

Primární hyperaldosteronizmus: častá forma sekundární hypertenze s vyšším kardiovaskulárním rizikem

J. Widimský jr.

Centrum pro hypertenzi III. interní kliniky 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Primární hyperaldosteronizmus (PH) je nejčastější příčina nejen endokrinní, ale i sekundární hypertenze vyvolaná autonomní nadprodukcí mineralokortikoidů (aldosteronu) kůrou nadledvin s vysokými hladinami aldosteronu, potlačeným reninem a arteriální hypertenzí. Nemocní s PH mají ve srovnání s esenciální hypertenzí vyšší riziko subklinického orgánového poškození (např. zvýšení IMT karotid, zvýšení tuhosti velkých tepen, zvýšený výskyt mikroalbuminurie) a zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací, což může být způsobeno těžkou hypertenzí, mnohdy rezistentní na léčbu. Kromě vysokého tlaku se zde může negativně uplatňovat komplexní negativní působení nadbytku aldosteronu/aktivece mineralokortikoidních receptorů v nejrůznějších tkáních. Časná specifická terapie PH může vést k částečné regresi známek subklinického orgánového poškození a ke snížení KV rizika. Díky vysoké prevalenci PH v populaci hypertoniků je tak nezbytná časná diagnostika tohoto onemocnění s přesným odlišením jednotlivých forem a brzkým zahájením specifické terapie (konzervativní vs chirurgická).

Klíčová slova: primární hyperaldosteronizmus – hypertenze – kardiovaskulární riziko

Primary hyperaldosteronism: common cause of secondary hypertension with higher cardiovascular risk

Summary: Primary hyperaldosteronism (PH) is common cause of secondary hypertension with autonomous aldosterone overproduction by adrenal cortex with high plasma aldosterone, suppressed renin and high blood pressure. Patients with PH have compared to essential hypertension (EH) more frequent subclinical organ damage and higher cardiovascular risk (CV). Higher carotid IMT, arterial stiffness and microalbuminuria was found in PH. Early specific therapy of PH may lead to the regression of target organ damage and decrease of CV risk. Early diagnostic and therapeutic measures are very important due to high prevalence of PH.

Key words: primary hyperaldosteronism – hypertension – cardiovascular risk

Úvod

Primární hyperaldosteronizmus (PH) je nejčastější příčina nejen endokrinní, ale i sekundární hypertenze vyvolaná autonomní nadprodukcí mineralokortikoidů (aldosteronu) kůrou nadledvin s vysokými hladinami aldosteronu, potlačeným reninem a arteriální hypertenzí [1–3]. Výskyt v neselektované populaci hypertoniků je 5–10 % [4,5].

Každoročně je v našem centru nově diagnostikováno 70–80 nových případů PH (obr. 1).

Klasifikaci primárního hyperaldosteronizmu ukazují tab. 1.

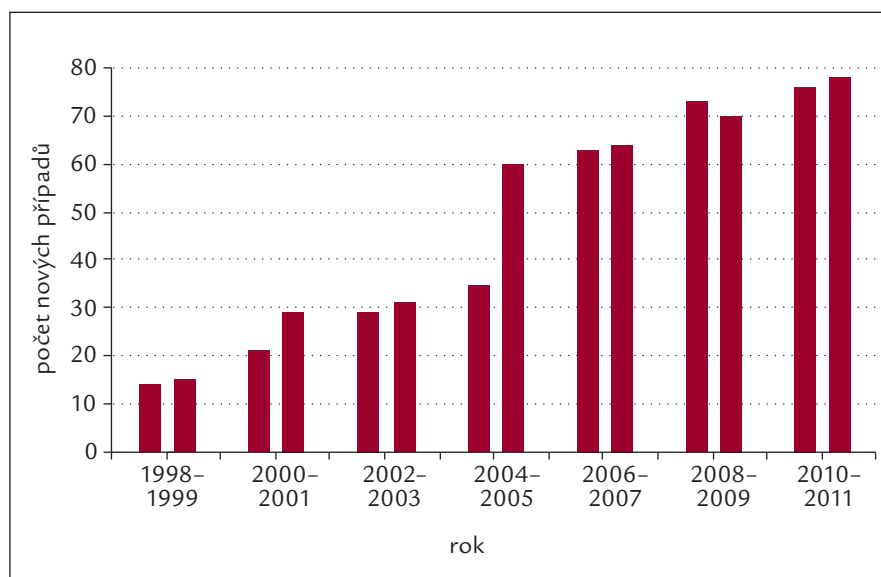
Etiologie, patogeneze

Příčina vzniku onemocnění není známá, u bilaterální adrenální hyperplazie se předpokládá zvýšená citlivost zona glomeruloza na hypotetický faktor stimulující aldosteron [3].

U vzácnější familiární formy – dexametazon supresibilního hyperaldoste-

ronizmu (DSH) – dochází ke splynutí regulační části genu pro 11 β -hydroxylázu s kódující částí genu pro aldosteron-syntázu. Výsledný chimérický gen produkuje velké množství aldo-

steronu, který je však pod kontrolou ACTH. Tato forma hyperaldosteronizmu je dobře ovlivnitelná malými dávkami glukokortikoidů, suprimujícími ACTH.



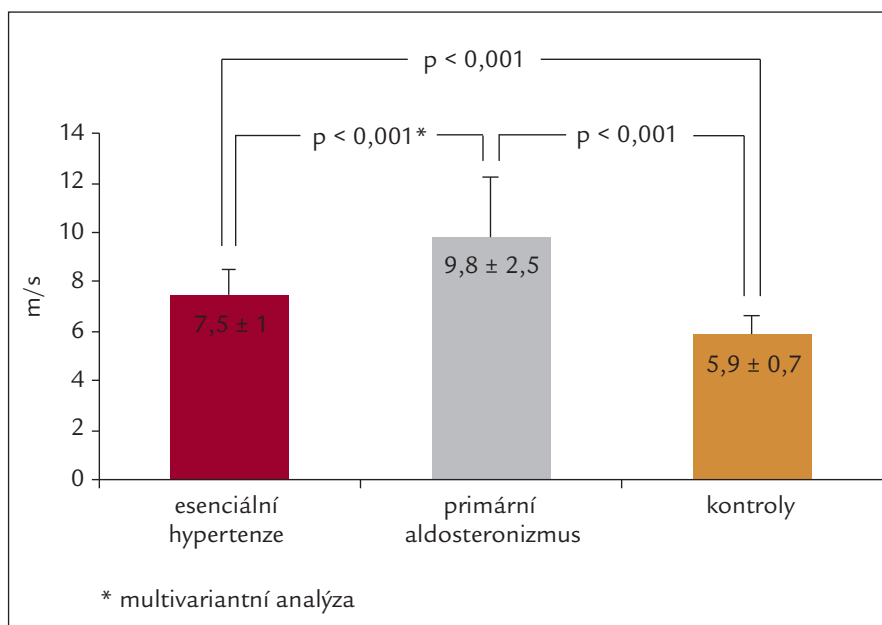
Obr. 1. Nově diagnostikované případy primárního hyperaldosteronizmu – Centrum pro hypertenzi III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

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 – familiární hyperaldosteronismus typu I	velmi vzácný
familiární aldosteronismus II. typu	vzácný
familiární aldosteronismus III. typu	velmi vzácný
karcinom kůry nadledvin	vzácný

Tab. 2. Klinické známky primárního hyperaldosteronizmu.

- arteriální hypertenze (ve 100 % případů) – středně těžká až těžká, mnohdy rezistentní na léčbu
- častější subklinické orgánové poškození, arytmie – supraventrikulární 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)



Obr. 2. Rychlost pulzové vlny jako ukazatel aortální rigidity u primárního aldosteronizmu a esenciální hypertenze [8].

Klinický obraz

Klinický obraz ilustruje tab. 2.

U asi 1/2 nemocných je klinický obraz primárního hyperaldosteronizmu kromě hypertenze velmi chudý, takže se PH u těchto osob může maskovat za esenciální hypertenzi.

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

Primární aldosteronismus a subklinické orgánové poškození

Komplexní působení aldosteronu může vést ke zvýšenému riziku subklinického orgánového poškození a i k vyššímu kardiovaskulárnímu riziku. Mezi potenciální mechanismy vzniku kompli-

kací patří zvýšení krevního tlaku, přítomnost hypokalemie nebo retence sodíku. Stimulace mineralokortikoidních receptorů vede k aktivaci zánětu, stimulaci fibrózy, zvýšenému oxidačnímu stresu a endoteliální dysfunkci. Komplexní růst podporující fibroproliferativní působení aldosteronu vede u PH ve srovnání s esenciální hypertenzí srovnatelného krevního tlaku k významnějším fibrotickým změnám mikrocirkulace s vyšším obsahem celkového kolagenu a kolagenu typu III v cévní stěně [6]. Ultrasonografickým vyšetřením karotických tepen jsme v naší práci prokázali zvýšení intimomediální tloušťky společné karotické tepny u nemocných s PH ve srovnání s esenciální hypertenzí [7]. Jak ukázala

naše další práce, pacienti s PH mají rovněž oproti esenciální hypertenzi zvýšenou rychlost pulzové vlny jako ukazatel aortální rigidity – obr. 2 [8].

Zvýšená tuhost velkých tepen u PH může být způsobena zvýšenou aldosteronem zprostředkovanou lokální aktivací/produkcí kolagenu. V tab. 3 je sumarizovaná hlavní klinická evidence cévního poškození u PH. Podrobný přehled cévního poškození u PH je uveden na jiném místě [9].

Známky subklinického orgánového poškození u PH nejsou omezeny jen na cévní stěnu, ale jsou přítomné i v dalších orgánech/tkáních. Nemocní s PH mají nepřiměřeně zvýšenou hmotnost levé komory srdeční ve srovnání s esenciální hypertenzí [9]. Autoři této italské studie pozorovali i pozitivní korelaci mezi indexem hmotnosti levé komory (LVMi) a poměrem aldosteronu k plazmatické reninové aktivitě či pozitivní korelaci mezi LVMi a koncentracemi aldosteronu [10]. Hypertrofie levé komory srdeční diagnostikovaná pomocí EKG či echokardiografie je rovněž u PA ve srovnání s esenciální hypertenzí častější, jak prokázala rozsáhlá retrospektivní analýza [11]. Přítomnost PA vedla v této studii i k vyššímu riziku fibrilace síní, infarktu myokardu a cévních mozkových příhod [11].

Rozsáhlá multicentrická italská studie PAPY [12] prokázala častější re-

Tab. 3. Klinická evidence cévního poškození u PH.

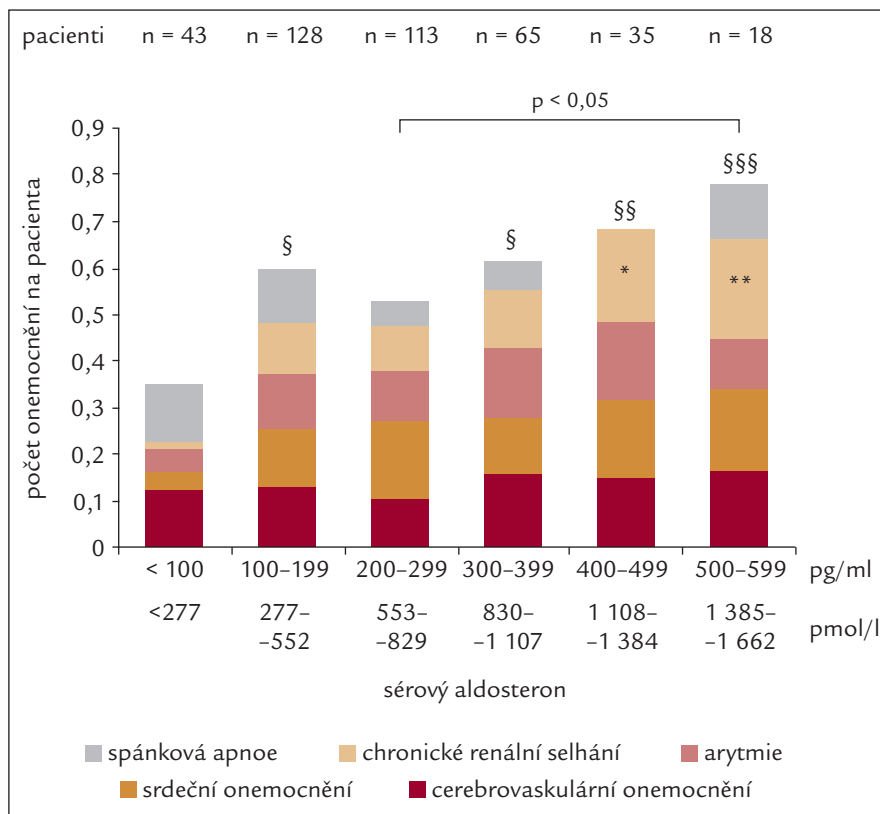
- zvýšení oxidačního stresu
- endoteliální dysfunkce
- zvýšení lokální tvorby kolagenu ve stěně malých rezistenčních tepen
- zvýšený poměr media/lumen u malých rezistenčních tepen
- zvýšení tloušťky intima media ve stěně karotických tepen
- zvýšení tuhosti elastických i muskulárních tepen

nální poškození hodnocené pomocí detekce mikroalbuminurie u PA oproti esenciální hypertenzi [13].

Zdá se, že výskyt orgánových komplikací stoupá u osob s primárním aldosteronismem (PA) se zvyšujícími se hladinami plazmatického aldosteronu, jak prokázala nedávná německá studie [14]. Nemocní s nejvyššími koncentracemi plazmatického aldosteronu měli kromě vyššího rizika KV příhod a arytmií i vyšší riziko výskytu syndromu spánkové apnoe a renálních komplikací [13]. Přítomnost hypokalemie zvyšovala riziko některých kardiovaskulárních komplikací PA (obr. 3).

S ohledem na retrospektivní charakter některých studií může být interpretace výsledků problematická [11,14]. K podobným závěrům o zvýšeném KV riziku u PH dospěla však nedávno i prospektivní italská studie, ve které nemocní s PH měli oproti esenciální hypertenzi významně vyšší riziko infarktů myokardu nebo reverzibilní ischemie myokardu (definované jako přítomnost anginy pectoris či němé ischemie). Podobně zvýšené riziko bylo autory nalezeno u PH i ve vztahu k cévním mozgovým příhodám a arytmiím [15].

V nedávné německé studii analyzující registr pacientů s PH autoři zkoumali celkovou i kardiovaskulární mortalitu 300 nemocných s PH ve srovnání s 600 normotenzními osobami a 600 pacienty s esenciální hypertenzí [16]. Zatímco celková mortalita se nelišila, byly kardiovaskulární příhody častější u osob s PH [16].



Obr. 3. Kardiovaskulární komplikace ve vztahu k hladinám aldosteronu v plazmě (modifikováno podle Born-Frontsberg et al [14]).

PH a metabolický syndrom

Zdá se, že zvýšené hladiny aldosteronu jsou častější u osob s nadváhou/obezitou. Koncentrace aldosteronu jsou zvýšené u obézních osob či nemocných s metabolickým syndromem [17], což může přispívat k vyššímu kardiovaskulárnímu riziku osob s PH. Klinická evidence svědčí pro zvýšenou angiotenzinem II zprostředkovanou stimulaci sekrece aldosteronu tukovou tkání obézních osob [18,19]. Prevalence metabolického syndromu je podle některých studií častější u PH než u esenciální hypertenze [20]. V naší nedávné práci jsme prokázali častější výskyt metabolického syndromu u idiopatického hyperaldosteronismu oproti pacientům s unilaterálním aldosteron produkujícím nádorem [21]. Jednotlivé formy PH byly v této studii identifikovány na základě separovaných odběrů aldosteronu a kortizolu ze suprarenálních žil.

Závěry

Nemocní s PH mají ve srovnání s esenciální hypertenzí vyšší riziko subklinic-

kého orgánového poškození a zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací, což může být způsobeno těžkou hypertenzí, mnohdy rezistentní na léčbu. Kromě vysokého tlaku se zde může negativně uplatňovat komplexní negativní působení nadbytku aldosteronu/aktivace mineralokortikoidních receptorů v nejrůznějších tkáních. Zdá se, že časná specifická terapie PH může vést k částečné regresi některých známek subklinického orgánového poškození a ke snížení KV rizika. Díky vysoké prevalenci PH v populaci hypertenzí je tak nezbytná časná diagnostika tohoto onemocnění s přesným odlišením jednotlivých forem a brzkým zahájením specifické terapie.

Literatura

1. Conn JW. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrom. J Lab Clin Med 1955; 43: 317.
2. Litvinski M. Nadciśnienie tetricze wywołane guzami korowo-nad-nerczowymi. Pol Tyg Lek 1953; 8: 204–208.
3. Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine So-

ciety Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3266–3281.

4. Štrauch B, Zelinka T, Widimský J jr. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in middle Europe region. J Human Hypertens 2003; 17: 349–352.

5. Widimský J jr. Primární hyperaldosteronismus: epidemie anebo jen častá příčina sekundární hypertenze? Cor Vasa 2008; 50: 366–367.

6. Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L et al. Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2638–2642.

7. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D et al. Increased intima-media thickness of the common artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1451–1457.

8. Štrauch B, Petrák O, Wichterle D et al. Increased Arterial Wall Stiffness in Primary Aldosteronism in Comparison with Essential Hypertension. Am J Hypertens 2006; 19: 909–914.

9. Widimský J jr., Strauch B, Petrák O et al. Vascular Disturbances in Primary Aldosteronism: Clinical Evidence. Kidney Blood Pressure Res 2012; 35: 529–533.

10. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with

primary aldosteronism. Hypertension 2008; 52: 529–534.

11. Milliez P et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Col Cardiol 2005; 45: 1243–1248.

12. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. J Am Col Cardiol 2006; 48: 2293–2300.

13. Rossi GP, Bernini G, Desideri G et al. PAPY Study Participants Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. Hypertension 2006; 48: 232–238.

14. Born-Flintberg E, Reincke M, Rump LC et al. Participants of the German Conn's Registry. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1125–1130.

15. Catena C, Colussi G, Nadalini E et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. Arch Intern Med 2008; 168: 80–85.

16. Reincke M, Fischer E, Gerum S et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. Hypertension 2012; 60: 618–624.

17. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and Metabolic Syndrome: Is Increased Aldosterone in Metabolic Syndrome Patients an Additional Risk Factor? Hypertension 2008; 51: 1252–1258.

18. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. Ann Intern Med 2009; 150: 776–783.

19. Fallo F, Veglio F, Bertello C et al. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 454–459.

20. Fallo F, Federspil G, Veglio F et al. The metabolic syndrome in primary aldosteronism. Curr Hypertens Rep 2007; 9: 106–111.

21. Šomlóová Z, Widimský J jr., Rosa J et al. The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. J Hum Hypertens 2010; 24: 625–630.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

www.vfn.cz

e-mail: Jiri.Widimsky@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 14. 4. 2013