

# HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR. DIAGNOSTIC, TRATAMENT, EVOLUȚIE

## *Primary hyperaldosteronism. Diagnosis, treatment, evolution*

Șef Lucr. Dr. A. Ghemigian<sup>1,2</sup>, Dr. I. Popescu<sup>1</sup>, Dr. E. Petrova<sup>1</sup>, Dr. N. Dumitru<sup>1</sup>,  
Prof. Dr. C. Dumitrache<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institutul de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Hiperaldosteronismul primar este responsabil de 5-15% din cazurile de HTA secundară, cu o frecvență chiar mai mare la pacienții cu HTA rezistentă la tratament. Cauza este fie un adenom suprarenal hipersecretant de aldosteron (sindromul Conn), fie hiperplazia suprarenală uni- sau bilaterală, difuză, micro- sau macronodulară. Deoarece tratamentul este diferit în cele 2 situații (suprarenalectomie pentru adenom și tratament medicamentos cu antagoniști de aldosteron în hiperplazie), este importantă diferențierea între cele 2 forme etiopatogenice. Investigațiile minime necesare în acest sens sunt: dozarea aldosteronului plasmatic în clino- și ortostatism și tomografia abdominală. Vă prezentăm 4 cazuri de hiperaldosteronism primar internate în Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon” în anul 2013, rezultatele investigațiilor, atitudinea terapeutică și evoluția acestor pacienți. Subliniem importanța ionogramei în screeningul pacienților hipertensivi, indiferent de vârstă, deoarece hiperaldosteronismul primar corect tratat duce la vindecarea HTA sau la scăderea necesarului de medicamente hipotensoare.

**Cuvinte cheie:** hiperaldosteronism primar, hipertensiune arterială secundară, hipopotasemie, adenom suprarenal, hiperplazie suprarenală

### ABSTRACT

Primary hyperaldosteronism is responsible for 5-15% of cases of secondary hypertension with even greater frequency in patients with treatment – resistant hypertension. The source of aldosterone excess is either an adrenal adenoma (Conn's syndrome) or adrenal hyperplasia uni/bilateral, diffuse/micro/macronodular. Because treatment is different in the two situations (adrenalectomy for adenoma and aldosterone antagonist for hyperplasia) is important to differentiate between the two forms. We present 4 cases of primary aldosteronism admitted to the Institute of Endocrinology „C.I. Parhon” in 2013, the results of investigations, therapeutic approach and evolution of these patients. We emphasize the importance of screening for serum potassium levels in hypertensive patients, regardless of age, because primary aldosteronism's proper treatment leads to cure of hypertension or decrease in hypotensive medication requirements.

**Keywords:** primary hyperaldosteronism, secondary hypertension, hypokalemia, adrenal adenoma, adrenal hyperplasia

### INTRODUCERE

Datele recente au arătat că hiperaldosteronismul primar este responsabil de 5-15% din cazurile de HTA secundară, cu o frecvență chiar mai mare la pacienții cu HTA rezistentă la tratament. Prevalența mult mai mare decât se credea în urmă cu 10 ani se datorează screeningului larg la pacienții hipertensivi, precum și perfecționării metodelor de diag-

nostic. Este un sindrom clinic important de recunoscut și tratat corespunzător deoarece:

- HTA se vindecă sau scade necesarul de medicamente hipotensoare;
- dispar efectele toxice fibrogenetice ale aldosteronului asupra țesuturilor: vascular, miocardic, renal;
- dispare riscul aritmiilor ventriculare severe induse prin hipokaliemie.

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. A. Ghemigian, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, Bdul Aviatorilor, nr. 34-36, sector 1, București, cod poștal 011863

E-mail: adinaghemi@yahoo.com

Studiile au demonstrat că incidența evenimentelor cardiovasculare grave (CIC-IMA, AVC/AIT, aritmii susținute) a fost mai mare la pacienții cu hiperaldosteronism decât la cei cu HTA esențială, deoarece expunerea pe termen lung la niveluri crescute de aldosteron accelerează evoluția leziunilor secundare HTA (procesele de remodelare cardiacă și vasculară).

Sursa secreției crescute de aldosteron este în cele mai multe cazuri:

- adenom suprarenal;
- hiperplazie suprarenală bilaterală.

Alte cauze mai rare pot fi:

- hiperplazie unilaterală (în anul 2000 erau raportate în literatură 11 cazuri, din care 80% erau bărbați);
- hiperplazie unilaterală cu un nodul dominant (pentru că au fost găsite împreună, există speculații că hiperplazia unilaterală ar fi un stadiu precursor al adenomului; totuși, acești pacienți tratați medicamentos și urmăriți în timp nu au dezvoltat adenom);
- carcinom suprarenal;
- foarte rar (au fost citate 2 cazuri): adenoame suprarenale multiple, fiecare producând aldosteron în exces;
- hiperaldosteronismul familial tip I și II.

Din punct de vedere al distribuției pe sexe, adenoamele apar mai frecvent la femei, iar hiperplazia afectează în mod egal bărbații și femeile.

Majoritatea pacienților NU au simptome clinice specifice, paraliziiile periodice și sindromul poliuro-polidipsic clasic descrise fiind rare.

Motivele pentru care se suspectează hiperaldosteronismul primar:

- hipokaliemie (în absența tratamentului diuretic, care este cea mai frecventă cauză de K plasmatic scăzut), asociată cu HTA, de cele mai multe ori moderată-severă, rar malignă, dar întotdeauna greu de controlat, rezistentă la tratament;
- pacienți la care controlul TA se obține după adăugarea spironolactonei la schema terapeutică;
- incidentalom suprarenal la un pacient hipertensiv.

Asocierea hipopotasemie – HTA nu e obligatorie. Mai ales în stadiile precece, K plasmatic poate fi normal. Invers, la unii pacienți normotensivi, hipopotasemia se poate datora hiperaldosteronismului.

Având în vedere heterogenitatea fenotipică a hiperaldosteronismului primar sunt necesare investigații complexe pentru precizarea formei etiopatogenice și alegerea tratamentului corect, fiind ne-

cesare diagnosticul hiperaldosteronismului, precum și stabilirea cauzei acestuia.

## DIAGNOSTICUL HIPERALDOSTERONISMULUI

- Ionograma serică (K ↓, Na normal) și urinară (K ↑, Na normal)
- Echilibru acido-bazic (alcaloză metabolică)
- Magneziu plasmatic (↓)
- Explorarea **sistemului renină-angiotensină-aldosteron**:
  - Aldosteron plasmatic și urinar (metabolitul 18-glucuronid) (↑)
  - ARP (activitatea reninică a plasmiei) și nivelul plasmatic al reninei (↓)
  - ARR (aldosteron/renin ratio) – metoda de screening cea mai eficientă, diagnostic sigur dacă: > 20 dacă aldosteronul plasmatic > 15 ng/dl

Cu 2 săptămâni înainte de testele hormonale, din schema terapeutică se scot diureticele, inhibitorii enzimei de conversie, blocanții receptorului angiotensinei II, β-blocantele și se înlocuiesc cu α-blocante și blocante ale canalelor de calciu (care nu influențează SRAA).

Cu 5 zile înainte de testări, se poate face încărcare cu sare (> 200 mEq/zi) sau fludrocortizon (0,4 mg/zi), știut fiind că încărcarea volemică sau cu sare inhibă SRAA.

*O ARP normală nu exclude diagnosticul de hiperaldosteronism primar. Sunt raportate cazuri de boală veche, cu HTA severă, cu nefroangioscleroză care blochează supresia reninei, agravând astfel evoluția HTA. În aceste situații trebuie exclusă existența unei stenoze de arteră renală.*

## DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL HIPERALDOSTERONISMULUI PRIMAR

**TESTUL POSTURAL** (dozarea aldosteronului plasmatic în clinostatism la ora 8.00 și după 4 ore de ortostatism – la ora 12.00)

În majoritatea cazurilor:

- La pacienții cu adenoame, secreția de aldosteron e reglată predominant de ACTH și de aceea manifestă o scădere concordantă cu ritmul circadian al acestuia, cu valoare mai redusă sau nesemnificativ modificată la prânz față de dimineață.
- La pacienții cu hiperplazie, la care secreția e stimulată predominant prin sistemul renină-angiotensină-aldosteron, se constată creșterea

nivelului aldosteronului plasmatic după 4 ore de ortostatism.

Există și excepții:

- adenoame care sunt sensibile la angiotensină II;
- situații în care hiperplazia unilaterală se comportă ca un adenom.

De aceea, acuratețea testului e de **75-85%**.

#### EXPLORAREA IMAGISTICĂ

- CT pune diagnosticul în 58% din cazuri (vede doar 80% din adenoamele cu diametrul de 1cm, iar majoritatea sunt < 2 cm).
- RMN are rezoluție mai bună, punând diagnosticul în 72% din cazuri.

**EXPLORAREA SCINTIGRAFICĂ** (spironolactona trebuie oprită cu 6 săptămâni înainte) se poate face cu:

- <sup>131</sup>Iod-colesterol (necesită supresie adrenală 7 zile cu dexametazonă și blocarea tiroidei 5 zile cu soluție Lugol);
- Selenometil-colesterol (nu necesită blocarea tiroidei).

#### CATETERIZAREA BILATERALĂ A VENELOR SUPRARENALE

Este standardul de aur pentru diferențierea hipersecreției uni- și bilaterale. Nu se recomandă de rutină, ci doar când:

- există discrepanță între imagistică/scintigrafie și testul postural;
- pot exista incidentaloame cu hiperaldosteronism prin hiperplazie bilaterală (adenoamele unilaterale nefuncționale sunt frecvente la bătrâni);
- nu se vizualizează CT (diametru = 1 cm).

Constă în prelevarea de sânge din arterele suprarenale bilateral bazal și la 15 minute după administrarea de ACTH. Se calculează valoarea:

(Aldosteron/cortizol) stânga

(Aldosteron/cortizol) dreapta

care dă cel mai bun rezultat pentru depistarea pacienților cu secreție unilaterală și indicație de tratament chirurgical (adenom sau hiperplazie unilaterală).

Este necesară dozarea cortizolului din 2 motive:

- Pentru a confirma poziția cateterului în vena suprarenală (concentrația cortizolului e dublă față de cea din vena cavă inferioară).
- Concentrațiile de cortizol trebuie să fie comparabile (uneori vena suprarenală dreaptă primește ramuri din circulația hepatică și concentrația cortizolului e mult mai mare)

## TRATAMENTUL

**MEDICAMENTOS**, dacă există:

- hiperplazie bilaterală;
- contraindicații pentru operație/refuzul pacientului;

TA controlată sub tratament cu spironolactonă ± alte hipotensoare, iar adenomul NU crește.

Constă în administrarea de diuretice antiadosteronice în monoterapie sau asociate cu alte hipotensoare, în special inhibitori ai enzimei de conversie și sartani. Cea mai frecvent utilizată este Spironolactona (în hiperplazia bilaterală fiind necesare în medie 125 mg/zi). În caz de reacții adverse (ginecomastia e cea mai frecventă) se înlocuiește cu Eplerenonă:

- antagonist selectiv al receptorului mineralocorticoid;
- tratamentul se începe cu 25 mg/zi, doza maximă 200 mg/zi.

Studiile comparative cu spironolactonă au arătat:

- dozele echivalente: 400 mg spironolactonă = 150 mg eplerenonă;
- prezintă același risc de hiperkaliemie ușoară;
- scad la fel de eficient valoarea TA, în cazul eplerenonei scăderea producându-se chiar mai rapid.

Alte alternative: triamteren, amilorid.

**CHIRURGICAL**, indicat în:

- adenom;
- hiperplazie unilaterală.

Corectează hipokaliemia în 100% din cazuri. Normalizarea de durată a HTA a apărut la 60-80% din pacienții suprarenalectomizați (într-un interval de timp până la 1 an postoperator). Au fost identificați ca factori de risc independenți pentru persistența HTA postoperator:

- vârsta avansată pacientului în momentul operației;
- durata mare de evoluție a HTA;
- TA crescută la externare;
- răspunsul slab sau absent la tratamentul cu spironolactonă.

Explicații posibile:

- bătrânii asociază și HTA esențială;
- HTA veche (> 5 ani) se complică cu modificări vasculare ireversibile;
- bătrânii sunt cei susceptibili a avea HTA veche.

HTA persistentă postoperator este de regulă moderată, ușor de controlat terapeutic și pacienții au un beneficiu major: dispariția efectului toxic cardiovascular al aldosteronului.

Postoperator, poate apărea hiperkaliemie tranzitorie (8 săptămâni) din cauza hipoaldosteronismului, frecvent întâlnit la pacienții cu adenome.

## PREZENTAREA A 4 CAZURI

Pacienții au fost internați în Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon” în anul 2013.

În toate cazurile, pacienții au fost trimiși pentru evaluare endocrinologică în context de HTA rezistentă la tratament și hipokaliemie.

Nici unul dintre pacienți nu avea tablou clinic sugestiv pentru hiperkorticism, iar analizele au confirmat valori normale ACTH, CLU, cortizol bazal și în testul de supresie cu dexametazonă 1 mg. De asemenea, metanefrinele și normetanefrinele plasmatice și urinare au fost în limite normale.

Valoarea crescută a aldosteronului și supresată a reninei plasmatice confirmă diagnosticul de hiperaldosteronism primar – secreție autonomă de aldosteron la nivel suprarenal.

Pacienților cu hiperplazie adrenală bilaterală li s-a adăugat la schema terapeutică Spironolactona în doza de 150 mg/zi. Evoluția lor a fost favorabilă, cu normalizarea K seric și a TA. Ca reacție adversă, pacientul (bărbat) a dezvoltat ginecomastie bilaterală dureroasă. În acest caz, am înlocuit Spironolactona cu Eplerenoma în doză de 150 mg/zi, obți-

nând ameliorarea ginecomastiei în condițiile menținerii în limite normale a kaliemiei și TA.

La pacienții cu adenom s-a practicat suprarenalectomie laparoscopică, iar examenul histopatologic a confirmat structura de adenom derivat din zona fasciculată.

Evoluția post-operatorie a fost diferită. Deși în ambele cazuri valoarea aldosteronului seric și a kaliemiei s-au normalizat pe parcursul a cca 2 săptămâni, în cazul 2 (pacienta mai tânără cu HTA mai recent instalată) TA s-a normalizat, făcând posibilă oprirea oricărui tratament hipotensor la 1 lună post-operator, în timp ce în cazul 4 (pacientă mai vârstnică, cu modificări secundare de angioscleroză) pentru menținerea TA în limite normale a fost necesară menținerea terapiei combinate.

## DISCUȚII

Toate cele 4 cazuri prezentate au în comun asocierea sugestivă pentru diagnostic de HTA rezistentă la tratament și hipopotasemie, dar și lipsa semnelor clinice clasice descrise (paraliziile periodice și sindromul poliuro-polidipsic).

În ceea ce privește metodele de diagnostic, rezultatul testului postural a fost concordant cu aspectul CT.

Caz	Sex	Vârsta (ani)	TA max (mmHg)	TA sub terapie (mmHg)	Tratament	K seric (3,5-5,2) mmol/l)	Patologie asociată
1	M	32	190/115	180/100	Perindopril 5 mg Inapamid Bisoprolol 5 mg	2,4 3,3	-
2	F	47	250/120	170/90	Enalapril 20 mg Metoprolol 100 mg Amlodipina 10 mg	2,3 3,9 4,1	• Sindrom coronarian acut remis
3	F	38	200/100	160/100	Enalapril 20 mg Nebivolol 5 mg	1,94 3,99	• Tiroidită cronică autoimună • DSV minor
4	F	56	210/120	170/100	Irbesartan 300 mg Felodipina 10 mg Carvedilol 25 mg	1,96 2,66	• Nefroangioscleroză-IRC • Angioscleroză retiniană • HVS • Ischemie subepicardică anterioară • Angor pectoris de efort • Dislipidemie mixtă

Caz	Renină clino (1,68-23,94 ng/ml)	Aldosteron seric clino (10-160 pg/ml)	Aldosteron seric orto (40-310 pg/ml)	Interpretare test	CT	Concordanță
1	0,4	233,35	439,13	Hiperplazie	Hiperplazie suprarenală bilaterală	+
2	0,8	335,34	219	Adenom	Nodul suprarenal drept 2,3/2,6 cm	+
3	0,6	489,1	764,98	Hiperplazie	Hiperplazie suprarenală bilaterală	+
4	1,02	1.027	1.252,62	Adenom	Nodul suprarenal stâng 2,75/2,22 cm	+

Adăugarea Spironolactonei la schema terapeutică a controlat potasemia și TA chiar și la pacienții cu adenom suprarenal (preoperator).

Evoluția postoperatorie a fost influențată de vârsta pacientei, vechimea HTA (proporțională cu prezența modificărilor de angioscleroză).

## CONCLUZII

Subliniem importanța ionogramei în screeningul pacienților hipertensivi, indiferent de vârstă, deoarece hiperaldosteronismul primar corect tratat duce la vindecarea HTA sau la scăderea necesarului de medicamente hipotensive.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Dumitrache C.** – Endocrinologie, Editura Medicală, 2002
2. **Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Foster W.D., Wilson J.D.** – William's Textbook of Endocrinology, 2012
3. **Gardner D.G., Shoback D.** – Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8th Edition, 2011
4. **Gallego S, Covarsí A, Luengo J, González P, Suárez MA, Novillo R.** – Our experience in primary hyperaldosteronism. *Nefrologia* 2007; 27(6):704-9
5. **Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S.** – Primary aldosteronism, Katedra Farmakologii, Zakład Farmakologii Klinicznej Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice, Przegl Lek. 2007; 64(1):31-6
6. **Prakash E.S.** – „Aldosterone Escape” or Refractory Hyperaldosteronism?, MBBS, MD, *MedGenMed*. 2005; 7(3):25
7. **Catena C., Colussi G., Nadalini E., Chiuch A., Baroselli S., Lapenna R., Sechi L.A.** – Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 14; 168(1):80-5
8. **Arnold, D.T., MD, Reed J.B., MD, Burt K., MD** – Evaluation and management of the incidental adrenal mass, *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003 January; 16(1): 7-12
9. **Foo R., O'Shaughnessy K.M., Brown M.J.** – Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis, and management, *Postgraduate Medical Journal* 2001;77:639-644
10. **Zarnegar R., Bloom A.I., Lee J., Kerlan R.K. Jr, Wilson M.W., Laberge J.M., Gordon R.L., Kebebew E., Clark O.H., Duh Q.Y.** – Is adrenal venous sampling necessary in all patients with hyperaldosteronism before adrenalectomy? *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Jan; 19(1):66-7
11. **Ramachandran M.S., Reid J.A., Dolan S.J., Farling P.A., Russell C.F.J.** – Laparoscopic adrenalectomy versus open adrenalectomy: results from a retrospective comparative study, *Ulster Medical Journal*. 2006 May; 75(2):126-128
12. **Leung A.M., Sasano H., Nishikwa T., Mcneny D.B., Malabanan A.O.** – Multiple unilateral adrenal adenomas in a patient with primary hyperaldosteronism, *Endocrine Practice* 2008 Jan-Feb; 14(1):76-9
13. **Simon D.R., Palese M.A.** – Noninvasive adrenal imaging in hyperaldosteronism *Curr Urol Rep*. 2008 Jan; 9(1):80-7
14. **Rossi G.P., Pessina A.C., Heagerty A.M.** – Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment, *J Hypertens*. 2008 Apr; 26(4):613-21
15. **Oelkers W., Diederich S., Bähr V.** – Primary Hyperaldosteronism without Suppressed Renin Due to Secondary Hypertensive Kidney Damage, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 85, No. 9 3266-3270, 2000
16. **Walz M.K., Gwosdz R., Levin S.L., Alesina P.F., Suttorp A.C., Metz K.A., Wenger F.A., Petersenn S., Mann K., Schmid K.W.** – Retroperitoneoscopic Adrenalectomy in Conn's Syndrome Caused by Adrenal Adenomas or Nodular Hyperplasia, *World J Surg*. 2008 Mar 15
17. **Weber K.T.** – Aldosteronism revisited: Perspectives on less well-recognized actions of aldosterone, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, Volume 142, Issue 2, August 2003, Pages 71-82
18. **Karagiannis A., Tziomalos K., Papageorgiou A., Kakafika A.I., Pagourelis E.D., Anagnostis P., Athyros V.G., Mikhailidis D.P.** – Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Mar; 9(4):509-15
19. **Ishibashi T., Satoh F., Yamada T., Sato A., Matsuhashi T., Takase K.** – Primary aldosteronism: a pictorial essay. *Abdominal Imaging* Volume 32, Number 4 / August, 2007, pages 504-514
20. **Ofei F., Darko R., Appiah-Kusi J., Aduful H., Baddoo H., Adu-Gyamfi Y., Tettey Y., Gyasi R.K., Aleksenko L., Yeboah E.D., Arc-Hampong E.Q., Yeboah A.A., Ogoe E.** – Surgically Correctable Adrenal-Dependent Hypertension: A Report of Five Cases, *Ghana Med J*. 2007 June; 41(2):82-87