

Primary hyperaldosteronism – an often underestimated reason for arterial hypertension

Primárny hyperaldosteronizmus – často podceňovaná príčina artériovej hypertenzie

Lazúrová I

1. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice, Slovenská republika

Lazurova I. **Primary hyperaldosteronism – an often underestimated reason for arterial hypertension.** Cardiology Lett. 2022;31(5–6):298–302

Abstract. Primary hyperaldosteronism (PH), i.e. Conn syndrome, is considered the most common cause of endocrine hypertension with the prevalence of 5-10% in the general population of hypertensive subjects and 20-30% in patients with resistant and severe hypertension. Therefore its systematic screening among hypertonics is very important. Screening of PH should be a part of differential diagnosis in selected groups of hypertonics, especially those with resistant or severe diastolic hypertension. Because long term aldosterone overproduction may cause severe organ complications such as cardiovascular and cerebrovascular events and renal impairment, it is necessary to recognize and to treat this syndrome very early. This review is focused on clinical management of patients with PH based on current guidelines. Tab. 2, Ref. 19, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: primary hyperaldosteronism – aldosterone-renin ratio – screening – diagnosis – treatment

Lazúrová I. **Primárny hyperaldosteronizmus – často podceňovaná príčina artériovej hypertenzie.** Cardiology Lett. 2022;31(5–6):298–302

Abstrakt. Primárny hyperaldosteronizmus (PH), respektíve Connov syndróm, je najčastejšou príčinou endokrinnnej hypertenzie s prevalenciou medzi 5 – 10 % v populácii hypertonikov a až 20 – 30 % u hypertonikov s rezistentnou a závažnou hypertenziou. Jeho skrining by mal byť súčasťou diferenciálnej diagnostiky u vybraných skupín hypertonikov, najmä u tých, ktorí majú rezistentnú alebo závažnú diastolickú hypertenziu. Keďže dlhodobá nadprodukcia aldosterónu vedie k závažným orgánovým komplikáciám, najmä kardiovaskulárnym, cerebrovaskulárnym a renálnym, je potrebné tento syndróm včas diagnostikovať a čo najskôr začať cieľenú liečbu. Tento prehľad je zameraný na klinické aspekty manažmentu pacientov s PH v súlade s najnovšími odporúčaniami. Tab. 2, Lit. 19, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: primárny hyperaldosteronizmus – skrining – aldosterónovo-renínový pomer – diagnostika – liečba

Artérová hypertenzia predstavuje najvýznamnejší modifikovateľný rizikový faktor kardiovaskulárnych chorôb. Randomizované kontrolované štúdie v priebehu niekoľkých desaťročí potvrdili význam zníženia krvného tlaku (TK) v redukcii rizika kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod, ako aj srdcového zlyhávania (1). Preto je dôležité identifikovať všetky možné príčiny hypertenzie a eliminovať ich podiel na výške krvného tlaku a tým aj komplikáciách.

Primárny hyperaldosteronizmus (PH), respektíve Connov syndróm, je najčastejšou príčinou endokrinnéj a pravdepodobne aj sekundárnej artériovej hypertenzie. Je definovaný ako nadmerná a relatívne autonómna produkcia aldosterónu vzhľadom na aktivitu systému renín-angiotenzín (RAS) a hladinu kálie v sére. Táto produkcia je relatívne insenzitívna na sodíkovú záťaž. Ochorenie je často asociované s hypertenziou, hypokaliémiou, vysokým kardiovaskulárnym rizikom a poškodením obličiek (1, 2).

Základnými patofyziologickými znakmi PH sú supresia bazálneho renínu a neschopnosť jeho zvýšenia podnetmi, ktoré ho pri fyziologických podmienkach stimulujú, ako aj nadmerná a nesuprimovateľná sekrecia aldosterónu (3). Za posledných 10 rokov pribudlo množstvo nových informácií z genetiky PH. Pri väčšine aldosterón produkujúcich adenómov boli popísané somatické mutácie, najmä v géne *KCNJ5* a pribudli aj objavy zárodočných mutácií, a tak v súčasnosti poznáme už päť typov familiárneho PH (1, 4). Taktiež boli objavené nové typy PH, napríklad aldosterone producing cell clusters (APCC), čo je prakticky len histologický nález zhľuku buniek produkujúcich aldosterón (4). Tento objav dokáže vysvetliť skutočnosť, prečo pri potvrdenom PH môže byť CT nález na nadobličkách negatívny.

Prevalencia PH

Napriek tomu, že v mnohých krajinách sa začal realizovať skrining PH u hypertonikov, toto ochorenie je ešte stále málo rozpoznávané a teda aj liečené (5). Príčinou sú komplikované podmienky odberu krvi a náročnosť realizácie diagnostikovania prevažne v podmienkach ambulancií. Podľa niektorých autorov sa diagnostikuje v skutočnosti menej než 1 % ochorení (2). Ak zohľadníme skutočnosť, že neliečený primárny hyperaldosteronizmus má závažné kardiovaskulárne dôsledky (riziko arytmií, náhlych cievnych mozgových príhod, kardiovaskulárnych príhod, srdcového zlyhávania a podobne), ako aj to, že jeho včasná liečba môže týmto komplikáciám zabrániť,

je veľmi dôležité, aby PH bol včas rozpoznaný, správne diagnostikovaný a liečený (6).

Od čias, kedy sa zaviedol aldosterónovo-renínový pomer (ARR) ako skriningový marker PH, prevalencia ochorenia začala výrazne stúpať. V súčasnosti sa odhaduje na 5 – 10 % v ambulantných populáciách hypertonikov, ešte vyššia prevalencia (20 – 30 %) je v súboroch pacientov s refraktérnou hypertenziou (7).

V PATO štúdii publikovanej v roku 2017 bola prevalencia PH u ambulantných hypertonikov 5,9 %, pričom výskyt stúpá v závislosti od stupňa hypertenzie (6). Kým doposiaľ bola sledovaná prevalencia PH len v súboroch pacientov s hypertenziou, autori Baudrand et al. si postavili otázku, či môže byť diagnostikovaný PH aj u normotonikov. U 210 normotonikov s nízkou plazmatickou renínovou aktivitou (PRA) realizovali potvrdzujúce supresívne testy, pričom PH bol potvrdený až u 14 % z nich (8). Ďalším potvrdením skutočnosti, že **hypertenzia nie je sine qua non pre PH** je aj skutočnosť, že familiárny hyperaldosteronizmus bol diagnostikovaný aj u pacientov s normotenziou (5).

Skrining PH

Skrining PH by mal viesť následne buď ku kurabilnej chirurgii, alebo k cielenej antihypertenzívnej liečbe, ktoré by mali mať za následok zlepšenie kontroly krvného tlaku, k redukcii neefektívnej medikácie a zníženiu rizika orgánových komplikácií (9). V **tabuľke 1** sú uvedené skupiny pacientov, u ktorých sa v súčasnosti odporúča realizovať skrining PH. V ostatných rokoch pribudli aj pacienti s obštrukčným spánkovým apnoe, pacienti s 2. stupňom hypertenzie a tiež pacienti s fibriláciou predsieni bez zjavnej dokumentovanej príčiny (1).

V minulosti sa za hlavný skriningový marker považovala hypokaliémia. Zistilo sa však, že len časť pacientov s PH má hypokaliémiu, a preto tento marker sa dnes nepovažuje za dostatočne senzitívny pri vyhľadávaní

Tabuľka 1 Odporúčania pre skrining PH (1, 5)

Rezistentná hypertenzia na tri konvenčné antihypertenzíva
Hypertenzia s hypokaliémiou
Hypertenzia a adrenálny incidentalóm
Hypertenzia a syndróm spánkového apnoe
Hypertenzia a rodinná anamnéza hypertenzie v mladosti alebo cerebrovaskulárna príhoda v mladom veku
Všetci prvostupňoví príbuzní pacienta s PH, ktorí majú hypertenziu
Pacienti s tzv. lone atrial fibrillation
2. stupeň hypertenzie, ak je nedostatočná odpoveď na liečbu

pacientov s PH. Najvýznamnejším a najcitlivejším markerom pre skrining PH je **aldosterónovo-renínový pomer (ARR, aldosterone-renin ratio)** (10).

Súčasnú európsku odporúčania hovoria, že pre jasnú a správnu interpretáciu hodnôt ARR by každé laboratórium malo mať vlastné individuálne cut-off hodnoty pre plazmatický aldosterón a plazmatickú renínovú aktivitu (PRA), prípadne aktívny renín. Vyšetrenie ARR však nemá 100 % senzitivitu a špecificitu a je ovplyvnené viacerými faktormi, ako aj užívaním rôznych liekov. Jeho senzitivita sa uvádza medzi 66 – 100 % a špecificita medzi 61 – 100 % (1, 11, 12). Môže teda priniesť falošne pozitívne aj falošne negatívne výsledky. Najvýznamnejšie lieky, ktoré ovplyvňujú vyšetrenie RAAS, sú uvedené v **tabuľke 2**.

Medzi ďalšie faktory, ktoré môžu ovplyvniť ARR, patria poloha pacienta, príjem NaCl, menštruačný cyklus, hladina kálie v sére, poškodenie obličiek, vek nad 65 rokov a ďalšie (13).

Práve kvôli uvedeným problémom pri skriningu PH sa v súčasnosti v klinickej praxi odporúča **vyšetriť ARR iniciálne bez štandardizácie podmienok a bez vynechania liekov** (5, 14). Podľa niektorých autorov stačí v prvom slede vyšetriť len PRA/renín. Ak je suprimovaný, v tom prípade sa už odporúča prejsť na tzv. potvrdzujúce testy. V prípade, ak výsledok ARR je nepresvedčivý, alebo je PRA/renín v norme, a lekár má jasné podozrenie na PH, je potrebné ARR opakovať, ale už po vynechaní liekov a po štandardizácii podmienok vyšetrenia (14).

Štandardizácia podmienok znamená, že je potrebné korigovať hypokaliémiu, ponechať voľný príjem kuchynskej soli, bez reštrikcie aspoň tri dni pred vyšetrením, vynechať lieky, ktoré výrazne ovplyvnia vyšetrenie ARR, t. j. aspoň štyri týždne vynechať spironolaktón, eplerenón, a estrogény. Dva týždne pred vyšetrením

sa odporúča vynechať ostatné lieky, ktoré ovplyvňujú ARR (**tabuľka 2**). Ak nie je možné kontrolovať krvný tlak po vynechaní týchto liekov, a je nevyhnutná anti-hypertenzívna liečba, odporúča sa podávať verapamil s pomalým uvoľňovaním, hydralazín, prípadne alfa blokátory (1, 14). Hormonálna antikoncepcia môže takisto falošne zvýšiť ARR, preto sa odporúča buď jej vynechanie, alebo prerušenie, prípadne prechod na inú formu kontracepcie. Treba mať na zreteli, že aj samotné podmienky odberu krvi môžu skresliť výsledok ARR, prevažne výsledok PRA.

Za hranicu ARR, nad ktorou je podozrenie na PH vysoké a kedy je potrebné ďalšie vyšetrenie, sa považuje hodnota ARR 300. Táto cut-off hodnota platí, ak sa PRA uvádza v ng/ml/h a aldosterón v pg/ml. Ak sa namiesto PRA stanovuje priamy (aktívny) renín, potom odporúčaná cut-off hodnota je 3,7, ak koncentrácia renínu je uvedená v mU/l (14).

Najvýznamnejším problémom pri interpretácii hodnôt ARR, a teda aj indikácie ďalšieho vyšetřovania (realizácia potvrdzujúcich testov), je nízka hladina PRA (obvykle menej ako 0,3 ng/ml/h). To znamená, že ARR môže byť zvýšený už pri hodnote plazmatického aldosterónu okolo 110 – 120 pg/ml. Z tohto dôvodu niektorí autori ako podmienku ďalších potvrdzujúcich testov odporúčajú okrem ARR vziať do úvahy aj hodnotu aldosterónu nad 15 ng/dl, t. j. 150 pg/ml /l (1, 14).

Potvrdenie diagnózy PH

Pri pozitívnom skriningu PH je potrebné potvrdiť nesupresibilitu nadmernej sekrécie aldosterónu **supresívnymi testami**. Medzi najčastejšie používané a odporúčané testy patrí fludrokortizónový test, perorálny soľný test, soľný infúzny test a captoprilový test. Ich

Tabuľka 2 Vplyv liekov na hodnotu ARR (7, 9)

Faktor	ARR	Falošná pozit/negat
Betablokátory	zvýšenie	FP
Centrálne antihypertenzíva	zvýšenie	FP
Nesteroidové antireumatiká	zvýšenie	FP
Diuretiká	zníženie	FN
ACEI, sartany	zníženie	FN
Kalciové blokátory (dihydropyridíny)	zníženie	FN
Verapamil	bez zmeny	bez zmeny
Alfablokátory	bez zmeny	bez zmeny
SGLT2 inhibítory	zníženie	FP

ARR – aldosterónovo-renínový pomer, ACEI – inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, SGLT2 – sodíkovo-glukózový transportér 2, HT – hypertenzia, FP – falošná pozitivita, FN – falošná negativita

realizácia je popísaná vo viacerých endokrinologických publikáciách (15). V súčasnosti nie je dostatok dôkazov pre superioritu niektorého z týchto testov, v ambulantných podmienkach je najjednoduchšie vykonať captoprilový test. Pri cut-off hodnote plazmatického aldosterónu 110 pg/ml má tento test senzitivitu asi 90 % a špecificitu taktiež 90 %. Solný infúzny test, ktorý sa v klinickej praxi vykonáva najčastejšie, má takisto vysokú senzitivitu (85 %) a špecificitu (92 %) pri cut-off hodnote aldosterónu 80 pg/ml (16, 17).

V prípade, že supresívne testy potvrdili autonómnou a nesupresibilnú sekréciu aldosterónu, je potrebné lokalizovať jeho nadprodukcii. Zobrazovacou metódou prvej línie je CT vyšetrenie nadobličiek, ktoré však má nízku senzitivitu a špecificitu pre diferencovanie podtypov PH. **Preto za zlatý štandard v lokalizačnej diagnostike sa považuje separovaný odber krvi z adrenálnych vén (adrenálny venózný sampling – AVS).** V rukách skúseného rádiológa ide o metódu bezpečnú, málo invazívnu a radiačne nezaťažujúcu. V štúdiu Kempers et al. z roku 2009 boli CT nálezy diskordantné s AVS až u 39 % pacientov. Na základe toho autori vypočítali, že až 14 % adrenalektómií bolo neindikovaných a ďalších 19 % pacientov bolo nesprávne eliminovaných z adrenalektómie (18).

Z ďalších zobrazovacích a lokalizačných metód prichádza do úvahy meranie objemu nadobličiek (left versus right adrenal volume) pri CT vyšetrení, alebo scintigrafické metódy, napríklad ^{11}C -metomidat. Dospelá však scintigrafia nadobličiek pri PH v SR nie je dostupná.

Liečba PH

Pri jednoznačnej diagnóze u mladého pacienta s CT nálezom jedného adenómu alebo pri jednoznačnej lateralizácii pri AVS je indikovaná unilaterálna adrenalektómia. Vykonáva sa laparoskopicky, čo výrazne skraca dobu rekonvalescencie v porovnaní s laparotomickými metódami, ktoré sa používali v minulosti. Je potrebné si uvedomiť, že úspešná adrenalektómia nemusí viesť k úplnej normalizácii TK. Regresia hypertenzie závisí od doby trvania hypertenzie a nadprodukcie aldosterónu a čím je táto doba dlhšia, tým pravdepodobnosť normalizácie TK je nižšia (2). V štúdiu Williams et al., ktorá je súhrnom viacerých štúdií z rôznych centier, autori uvádzajú, že kým kompletný biochemický benefit po adrenalektómii sa pozoroval až u 94 % pacientov, kompletný klinický benefit sa zistil iba u 37 % (19). Avšak aj zníženie spotreby antihypertenzív, ako aj eliminácia

negatívnych dôsledkov nadprodukcie aldosterónu sú úspechom v liečbe PH.

V prípade, že adrenalektómia nie je indikovaná, liečbou voľby sú mineralokortikoidné receptorové antagonisy (MRA), a ich prvogeneračný predstaviteľ – spironolaktón. Úvodná dávka sa pohybuje obvykle od 12,5 až po 25 mg p. os, zvyšuje sa až do 100 mg denne. U mužov, vzhľadom na závažnejšie nežiaduce účinky sa snažíme vystačiť s dávkou do 50 mg denne. Eplerenón má podobný efekt u pacientov s PH a menej nežiaducich účinkov, v SR však stále je jeho indikáciou len srdcové zlyhávanie. Pripravujú sa MRA tretej a štvrtej generácie, tzv. nesteroidové, ktoré by mali šetriť aj funkciu tubulov a ne viesť k hyperkaliémii. Sľubným sa ukazuje byť esaxerenón, ktorý je však zatiaľ v štádiu klinického skúšania (2, 20).

Familiárny hyperaldosteronizmus typ 1 je indikáciou na liečbu glukokortikoidmi, obvykle malou dávkou dexametazónu. U pacientov na farmakologickej liečbe alebo u tých, u ktorých adrenalektómia nevedla k úplnej regresii biochemického a klinického nálezu, je potrebné pravidelné sledovanie TK, hladiny kálie v sére, prípadne PRA. Dôležité je sledovanie týchto pacientov aj na prítomnosť orgánových komplikácií a dôsledkov hyperaldosteronizmu (2).

Záver

Na záver možno konštatovať, že PH je častou, avšak pomerne zriedkavo diagnostikovanou príčinou artériovej hypertenzie. Jeho skrining by mal byť súčasťou diferenciálnej diagnostiky u vybraných skupín hypertonikov, najmä u tých, ktorí majú rezistentnú alebo závažnú diastolickú hypertenziu. Keďže dlhodobá nadprodukcía aldosterónu vedie k závažným orgánovým komplikáciám, najmä kardiovaskulárnym, cerebrovaskulárnym a renálnym, je potrebné tento syndróm včas diagnostikovať a čo najskôr začať cieľnú liečbu.

Štúdia bola podporená Ministerstvom zdravotníctva SR, číslo grantu 2019/32-UPJŠ-4.

Literatúra

1. Mulatero P, Monticone S, Deinum J, Amar L, Prejbisz A, Zennaro MC, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. J Hypertens. 2020 Oct;38:1919-1928.

2. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Dec;9:876–892.
3. Funder JW. Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2019 Sep;74:458–466.
4. Omata K, Tomlins SA, Rainey WE. Aldosterone-Producing Cell Clusters in Normal and Pathological States. *Horm Metab Res*. 2017 Dec;49:951–956.
5. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 May;101:1889–1916.
6. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 11;69:1811–1820.
7. Widimský J, Bruthans J, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Šulc P, Linhart A, et al. Primary aldosteronism in a general population sample. The Czech post-MONICA study. *Blood Press*. 2020 Jun;29:191–198.
8. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, Vaidya A. Continuum of Renin-Independent Aldosteronism in Normotension. *Hypertension*. 2017 May;69:950–956.
9. Gurgenci T, Geraghty S, Wolley M, Yang J. Screening for primary aldosteronism: How to adjust existing antihypertensive medications to avoid diagnostic errors. *Aust J Gen Pract*. 2020 Mar;49:127–131.
10. O'Shea PM, Griffin TP, Denieffe S, Fitzgibbon MC. The aldosterone to renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism: Promises and challenges. *Int J Clin Pract*. 2019 Jul;73:e13353. doi: 10.1111/ijcp.13353.
11. Eugenio Rusmann ML, Delfino L, Fierro F, Santoro S, Pérez M, Caruso G, et al. Primary aldosteronism: Aldosterone/renin ratio cut-off points. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019 Jun-Jul;66:361–367.
12. Cyrańska-Chyrek E, Grzymisławska M, Ruchała M. Diagnostic pitfalls of adrenal incidentaloma. *Endokrynol Pol*. 2017;68:360–377.
13. Hundemer GL, Vaidya A. Primary Aldosteronism Diagnosis and Management: A Clinical Approach. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Dec;48(4):681–700.
14. Lazúrová I. Primárny hyperaldosteronizmus. In: Lazúrová I, Payer J. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v endokrinológii. Košice: Viena; 2013:169–177.
15. Stowasser M, Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, Guo Z, McWhinney BC, et al. Comparison of Seated With Recumbent Saline Suppression Testing for the Diagnosis of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103:4113–4124.
16. Song Y, Yang S, He W, Hu J, Cheng Q, Wang Y, et al. Chongqing Primary Aldosteronism Study (CONPASS) Group†. Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism: A Prospective Diagnostic Accuracy Study. *Hypertension*. 2018 Jan;71:118–124.
17. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009 Sep 1;151:329–337.
18. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Sep;5:689–699.
19. Rossi GP. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 3;74:2799–2811.