

UNELE ASPECTE CLINICE ÎN DIAGNOSTICUL HIPERALDOSTERONISMULUI PRIMAR

Liuba POPESCU – dr. şt. med., conf. cercet.,
Alexandru CĂRĂUŞ – dr. hab. şt. med., prof. cercet.,
Diana SASU – dr. şt. med.

IMSP Institutul de Cardiologie
e-mail: liubapopes2@yahoo.com

Rezumat

În articol se abordează unele aspecte fiziopatologice, clinice şi de diagnostic al hiperaldosteronismului primar, care este o cauză a hipertensiunii arteriale secundare şi reprezintă una din formele de HTA endocrine cu o prevalenţă crescută. Luând în consideraţie heterogenitatea fenotipică a hiperaldosteronismului primar sunt necesare investigaţii complexe pentru precizarea formei etiopatogenice şi alegerea tratamentului corect. De o importanţă vădită sunt testele bazale şi dozările hormonale în screening-ul pacienţilor hipertensivi, deoarece hiperaldosteronismul corect tratat duce la vindecarea HTA sau la scăderea necesarului de medicamente hipotensoare.

Cuvinte-cheie: hiperaldosteronism primar, hipertensiune arterială secundară, hipokaliemia, renina plasmatică.

Summary. Some clinical aspects on primary aldosteronism

The article examines pathophysiological, clinical and diagnostic features of primary hyperaldosteronism, which is the main cause of secondary hypertension and represents one of the most common form of endocrine hypertension. Due to the phenotypic heterogeneity of primary hyperaldosteronism, it is necessary to perform complex investigations to determine the etiopathogenetic type and selecting the correct management. It is stressed the importance of basal test as well as hormones levels in the screening of patients with hypertension, because the right treatment of hyperaldosteronism will lead to either correct hypertension or decrease the need of antihypertensive drugs.

Key-words: primary hyperaldosteronism, secondary hypertension, hypokalemia, plasmatic renin.

Резюме. Некоторые клинические аспекты при первичном гиперальдостеронизме

В статье затрагиваются некоторые физиопатологические, клинические и диагностические аспекты первичного гиперальдостеронизма, который является причиной вторичной артериальной гипертензии и представляет собой одну из нередких форм эндокринной артериальной гипертензии. Учитывая фенотипическую гетерогенность первичного гиперальдостеронизма, необходимы комплексные исследования для уточнения этиопатогенетической формы и выбора адекватной тактики лечения. Большое значение имеют исследования базальных тестов и дозировки гормонов в скрининге пациентов страдающих артериальной гипертензией, поскольку правильное лечение первичного гиперальдостеронизма может излечить артериальную гипертензию или уменьшить необходимость в приеме антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, вторичная артериальная гипертензия, гипокалиемия, ренин плазмы.

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) afectează 40% din populația de peste 25 de ani. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății de hipertensiune arterială suferă un miliard de oameni pe glob. La nivel mondial HTA este responsabilă de 62% din decesele cauzate de accidentele vasculare cerebrale și de 49% din cele provocate de cardiopatie ischemică.

În majoritatea cazurilor HTA este primară (esențială sau idiopatică), doar o subgrupă, de aproximativ 15%, are HTA secundară [1]. Mai mult de 50% din copiii care se prezintă cu HTA, au forma secundară [2]. La adulții tineri (<40 de ani) prevalența HTA secundară este de circa 30% [3]. Cele mai frecvente cauze de HTA secundară sunt: sindromul de apnee în somn, HTA reno-vasculară (displazia fibro-musculară sau stenoză de arteră renală), HTA reno-parenchimatoasă, hiperaldosteronismul primar, feocromocitomul, sindromul Cushing și patologiiile tiroidiene [4]. Hiperaldosteronismul primar este una din formele de HTA endocrină cu o prevalență crescută și una din formele curabile de HTA.

Hiperaldosteronismul primar (HAP)

- 1955 – J. W. Conn a descris primul caz de hiperaldosteronism primar;
- 1960 – autorul a stabilit o noua entitate clinică – sindromul Conn – hiperaldosteronismul primar generat de o tumoare suprarenală în baza primelor 10 cazuri operate.

Definiție. Hiperaldosteronismul primar include un grup de perturbări caracterizate prin producție excesivă de aldosteron, independentă de sistemul renină-angiotensină, cel mai frecvent la nivelul zonei glomerulare a cortexului suprarenal.

Prevalență. Clasificare. Etiopatogenie. Cu decenii în urmă diagnosticul de hiperaldosteronism primar

era luat în considerație doar la pacienții cu hiperkaliemie spontană, ceea ce făcea ca frecvența sa să fie de doar 0,5-2% din cauzele de hipertensiune arterială. Utilizarea screeningului (raportul aldosteron plasmatic/activitatea reninei plasmatică – AP/ARP) a adus la o prevalență mult mai mare, de 5-13% din toate hipertensiunile. La pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, prevalența AP este de 20% [5]. Este mai frecvent la femei (raportul femei/bărbați este de 3-5/1) și între 30-50 de ani [6]. La pacienții cu AP crește prevalența sindromului de apnee în somn și terapia medicamentoasă specifică în AP este benefică la această categorie de pacienți [7]. În timpul sarcinii HTA și tabloul clinic se poate ameliora sau agrava. Nivelul circulant crescut al progesterinei exercită efectul antimineralocorticoid prin expresia antialdosteronică la nivelul receptorilor mineralocorticoizi, fapt ce conduce la ameliorarea tabloului clinic [8]. La unele femei gravide cu adenom aldosteron-producătoare studiile clinice au raportat amplificarea expresiei hormonului luteinizat prin receptorul coriogonadotropin și respectiv, a gonadotropinei corionale umane cu creșterea ulterioară a gradului de hiperaldosteronism [9]. La majoritatea pacienților cu AP HTA se manifestă de la forma moderată la severă, mai rar spre evoluție malignă. [10, 11].

Cauzele principale de hiperaldosteronism primar sunt adenomul glomerular și hiperplazia bilaterală.

Adenomul glomerular solitar (APA – aldosterone-producing adenoma) este cea mai frecventă formă – 65% dintre cazuri. În prezent, în centrele care practică screeningul AP/ARP, adenomul Conn reprezintă mai puțin de 1/3 dintre cazuri, mai frecvent fiind situat la nivelul suprarenalei stângi, volum mic (diametrul <3 cm) format dintr-o proliferare de celule glomerulare la care se adaugă, uneori, celule din fasci-

Tabelul 1

Principalele cauze de exces mineralocorticoid asociat cu renina scăzută

Hiperaldosteronism primar:	Adenom glomerular solitar (APA) Hiperplazie idiopatică bilaterală (IHA) Hiperplazie unilaterală adrenală primară Carcinom glomerular Hiperaldosteronism familial (FH) Hiperplazie glucocorticoid supresibilă (FH tip I) FH tip II (APA sau IHA) Sindrom adreno-genital: - deficit de 11 α -hidroxilaza - deficit de 17 β -hidroxilaza
Alte forme de exces mineralocorticoid primar:	Sindrom Cushing Secreție tumorală a altor: - tumori suprarenaliene mineralocorticoizi - tumori ovariene
Activitate mineralocorticoidă crescută:	Deficit de: - congenital 11 β -OH-dehidrogenaza - dobândit (liquoritia, carbenoxolona) Sindrom Liddle

culata, parțial autonomizat, păstrează un ritm circadian de secreție a aldosteronului, dar nu răspunde la angiotensina II.

Hiperplazia bilaterală sau idiopatică (IHA – idiopathic hyperaldosteronism) se întâlnește în 2/3 dintre cazuri. Hiperplazie bilaterală și focală a glomerulei, frecvent asociată cu noduli corticali a căror ultrastructură se apropie de cea a fasciculatei, patogenie neclară – se presupune existența unui factor stimulator circulant (derivat de POMC – proopiomelanocortin sau alt factor hipofizar) sau o hipersensibilizare a zonei glomerulare la concentrații normale de angiotensina II (creșterea receptivității). Această hipersensibilizare a secreției de aldosteron la angiotensina II explică eficiența terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie.

Fiziopatologie. Din punct de vedere fiziopatologic hipersecreția de aldosteron determină creșterea reabsorbției de Na, excreția crescută de potasiu și hidrogen, determinând hipervolemie, hipopotasiemie, alcaloză metabolică care induce HTA și fenomenele musculare bine cunoscute [12].

Efectele negative ale secreției excesive de aldosteron asupra sistemului cardiovascular cuprind: efecte protrombotice, fibroza miocardică, disfuncție endotelială, inflamație și leziuni vasculare, potențarea acțiunii catecolaminelor, retenția de sodiu, pierderea de potasiu și magneziu cu favorizarea aritmiilor ventriculare, efecte hipertensive centrale – mecanisme care favorizează apariția și evoluția bolii cardiovasculare [13].

Creșterea secreției de aldosteron determină, prin intermediul receptorilor mineralocorticoizi de la nivelul tubului contort distal și al porțiunii ascendente a ansei lui Henle, o serie de perturbări metabolice care duc la modificările clinice din hiperaldosteronism primar: 1) Creșterea reabsorbției de sodiu, determinând creșterea conținutului total de sodiu: circulant – creșterea natriemiei fără a depăși 152 mmol/l și intracelular, prin modificarea permeabilității celulare, sodiul intră, iar potasiul iese din celulă, cu creșterea reactivității vasculare la agenții vasoconstrictori; 2) Creșterea reabsorbției de apă, determină creșterea volumului lichidian extracelular și plasmatic, fără edeme; 3) Depleție potasică (spontană în 80-90% indusă prin ingestie crescută de sodiu); 4) Creșterea excreției de magneziu, poate determina crize de tetanie; 5) Depresia sistemului renină-angiotensină, element definitoriu al hiperaldosteronismului primar. Creșterea volumului plasmatic și a concentrației de sodiu inhibă activitatea celulelor juxtaglomerulare, duce la supresia secreției de renină, măsurată prin scăderea activității reninei plasmatice (ARP).

Tabloul clinic. Semnul clinic care atrage atenția este hipertensiunea arterială asociată cu hipokaliemia.

Doar sub ¼ din pacienți cu AP și sub ½ din cei cu adenom aldosteron-producător se prezintă cu hipokaliemie [14]. La o hipokaliemie importantă se adaugă poliuria nocturnă. Trei sindroame clinice sunt caracteristice: 1) Sindromul cardiovascular: HTA cu valori de 200/100 mmHg și peste aceste valori, poate fi o hipotensiune ortostatică fără tahicardie reflexă; electrocardiografic: hipertrofie ventriculară stângă, moderată, subdenivelarea segmentului ST, applatizarea sau inversia undei T, unda U, pot fi tulburări de ritm cardiac – extrasistolii ventriculare, uneori fibrilație ventriculară; 2) Sindromul neuromuscular: astenie musculară de tip miasteniform, preponderent diurnă, ptôza palpebrală, imposibilitatea menținerii poziției capului; accese paretice paroxistice care se instalează brusc, cu revenire spontană, predominant la membrele inferioare; fenomene de hiperexcitabilitate neuromusculară: crampe, spasme musculare; 3) Sindrom reno-urinar: polidipsie, poliurie cu nicturie.

Diagnostic:

Hiperaldosteronismul primar trebuie suspectat la pacienții cu cifre înalte a TA, la cei care asociază un incidentalom suprarenalian sau hipopotasiemie diuretic-indusă.

Ghidul Societății Europene de Endocrinologie [15] propune un algoritm de detecție, diagnostic și tratament al pacienților cu aldosteronism primar (Fig. 1). Diagnosticul paraclinic presupune: 1) deosebirea hiperaldosteronismului primar de altă cauză de hipertensiune; 2) identificarea tipului de hiperaldosteronism.

A. Teste bazale:

I. Ionograma

1. Ionograma sangvină – hipokaliemia este criteriu de selecție a hipertensivilor care trebuie investigați este prezența hipokaliemiei (< 3,5 mmol/l). Dar, 50% dintre subiecții cu hiperplazie și 12% dintre cei cu adenom pot avea valori mai mari. Kaliemia sub 4 mmol/l crește sensibilitatea testului (dar scade specificitatea).

2. Urina – peste 30 mEq/24 ore (element esențial). Raportul Na/K urinar este scăzut.

II. Dozări hormonale:

1. Aldosteronul sangvin: condiții de recoltare – regim normosodat, cu adăugare a 1 g sare/zi cu 3-4 zile înainte de recoltare, întreruperea tratamentului (spironolactona – 3 săptămâni înainte, alte diuretice – 1 săptămână înainte). Minim 6 ore de repaus înaintea recoltării. Valorile crescute confirmă diagnosticul de hiperaldosteronism (primar sau secundar). Valori normale = 3-14 ng/dl.

2. Aldosteronul urinar: măsurarea excreției urinare pe 24 ore a aldosteronului (în aceleași condiții de aport sodat) furnizează informații asupra producției

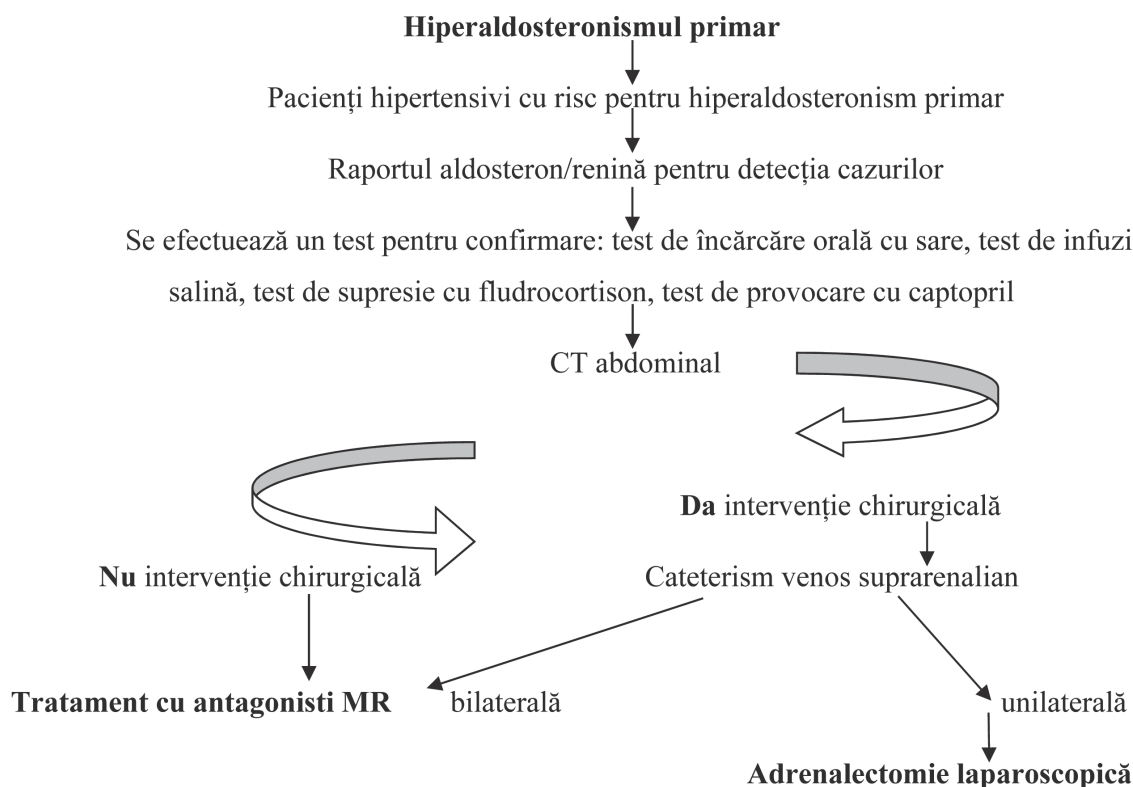


Fig. 1. Algoritm de detecție, diagnostic și tratament al pacienților cu hiperaldosteronism primar

zilnice de aldosteron. Cel mai frecvent se dozează metaboliții aldosteronului: 18-glucuronid sau tetrahidroaldosteron – crescuți în hiperaldosteronism.

3. Activitatea reninei plasmatic (ARP) este scăzută și nu crește după administrarea de diuretice sau dieta hiposodată. ARP normală sau crescută exclude hiperaldosteronismul primar. Valori normale 1-3 ng/ml/h;

4. Raportul aldosteron plasmatic/activitatea reninei plasmatic este cel mai fidel mijloc de screening al AP, dar poate fi dificil de realizat la pacienții cu HTA severă, deoarece presupune oprirea medicației care interferează cu axa renina angiotensină aldosteron: spironolacton, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), sartanii, diureticul de ansa (care pot determina rezultate fals pozitive sau fals negative), medicația disponibilă pentru controlul valorilor tensionale fiind limitată la verapamil, hidralazina și blocante alfa-adrenergice. Aldosteronul plasmatic (AP) și activitatea reninei plasmatic (ARP) sunt determinate în ortostatism, nu necesită condiții speciale de recoltare, se preferă înainte de orice tratament (întrerupere cu 2-6 săptămâni înainte). Valoarea normală a raportului AP/ARP este în jur de 10, în timp ce în hiperaldosteronismul primar depășește 50. Raportul AP/ARP cu valoarea peste 25 este considerată sugestivă pentru hiperaldosteronism primar.

B. *Teste dinamice*: 1) încărcarea salină (test periculos la persoanele cu hipertensiune severă), în mod normal – aldosteronul scade, în adenomul Conn, va-

loarea sa rămâne nemodificată, în hiperplazie există o scădere moderată; 2) testul cu captopril poate fi utilizat la persoanele cu risc: se administrează 25 mg captopril, după 2 ore la persoanele cu hiperplazie aldosteronul scade, în timp ce în adenom valoarea sa nu se modifică; 3) test postural (8 ore de ortostatism) – se determină aldosteronul înainte și după 8 ore de ortostatism; în mod normal și în hiperplazii, valoarea aldosteronului crește, în adenom aldosteronul scade; 4) testul cu spironolactona (100 mg spironolactona × 4/zi 5 săptămâni) – în hiperaldosteronism valoarea kaliemiei și TA se normalizează. Alte teste: cortisol seric, testul de supresie la dexametazona.

Imagistica: tomodensitometria computerizată – vizualizează adenoame cu diametrul > 8 mm, poate diferenția mai bine adenomul de hiperplazie; rezonanța magnetică depistează tumorile mici; scintigrafia cu ¹³¹I-colesterol localizează tumorile în 80% dintre cazuri; cateterizarea venelor suprarenale – dozarea etajată a aldosteronului, în partea lezată valoarea aldosteronului este de 10 ori mai mare decât în sângele periferic.

Tratament:

Obiectivele majore: 1) îndepărtarea sursei excesului de mineralocorticoizi; 2) corectarea perturbărilor electrolitice.

Metode: 1) chirurgical – adenomectomie sau adrenalectomie unilaterală (totală sau subtotală). Pro-

centajul global de normalizare este de 60-70% [16]; 2) medicamentos este recomandat în hiperplazia adrenală bilaterală, adenoame care nu au indicații operatorii, preoperator: *specific* – spironolactona, eplerenona; *nespecific* – economizatori de K, IEC, dexametazona (în hiperaldosteronismul glucocorticoid supresibil), cisplatina (carcenom).

În concluzie – suspiciunea clinică pentru hiperaldosteronism primar sporește în următoarele situații clinice: HTA cu hipokaliemie, HTA rezistentă la tratament; incidentalom suprarenalian și HTA, vârstă tânără. Diagnosticarea în timp util poate rezolva într-o serie de cazuri hipertensiunea arterială sau, cel puțin, indicarea unui tratament farmacologic adecvat.

Bibliografie

- Omura M., Saito J., Yamaguchi K., et al. *Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan*. *Hypertens Res*. 2004, 27(3), p. 193-202.
- Gupta-Malhotra M., Banker A., Shete S., et al. *Essential hypertension vs. secondary hypertension among children*. *Am J Hypertens*. 2015, 28(1), p. 73-80.
- Camelli S., Bobrie G., Postel-Vinay N., et al. *Lb01.11: Prevalence of secondary hypertension in young hypertensive adults*. *J Hypertens*. 2015, 33 (Suppl 1), p. 47.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens*. 2013, 31, p. 1281-35.
- Eide I.K., Torjesen P.A., Drolsum A., et al. *Lowrenin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment*. *J Hypertens*. 2004, 22(11), p. 2217-2226.
- Young W.F., Jr, Klee G.G. *Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988, 17(2), p. 367-395.
- Ono Y., Iwakura Y., Morimoto R., et al. *Os 35-01 the prevalence of sleep apnea syndrome in primary aldosteronism*. *J Hypertens*. 2016, 34(Suppl 1), p. 399.
- Campino C., Trejo P., Carvajal C.A., et al. *Pregnancy normalized familial hyperaldosteronism type I: a novel role for progesterone?* *J Hum Hypertens*. 2015, 29(2), p. 138-139.
- Teo A.E., Garg S., Shaikh L.H., et al. *Pregnancy, primary aldosteronism, and adrenal CTNNB1 mutations*. *N Engl J Med*. 2015, 373(15), p. 1429-1436.
- Gordon R.D., Stowasser M., Klemm S.A., Tunny T.J. *Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension*. Swales J., ed. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publications. 1994, p. 865-892.
- Murphy B.F., Whitworth J.A., Kincaid-Smith P. *Malignant hypertension due to an aldosterone producing adrenal adenoma*. *Clin Exp Hypertens A*. 1985, 7(7), p. 939-950.
- Weber L.T., Sun Y., Wodi L.A., et al. *Toward a broader understanding of aldosterone in congestive heart failure*. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003, 4, p. 155-63.
- Weber K.T. *Aldosteronism revisited: perspectives on less well-recognised actions of aldosterone*. *J Lab Clin Med*. 2003, 142, p. 71-82.
- Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C., et al. *PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients*. *J Am Coll Cardiol*. 2006, 48(11), p. 2293-2300.
- Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. et al. *Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *JCEM*. 2008, 993, p. 3266-3281.
- Stowasser M., Gordon R.D. *Primary aldosteronism—careful investigation is essential and rewarding*. *Mol Cell Endocrinol*. 2004, 217(1-2), p. 33-39.