

# HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ ENDOCRINĂ

## *Endocrine secondary hypertension*

A. Ghemigian<sup>1,2</sup>, I. Popescu<sup>1</sup>, E. Petrova<sup>1</sup>, A. Buruiană<sup>1</sup>

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

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

### REZUMAT

În practica medicală curentă ne întâlnim frecvent cu necesitatea de a evalua pacienți cu posibilă hipertensiune arterială secundară. Suspiciunea de hipertensiune arterială endocrină apare atunci când boala debutează brusc la vârstă tânără, la pacienți cu tensiune arterială greu de controlat terapeutic (eventual care aveau anterior un control bun) sau în cazuri cu tensiune arterială labilă. Anamneza atentă și examenul clinic sunt foarte importante pentru a exclude alți factori responsabili de aceste pattern-uri de hipertensiune arterială (anumite medicamente, consumul de alcool, necomplianța la tratament sau la dieta hiposodată, atacuri de panică etc). Feocromocitomul și sindromul Cushing – boli endocrine majore asociate cu hipertensiune arterială secundară – sunt rar întâlnite în practică. În schimb, hiperaldosteronismul primar este din ce în ce mai frecvent identificat, putând trece neobservat din cauza prezentării clinice nespecifice și a faptului că hipokaliemia, clasic descrisă, este de fapt rar întâlnită în practică.

**Cuvinte cheie:** hipertensiune secundară, sindrom Cushing, feocromocitom, hiperaldosteronism, acromegalie, hipertiroidie, hipotiroidie

### ABSTRACT

The need to evaluate patients for secondary hypertension is common in clinical practice. Suspicion of endocrine hypertension occurs when the disease starts suddenly at young age, in cases with loss of blood pressure control in a patient with previously well-controlled blood pressure or labile blood pressure cases. Careful medical history and physical examination are very important to rule out other factors responsible for these patterns of hypertension (certain medications, alcohol, lack of compliance to treatment or dietary salt restriction, panic attacks etc). Pheochromocytoma and Cushing syndrome – the major endocrine diseases associated with secondary hypertension – are rare in clinical practice. Instead, primary hyperaldosteronism is becoming more frequently identified. It can go unnoticed because of nonspecific clinical presentation and of the fact that hypokalaemia, classically described, is actually rare in practice.

**Keywords:** high blood pressure, Cushing Syndrome, pheochromocytoma, hyperaldosteronism, acromegaly, hyperthyroidism, hypothyroidism

### INTRODUCERE

Aproximativ 5% dintre pacienții hipertensivi au hipertensiune secundară, iar mai mult de jumătate dintre aceștia au o etiologie endocrină (1). În timp ce hipertensiunea arterială esențială este considerată la ora actuală o boală incurabilă ce necesită tratament pe toată durata vieții, hipertensiunea secundară de cauză endocrină poate fi reversibilă prin tratament

etiologic, în anumite condiții desigur (legate de vechime, asociere cu hipertensiunea esențială etc).

Hipertensiunea secundară poate coexista cu cea esențială, dar diferă de aceasta prin câteva elemente majore: etiologie, debut brusc, valori mai mari ale tensiunii arteriale, lipsa unui istoric familial de hipertensiune cu pattern similar, lipsa unui criteriu de vârstă (putând apărea la pacienți de orice vârstă). Simptomele specifice ale anumitor boli endocrine

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Adina Ghemigian, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon“, Bd. Aviatorilor nr. 34-36, sector 1, București

E-mail: adinaghemi@yahoo.com

(sindrom Cushing, hipertiroidie) pot ghida diagnosticul (2).

Anamneza atentă și examenul clinic sunt foarte importante pentru a exclude potențiali factori ce pot duce la pattern-uri de hipertensiune arterială sugestivă pentru o cauză secundară: anumite medicamente, consumul de alcool, necomplianța la tratament sau la dieta hiposodată, tulburarea anxioasă cu atacuri de panică.

#### **Boli endocrine asociate cu hipertensiune:**

- feocromocitomul;
- sindromul Cushing;
- hiperaldosteronismul primar;
- hiperplazia adrenală congenitală (deficitul de  $17\alpha$  hidroxilază și  $11\beta$  hidroxilază);
- acromegalia;
- hiper/hipotiroidia;
- hiperparatiroidismul;
- hipertensiunea estrogen-indusă;
- sindromul metabolic.

### **FEOCROMOCITOMUL**

Este o tumoră de origine neuroectodermală localizată în zona medulară a glandelor suprarenale ce produce excesiv catecolamine: adrenalină/epinefrină, noradrenalină/norepinefrină, dopamină. Poate fi benignă sau malignă, uni- sau bilaterală și poate apărea ca și componentă a unor sindroame genetice (neoplazie endocrină multiplă MEN 2A și 2B, boala von Hippel-Lindau). Paraganglioamele sunt feocromocitoame extraadrenale, dezvoltate din țesutul cromafin al ganglionilor simpatici. Catecolaminele acționează prin intermediul receptorilor membranari de tip  $\alpha$  și  $\beta$ , determinând efecte complexe cardiovasculare, dar și asupra musculaturii netede cu orice localizare (bronhii, căi urinare, uter, iris), precum și efecte metabolice.

Mai puțin de 1% dintre pacienții hipertensivi au feocromocitom. Procentul ar putea fi totuși mai mare dat fiind faptul că tumorile sunt frecvent identificate la autopsie (3). Pot apărea la orice vârstă, dar sunt mai frecvent diagnosticate la vârste cuprinse între 40 și 50 de ani.

Recunoașterea precoce și managementul corect al feocromocitoamelor benigne duce de cele mai multe ori la vindecare completă. Este important de știut că aceste tumori pot fi letale, mai ales în caz de intervenție chirurgicală sau proceduri obstetricale (4).

Diagnosticul se bazează pe suspiciune clinică, confirmare biochimică și localizare imagistică a tumorii.

Din punct de vedere clinic, nu există un pattern unic pentru hipertensiunea din feocromocitom: putem întâlni hipertensiune susținută, cu valori mari, rezistentă la tratament, sau pusee cu valori mari pe fond de hipertensiune cronică cu valori medii sau pusee pe fond de tensiune arterială normală. Hipotensiunea ortostatică apare la mai mult de 50% dintre pacienți și de aceea asocierea hiper-hipotensiune ortostatică impune screeningul pentru feocromocitom (5). Vasoconstricția cronică cu reducerea volumului plasmatic și down-regulation-ul receptorilor adrenergici sunt mecanismele responsabile pentru apariția hipotensiunii ortostatice.

În crize, hipertensiunea este însoțită de triada clasică descrisă: cefalee, transpirații profuze, palpitații. Dar se pot asocia numeroase alte elemente clinice precum paloare, greață, durere abdominală, durere coronariană, dispnee, tulburări de vedere, amețeală, tremor, anxietate. Cronic, pacienții pot prezenta tulburări metabolice incluzând semne de hipermetabolism cu scădere ponderală în prezența unui apetit alimentar păstrat și hiperglicemie prin stimularea gluconeogenezei hepatice și creșterea rezistenței periferice la insulină (6).

Simptomele nu depind de volumul tumorii, iar crizele nu se produc după un pattern regulat, factorii declanșatori putând fi: modificări ale poziției, stresul psihic, creșterea presiunii intraabdominale, palparea abdomenului în cursul examenului fizic, exercițiul fizic, micțiunea, ingestia anumitor alimente sau medicamente (4).

Diagnosticul diferențial se poate face cu: atacul migrenos, atacul de panică, hipoglicemia acută, boala coronariană acută, consumul de simpatomimetice, cocaina (7).

În ceea ce privește diagnosticul biochimic, măsurarea metanefrinelor și normetanefrinelor plasmatice și urinare (metaboliți ai catecolaminelor) reprezintă metoda cea mai sensibilă (8). Pot fi măsurate și catecolaminele plasmatice și urinare, dar acestea pot fi în limite normale între crizele hipertensive. Metaboliții însă sunt generați și eliberați în sânge în mod continuu. Diagnosticul se pune cu certitudine în prezența unor valori care depășesc de 2-3 ori limita superioară a normalului. Dozarea acidului vanilmandelic urinar este la ora actuală cu valoare mai mult istorică.

Localizarea tumorii se face prin tomografie sau RMN abdominal superior și inferior pentru a identifica posibile feocromocitoame extraadrenale.

Tratamentul este chirurgical, constând în adrenalectomie. Dacă tumora este benignă, tensiunea revine la normal în aproximativ 1 săptămână. Managementul preoperator constă în repleție volemică

și controlul tensiunii arteriale prin terapie cu:  $\alpha$  blo-cante (fenoxibenzamină, prazosin),  $\alpha$  -  $\beta$  blocante (carvedilol, labetolol), blocante ale canalelor de calciu, nitrați (9). Atragem în mod special atenția asupra faptului că utilizarea izolată a  $\beta$  blocantelor poate induce paroxism tensional din cauza pierderii efectului compensator de vasodilatație indus prin stimularea receptorilor  $\beta$  vasculari. În această situație se manifestă doar efectul  $\alpha$ 1-vasoconstrictor (10). De aceea, când există suspiciunea de feocromocitom, până la confirmarea diagnosticului, nu se inițiază terapie doar  $\beta$  blocantă.

## SINDROMUL CUSHING

Reprezintă tabloul clinic complex care rezultă prin expunere la concentrații cronic crescute de glucocorticoizi. Cea mai frecventă formă este sindromul Cushing exogen/iatrogen, ce se instalează la pacienții care primesc tratament îndelungat cu doze mari de glucocorticoizi de sinteză (6). Sindromul Cushing endogen poate fi clasificat în:

- *ACTH – independent*: secreție autonomă de cortizol la nivelul glandelor suprarenale, leziunea histologică putând fi adenom, carcinom sau hiperplazie nodulară;
- *ACTH – dependent*: adenom hipofizar secretant de ACTH sau ectopic – paraneoplazic în neoplasme bronho-pulmonare sau tumori neuro-endocrine care fabrică ACTH.

Aproximativ 0,1% dintre pacienții hipertensivi au sindrom Cushing, dar hipertensiunea apare la marea majoritate a pacienților diagnosticați cu hiperadrenocorticism. Intervalul de vârstă la care apar cele mai multe cazuri este 25-40 de ani (11).

Glucocorticoizii au efecte multiple: catabolic proteic, hiperglicemiant, lipolitic, imunosupresor, fiind esențiali pentru funcția cardiovasculară normală.

Prezentarea clinică tipică a pacientului cu sindrom Cushing include: obezitate cu dispoziție facio-tronculară, membre subțiri prin redistribuție adipoasă și hipotrofie musculară, facies pletoric „în lună plină”, miopatie proximală, tegumente subțiri cu echimoze la traumatism minim, vergeturi, tulburări psihice – depresie; femeile pot prezenta semne de hiperandrogenism: acnee, hirsutism. Hipertensiunea din sindromul Cushing este cronică, rezistentă la tratament și lipsită de paroxisme caracteristice din feocromocitom. Asociază: intoleranță la glucoză/diabet zaharat secundar, status protrombotic, osteoporoză (12).

Creșterea presiunii arteriale în sindromul Cushing poate fi explicată prin 4 mecanisme (12):

1. **Angiotensina:** glucocorticoizii cresc sinteza hepatică de angiotensinogen care, sub acțiunea reninei, generează angiotensina II – un foarte puternic vasoconstrictor.
2. **Mineralocorticoid:** în concentrații mari, glucocorticoizii activează receptorii renali ai aldosteronului, determinând hipertensiune și uneori hipokaliemie.
3. **Reactivitatea vasculară:** cortizolul crește reactivitatea vasculară la alți stimuli presori.
4. **Rezistența la insulină:** similar sindromului metabolic.

Sindromul metabolic și sindromul Cushing au în comun multe elemente clinice, paraclinice și metabolice, necesitând uneori diagnostic diferențial.

Diagnosticul paraclinic al sindromului Cushing poate fi uneori dificil. Sunt necesare: dozarea cortizolului din urină/24 de ore, a cortizolului plasmatic la ora 8.00 și ora 23.00, ACTH-ului, testele dinamice de supresie la dexametazonă (11).

Tratamentul sindromului Cushing este chirurgical și constă în excizia adenomului hipofizar secretant de ACTH, suprarenalectomie uni- și bilaterală în adenom, carcinom sau hiperplazie nodulară bilaterală. Radioterapia hipofizară gamma knife este o alternativă la chirurgia adenomului hipofizar. Tratamentul medical este rezervat cazurilor inoperabile (secreție ectopică de ACTH sau carcinom adrenal metastazat) și constă în administrarea de inhibitori de steroidogeneză (metirapone, aminoglutetimid, ketoconazol, mitotan) (13).

Tensiunea arterială se normalizează după cura chirurgicală a sindromului Cushing, excepție făcând cazurile în care expunerea la hipertensiunea cortizol-indusă a fost de lungă durată, determinând remodelare vasculară cu hipertensiune permanentă.

Medicația hipotensoare trebuie să nu agraveze hipokaliemia sau depresia dacă acestea există, deci se vor folosi cu atenție diureticele și  $\beta$  blocantele. Diureticele de ansă cresc calciuria, agravând bilanțul negativ a calciului din sindromul Cushing.

## HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR

Reprezintă secreția excesivă de aldosteron datorată unei tulburări adrenale și nu excesului de renină. În hiperaldosteronismul primar expansiunea volumului extracelular și hipertensiunea determină supresia secreției de renină. Sediul producției de aldosteron este în mai mult de jumătate din cazuri un adenom adrenal (de regulă de mici dimensiuni, < 2 cm), iar în restul cazurilor hiperplazia adrenală bilaterală (așa-numitul hiperaldosteronism idiopatic). Poate apărea la orice vârstă, dar cel mai frec-

vent între 30 și 50 de ani. Studiile au arătat că prevalența reală a hiperaldosteronismului este mult mai mare decât s-a crezut până acum, atingând 10% dintre pacienții hipertensivi, reprezentând astfel cea mai frecventă cauză de hipertensiune arterială secundară endocrină (14).

Mineralocorticoizii acționează la nivelul tubului contort distal, unde stimulează reabsorbția sodiului și a apei libere concomitent cu excreția potasiului și protonilor. Consecința este creșterea volumului extracelular și a presiunii arteriale, dar și scăderea kaliemiei – elemente ce vor fi regăsite în tabloul clinic al hiperaldosteronismului. Nu se constată însă, așa cum ar fi de așteptat, hipernatriemie și edeme, natriemia nu crește decât ușor, rămânând în limite normale, iar expansiunea extracelulară se oprește înainte de apariția edemelor. Explicația constă în acțiunea compensatorie a altor hormoni implicați în echilibrul hidroelectrolitic, cum ar fi hormonul antidiuretic sau factorul natriuretic atrial (12).

Elementele clinice care descriu clasic hiperaldosteronismul primar sunt hipertensiunea și hipokaliemia, dar hipokaliemia nu este prezentă la toți pacienții și nu este severă decât în rare cazuri și doar atunci se manifestă prin slăbiciune musculară, mergând până la paralizie hipokaliemică, crampe musculare, poliurie/polidipsie. Hipertensiunea este una de fond, iar paroxismele nu sunt caracteristice.

Pacienții cu hiperaldosteronism dezvoltă hipertrofie ventriculară stângă și insuficiență cardiacă mai rapid decât pacienții cu hipertensiune esențială. A fost demonstrat că aldosteronul are acțiune profibrotică și crește stresul oxidativ, determinând fenomene de remodelare vasculară și cardiacă (15).

Hiperaldosteronismul primar este o cauză frecventă de hipertensiune rezistentă la tratament și ar trebui considerat ca diagnostic posibil la orice pacient cu hipokaliemie ușoară spontană sau hipokaliemie severă după administrarea unor doze uzuale de diuretice.

Tabloul biochimic clasic descris asociază natriemie normală cu hipokaliemie și hiperkaliurie. Hormonal: aldosteronul plasmatic și urinar crescut se asociază cu renină sau activitate reninică a plasmei reduse. Atunci când nu sunt îndeplinite aceste criterii se pot efectua aceleași teste după încărcarea cu sare: persistența excreției urinare crescute de aldosteron indică o secreție autonomă a acestui hormon (dozarea plasmatică este mai puțin relevantă), deoarece încărcarea cu sare suprează în mod normal sistemul renină-angiotensină-aldosteron (16). Pentru efectuarea testelor trebuie ținut cont de faptul că medicația hipotensoare uzuală interferează cu rezultatele:

diureticele, inhibitorii enzimei de conversie,  $\beta$ -bloccantele. Un alt test folosit și considerat de elecție pentru screening este raportul aldosteron/renină cu valoare diagnostică atunci când este  $>30$ .

Diagnosticul diferențial se poate face cu hiperaldosteronismul secundar (activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron în situații asociate cu scăderea volumului extracelular sau scăderea fluxului sangvin renal, reprezentând un mecanism compensator cunoscut în boli ca insuficiența cardiacă, ciroza hepatică) sau tumora secretantă de renină, situație în care atât aldosteronul, cât și renina vor avea concentrații crescute. De asemenea, cu unele sindroame rare caracterizate prin hipertensiune și hipokaliemie – pseudohiperaldosteronism (sindromul Liddle, ingestia de licorice), situație în care atât aldosteronul, cât și renina sunt în concentrații scăzute, alte substanțe cu acțiune mineralocorticoidă fiind implicate. Hipertensiune și hipokaliemie apar și în sindromul Cushing paraneoplazic – prin secreție ectopică de ACTH sau în carcinomul adrenal (17).

Tratamentul chirurgical este indicat în cazul pacienților cu tumoră unilaterală. Postoperator, hipertensiunea dispare sau se ameliorează semnificativ. Factori asociați precum vârsta înaintată, durata lungă de evoluție a bolii, coexistența hipertensiunii esențiale sau a sindromului metabolic sunt factori predictivi pentru persistența valorilor crescute ale presiunii arteriale. Tratamentul medical se administrează la pacienții cu hiperplazie adrenală bilaterală sau cu adenom, dar cu riscuri majore anestezico-chirurgicale. Sunt utilizați antagoniștii receptorului pentru aldosteron: spironolactona – care, la dozele mari utilizate în aceste cazuri, determină ca reacții adverse ginecomastie, tulburări de dinamică sexuală, tulburări de ciclu menstrual sau eplerenona – un derivat mai nou, cu mai puține reacții adverse. Desigur, acestea se asociază cu alte clase de hipotensoare pentru a obține controlul presional optim.

## HIPERPLAZIA ADRENALĂ CONGENITALĂ

Sindroamele de hiperplazie adrenală congenitală sunt sindroame genetice rare caracterizate prin mutații ale genelor care codifică unele enzime implicate în steroidogeneză – procesele de sinteză a hormonilor corticosuprarenali: cortizol, aldosteron, androgeni care nu sunt izolate, ci interconectate. Prin deficitul unei enzime rezultă producția insuficientă a moleculelor din aval și acumularea produșilor precursori care sunt deviați către alte căi de sinteză. Dacă produșii care se acumulează au acțiune mineralocorticoidă, sindroamele respective asociază hipertensiune și hipokaliemie (12).



**Deficitul de 17 $\alpha$  hidroxilază** asociază excesul de deoxicorticosteron (cu acțiune puternic mineralocorticoidă) cu deficitul de cortizol și de androgeni – ce determină virilizare pubertară insuficientă.

**Deficitul de 11 $\beta$  hidroxilază** asociază excesul de deoxicorticosteron cu deficit de cortizol și exces de androgeni – ce determină virilizare încă din copilărie.

Tratamentul constă în substituția deficitului de cortizol (prin administrarea de hidrocortizon sau dexametazonă), care reduce acumularea precursorilor mineralocorticoizi și corectează presiunea arterială și hipokaliemia (6).

## ACROMEGALIA

Este consecința secreției excesive de GH, cel mai frecvent la nivelul unui adenom hipofizar. Tabloul clinic este complex, asociind modificări fenotipice caracteristice (creșterea în volum a extremităților, pomeților, sinusurilor frontale, nasului, buzelor, limbii, creșterea diametrului cranian, îngroșarea tegumentelor etc.), cu tulburări metabolice (intoleranța la glucoză/diabet zaharat, dislipidemie) și cardiovasculare (hipertensiune, cardiomegalie). Alături de diabetul zaharat secundar, hipertensiunea este o importantă complicație a acromegaliei, contribuind la creșterea mortalității (18).

Mecanismele prin care apare hipertensiunea arterială în acromegalie nu sunt pe deplin elucidate, dar sunt implicate efectul antinatriuretic al GH-ului, ce determină creșterea capitalului de sodiu al organismului și consecutiv a volemiei, hiperinsulinismul care stimulează retenția renală de sodiu și activitatea simpatoadrenergică, dar și acțiunea de factor de creștere a GH și IGF1 ce determină remodelare vasculară (19).

Din punct de vedere clinic, hipertensiunea este una de fond, paroxismele nefiind caracteristice. Dezvoltă rapid hipertrofie ventriculară stângă, fenomene ischemice și disfuncție diastolică în contextul metabolic și dishormonal complex.

Tratamentul combinat al acromegaliei prin chirurgie, radioterapie și agenți farmacologici (analogi de somatostatina – octreotid, lanreotid sau blocanți ai receptorului pentru GH – pegvisomant), cu controlul secreției de GH – IGF1 determină normalizarea presiunii arteriale la pacienții tineri cu expunere de scurtă durată la excesul hormonal sau ameliorarea semnificativă a statusului cardiovascular la celelalte categorii (20). Ca medicație hipotensoare se pot folosi toate clasele existente, dar diureticele și blocanții receptorului aldosteronic interferează cu mecanismul patogen reprezentat de excesul de sodiu și lichid extracelular.

## HIPERTIROIDIA

Excesul de hormoni tiroidieni, indiferent de mecanismul prin care apare, determină același spectru de modificări cardiovasculare, având ca fond patogen o activitate adrenergică crescută. Concentrația plasmatică a catecolaminelor este normală, dar numărul de receptori adrenergici este crescut, expresia acestora fiind stimulată de hormonii tiroidieni (6).

Stimularea adrenergică determină la nivel cardiac creșterea forței de contracție și a frecvenței cardiace, ceea ce se soldează cu creșterea volumului bătaie. De aceea, în mod caracteristic hipertensiunea este sistolică, apărând prin creșterea fracției de ejeție. Tensiunea diferențială este mare, presiunea diastolică fiind scăzută datorită vasodilatației de fond. Clinic, pacienții asociază celelalte elemente caracteristice hipertiroidiei: tahicardie supraventriculară, hypersudorație, intoleranță la căldură, tremor fin al extremităților, scădere ponderală, slăbiciune musculară, hiperkinezie, tranzit intestinal accelerat.

Controlul eficient al funcției tiroidiene (prin antitiroidiene de sinteză, administrare de iod radioactiv sau tratament chirurgical) duce la normalizarea presiunii arteriale la pacienții tineri sau la ameliorare semnificativă la celelalte categorii de pacienți.

Ca terapie hipotensoare  $\beta$ -blocantele sunt de elecție, deoarece interferează cu mecanismul patogen al manifestărilor cardiovasculare. Controlează nu numai presiunea arterială, dar și frecvența cardiacă, scăzând consumul miocardic de oxigen și consecutiv riscul de accidente ischemice.

## HIPOTIROIDIA

Deficitul de hormoni tiroidieni are la rândul lui consecințe asupra sistemului cardiovascular. Hipotiroidia se asociază cu creșterea rezistenței vasculare periferice agravată de profilul lipidic aterogen care accelerează procesele de ateroscleroză. De asemenea, reducerea ratei filtrării glomerulare duce la incapacitatea eliminării excesului de apă cu retenție hidrică, hiponatriemie de diluție și hipervolemie (12).

Hipertensiunea din hipotiroidie este diastolică sau sistolo-diastolică și se însoțește de celelalte semne clinice caracteristice: bradicardie, tegumente infiltrate, uscate, intoleranță la frig, bradikinezie, bradilalie, constipație, creștere ponderală.

Tratamentul este unul de substituție a deficitului hormonal, administrându-se levotiroxină în doze titrate până la revenirea la statusul tiroidian normal. Astfel, profilul lipidic se ameliorează, iar presiunea diastolică se normalizează la pacienții tineri fără

ateroscleroză sistemică sau puțin expuși la profilul aterogen și se ameliorează la pacienții mai vârstnici cu ateroscleroză.

Ca tratament hipotensor sunt eficiente diureticele și vasodilatatoarele, iar  $\beta$ -blocantele trebuie evitate până la corectarea deficitului de hormoni tiroidieni deoarece agravează bradicardia.

## HIPERPARATIROIDISMUL

Hiperparatiroidismul primar se caracterizează prin hipercalcemie persistentă consecutivă unei secreții autonome de PTH prin adenom sau hiperplazie paratiroidiană. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu hiperparatiroidism primar au hipertensiune arterială, dar relația cauzală nu este clară, deoarece pacienții au, în majoritatea cazurilor, peste 50 de ani și asociază hipertensiune esențială. De asemenea, după paratiroidectomie, mai mult de jumătate dintre pacienți rămân hipertensivi.

Mecanismul prin care excesul de PTH ar determina creșterea presiunii arteriale nu sunt clare. Din punct de vedere patogenic, profilul hemodinamic se caracterizează prin creșterea rezistenței vasculare periferice. Factorii posibil implicați sunt creșterea concentrației de calciu din peretele vascular și creșterea reactivității vasculare la factorii presori (21).

Tratamentul hiperparatiroidismului primar este chirurgical și constă în excizia chirurgicală a adenomului sau paratiroidectomie subtotală în cazul hiperplaziei.

## HIPERTENSIUNEA ESTROGEN-INDUSĂ

Este cunoscut faptul că tensiunea arterială crește la femeile în postmenopauză, chiar dacă rămâne în limite normale. Deoarece menopauza înseamnă oprirea producției de estradiol, este de așteptat ca între cele două fenomene să existe o legătură. De asemenea, pe parcursul ciclului menstrual, cea mai mică valoare presională se înregistrează în faza luteală, concomitent cu concentrația crescută a estrogenilor. Și în sarcina normală, în care producția de estradiol este mult crescută, tensiunea arterială este mai mică. Ca și mecanisme responsabile de acest efect sunt cunoscute: efectul vasodilatator direct, dar și mediat prin producția de NO în endoteliul vascular, inhibarea proceselor de remodelare vasculară, stimularea sintezei de bradikinină cu efect vasodilatator.

Dacă estrogenii endogeni reduc presiunea arterială, nu la fel stau lucrurile cu estrogenii exogeni. Experiența utilizării contraceptivelor combinate a arătat că preparatele inițiale care conțineau doze

mari (50 mcg) de estrogeni conjugați determinau într-adevăr apariția hipertensiunii arteriale la o parte dintre paciente (22). Oprirea administrării ducea la normalizarea tensiunii în 3-6 luni, depinzând însă și de alți factori de risc asociați (obezitate, dislipidemie, fumat). Din punct de vedere patogenic, este implicat sistemul renină-angiotensină, dozele mari de estrogeni metabolizate hepatic stimulează sinteza hepatică de angiotensinogen, generând angiotensină II – puternic vasoconstrictor și inductor al proceselor de remodelare vasculară. Contraceptivele actuale, care conțin doze mult mai mici de etinilestradiol și progestative cu influență minimă asupra profilului metabolic sau preparatele cu administrare transdermică nu determină, decât excepțional, creșterea tensiunii arteriale la valori ce depășesc limita superioară a normalului.

## SINDROMUL METABOLIC

Caracterizat prin asocierea adipozității centrale cu dislipidemie, hipertensiune și intoleranță la glucoză, sindromul metabolic este o importantă cauză de morbiditate și mortalitate cardiovasculară. Valoarea presiunii arteriale se corelează cu obezitatea abdominală și cu rezistența la insulină, elemente patogene centrale în sindromul metabolic.

Țesutul adipos visceral se comportă ca un organ endocrin, secretând adipokine: leptina, TNF- $\alpha$ , IL-6, angiotensinogen responsabile de instalarea rezistenței la insulină.

Rezistența la insulină este mecanismul fiziopatogenic central al sindromului metabolic (23). Hiperinsulinismul duce la creșterea tensiunii arteriale prin mai multe mecanisme: intensificarea efectului antinatriuretic al insulinei, creșterea producției de endotelină 1 în peretele vascular cu efect vasoconstrictor, hipertonia simpato-adrenergică (hiperactivitatea sistemului nervos simpatic și concentrații crescute de catecolamine), activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și reducerea producției de NO determinând vasoconstricție, stres oxidativ și disfuncție endotelială.

Măsura terapeutică cea mai eficientă este scăderea ponderală, dar pentru reducerea cu succes a morbidității și mortalității modalitățile terapeutice trebuie să se adreseze tuturor elementelor sindromului metabolic.

## CONCLUZII

Cauzele de hipertensiune secundară endocrină trebuie avute în vedere atunci când se constată rezistența la tratament. Contextul clinic general poate

orienta către una dintre etiologiile posibile. În majoritatea cazurilor, tratamentul bolii endocrine res-

ponsabile duce la vindecarea sau ameliorarea semnificativă a controlului presional.

## BIBLIOGRAFIE

- Amar L., Lepoutre C., Bobrie G., Plouin P.F.**, Endocrine hypertension. *Rev Med Interne*. 2010 Oct; 31(10):697-704
- Sica D.A.**, Endocrine Causes of Secondary Hypertension, *The Journal of Clinical Hypertension*, Volume 10, Issue 7
- Zelinka T., Eisenhofer G., Pacak K.** Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice. *Stress*. 2007; 10:195-203.
- Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M., et al.** Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005; 366:665-675.
- Streeten D.H., Anderson G.H. Jr.** Mechanisms of orthostatic hypotension and tachycardia in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens*. 1996; 9:760-769.
- Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, Ninth Edition, D.G. Gardner, D. Shoback**, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2011
- Sharabi Y., Goldstein D.S., Benth O., et al.** Sympathoadrenal function in patients with paroxysmal hypertension: pseudopheochromocytoma. *J Hypertens*. 2007; 25:2286-2295.
- Lenders J.W., Pacak K., Walther M.M., et al.** Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002; 287:1427-1434
- Pacak K.** Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4069-4079.
- Eisenhofer G., Rivers G., Rosas A.L., et al.** Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2007; 30:1031-1062.
- Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A.B., et al.** Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:5593-5602.
- Williams Textbook of Endocrinology 12th Edition, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen, H.M. Kronenberg, Saunders, 2012
- Diez J.J., Iglesias P.** Pharmacological therapy of Cushing's syndrome: drugs and indications. *Mini Rev Med Chem*. 2007; 7:467-480.
- Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., et al.** Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002; 40:892-896.
- Catena C., Colussi G., Lapenna R., et al.** Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007; 50:911-918.
- Young W.F. Jr.** Mini-review: primary aldosteronism: changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2003; 144:2208-2213.
- Nussberger J.** Investigating mineralocorticoid hypertension. *J Hypertens Suppl*. 2003; 21:S25-S30.
- Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G.**, Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management, *Endocrine Reviews*, 2013, vol 25, issue 1
- Bondanelli M., Ambrosio M.R. degli Uberti E.C.**, Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly, *Pituitary*. 2001 Sep; 4(4):239-49.
- Colao A., Terzolo M., Bondanelli M., Galderisi M., Vitale G., Reimondo G., Ambrosio M.R., Pivonello R., Lombardi G., Angeli A., degli Uberti E.C.**, GH and IGF-I excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicentre study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Oct; 69(4):613-20.
- Schiffli H., Lang S.M.**, Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence? *International Journal of Endocrinology* Volume 2011 (2011), Article ID 974647, 6 pages
- Dubey R.K., Oparil S., Imthurn B., Jackson E.K.**, Sex hormones and hypertension *Cardiovascular Research*, 2002 Feb 15; 53(3):688-708.
- Hidekatsu Y., Yoshiharu T., Kumie I., Nobuyuki F., Hiroshi Y., Norio T.**, The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome, *Nutr J*. 2008; 7: 10.