší jak provedením simultánního či sekvenčního odběru vzorků krve, tak užitím a případně způsobem podání syntetického ACTH. Vzhledem k možné pulzní sekreci aldosteronu adenomem [21] bylo použití syntetického ACTH zpočátku motivováno snahou o maximalizaci a stabilizaci sekrece aldosteronu z adenomu [22]. Dalším efektem podání ACTH je maximalizace gradientů hladin kortizolu mezi adrenální žilou a smíšenou žilní krví z v. cava inferior, který je užíván k objektivizaci úspěšného odběru. Naší hlavní motivací aplikace syntetického ACTH při katetrizaci žil nadledvin je minimalizace stresem indukovaného kolísání hladin kortizolu a aldosteronu při sekvenčním

odběru, přispívající k přesnosti vyšetření. Někteří autoři se obávají, že při podávání syntetického ACTH při katetrizaci nadledvinových žil může dojít ke stimulaci sekrece aldosteronu i ze zdravé nadledviny a následně k falešné diagnóze bilaterální nadprodukce aldosteronu [23]. Z našich výsledků vyplývá, že z celkového počtu 99 úspěšných AVS byla lateralizovaná sekrece aldosteronu prokázána ve 35 případech, tj. u 35,4 % pacientů. Prakticky stejné procentuální zastoupení je udáváno australským pracovištěm [24], které má největší publikovanou sérii pacientů katetrizovaných bez ACTH. Toto srovnání nepřímo ukazuje, že falešná diagnóza bilaterální sekrece by při použití našeho přístupu neměla být častějším problémem. I přes všechny výše zmíněné limitace je AVS jedinou metodou, kterou lze přímo změřit a porovnat koncentrace hormonů tvořených nadledvinami, a tak rozlišit bilaterální a unilaterální nadprodukcí aldosteronu.

Závěr

Domníváme se, že naše výsledky jednoznačně podporují nutnost provedení katetrizace nadledvinových žil u všech pacientů s primárním hyperaldosteronizmem, u kterých zvažujeme chirurgickou terapii. Obraz adenomu nad 1 cm na CT při normální morfologii druhostranné nadledviny není dostatečným průkazem unilaterální nadprodukce aldosteronu. Z našich výsledků vyplývá, že u nezanedbatelného procenta pacientů by takto stanovená indikace k adrenalectomii vedla ke zbytečnému operačnímu výkonu.

Podpořeno projektem MSM0021620817 a MZO00179906.

Literatura

1. Widimský J jr, Cífková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2008; 54: 101–118.
2. 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: 3266–3281.

3. Kaplan NM. Primary Aldosteronism. In: Kaplan NM (ed). Kaplan's Clinical Hypertension. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 410–433.

4. Tan YY, Ogilvie JB, Triponez F et al. Selective use of adrenal venous sampling in the lateralization of aldosterone-producing adenomas. World J Surg 2006; 30: 879–885.

5. Zarnegar R, Bloom AI, Lee J et al. Is adrenal venous sampling necessary in all patients with hyperaldosteronism before adrenalectomy? J Vasc Interv Radiol 2008; 19: 66–71.

6. Young WF, Stanson AW, Thompson GB et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery 2004; 136: 1227–1235.

7. Tokárčiková A. Primární aldosteronismus. Vnitř Lék 2007; 53: 1000–1002.

8. Mazza A, Zamboni S, Armigliato M et al. Endocrine arterial hypertension: diagnostic approach in clinical practice. Minerva Endocrinol 2008; 33: 127–146.

9. Harper R, Ferrett CG, McKnight JA et al. Accuracy of CT scanning and adrenal vein sampling in the pre-operative localization of aldosterone-secreting adrenal adenomas. QJM 1999; 92: 643–650.

10. Magill SB, Raff H, Shaker JL et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1066–1071.

11. Mulatero P, Bertello C, Rossato D et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1366–1371.

12. Young WF jr, Stanson AW, Grant CS et al. Primary aldosteronism: Adrenal venous sampling. Surgery 1996; 120: 913–920.

13. Widimský J jr, Zelinka T. Endokrinní hypertenze. In: Widimský J et al (eds). Hypertenze. Praha: Triton 2004: 518–540.

14. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1045–1050.

15. Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R et al. Primary Hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. Arch Surg 2006; 141: 497–503.

16. Widimský J jr. Incidentalomy nadledvin/zvětšení nadledvin: stručný přehled. In: Widimský J jr et al (eds). Arteriální hyper-

tenze – současné klinické trendy. Praha: Triton 2008; 41–46.

17. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 591–605.

18. Gross MD, Shapiro B, Freitas JE. Limited significance of asymmetric adrenal visualization on dexamethasone-suppression scintigraphy. *J Nucl Med* 1985; 26: 43–48.

19. Horký K, Gregorová I, Šilinková-Málková E et al. Diferenciální diagnostika primárního a pseudoprimárního hyperaldosteronismu. *Čas Lék čes* 1976; 115: 200–206.

20. Horký K, Gregorová I, Tomšová Z et al. Význam současného stanovení aldoste-

ronu, 18-hydroxy-11-deoxykortikosteronu a kortizolu v nadledvinových žilách u arteriální hypertenze s potlačeným reninem. *Sborník lékařský* 1977; 79: 1–10.

21. Siragy HM, Vieweg WV, Pincus S et al. Increased disorderliness and amplified basal and pulsatile aldosterone secretion in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 28–33.

22. Doppman JL, Gill JR jr. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 1996; 198: 309–312.

23. Rossi GP, Pitter G, Bernante P et al. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess base-

line and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens* 2008; 26: 989–997.

24. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after non-selective screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 2149–2157.

MUDr. Marek Ballon

www.fnhk.cz

e-mail: ballon@seznam.cz

Doručeno do redakce: 5. 12. 2008

Přijato po recenzi: 26. 1. 2009

www.geriatrickarevue.cz