

# Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu

## Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

### Przewodniczący:

Andrzej Januszewicz, Franciszek Kokot, Krystyna Widecka, Andrzej Więcek

### Członkowie:

Stanisław Czekalski, Andrzej Cieszanowski, Andrzej Ciechanowicz, Jerzy Chudek, Tomasz Dobrucki, Elżbieta Florczak, Zbigniew Gaciong, Jerzy Głuszek, Tomasz Grodzicki, Hanna Janaszek-Sitkowska, Andrzej Januszewicz, Magdalena Januszewicz, Włodzimierz Januszewicz, Marek Kabat, Anna Kasperlik-Załużska, Franciszek Kokot, Leszek Królicki, Mieczysław Litwin, Magdalena Makowiecka-Cieśla, Krzysztof Narkiewicz, Maciej Otto, Aleksander Prejbisz, Tomasz Romer, Marek Sznajderman, Andrzej Tykarski, Jerzy M. Walecki, Aleksander Wasutyński, Krystyna Widecka, Andrzej Więcek, Wojciech Zgliczyński

Opracowanie redakcyjne: Aleksander Prejbisz

### Rys historyczny

Omawiana postać wtórnego nadciśnienia tętniczego została wyodrębniona w 1955 roku przez amerykańskiego klinicystę Jerome Conna, który wykazał związek przyczynowy między rozwojem nadciśnienia a gruczolakami kory nadnerczy wytwarzającym aldosteron. Pierwszy opis dwóch chorych, u których rozwój nadciśnienia tętniczego wiązano z gruczolakami wywodzącymi się z warstwy kłębkowatej nadnerczy, przedstawił w 1953 roku w „Polskim Tygodniku Lekarskim” polski lekarz Michał Lityński.

W ostatnich latach wokół pierwotnego hiperaldosteronizmu (PH, *primary hyperaldosteronism*) toczy się dyskusja dotycząca definicji, częstości występowania oraz metod diagnostycznych tej wtórnej postaci nadciśnienia. Wiele opublikowanych na przełomie XX i XXI wieku badań wskazuje na znacznie częstsze niż do tej pory to sądzono występowanie hiperaldosteronizmu. Ponieważ nadmiar aldosteronu wywołuje nie tylko nadciśnienie tętnicze, ale może także poprzez inne mechanizmy niekorzystnie wpływać na układ sercowo-naczyniowy, ustalenie właściwego rozpoznania może mieć duże znaczenie dla chorego. Prowadzone badania wskazują, że częstość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu u chorych na nadciśnienie tętnicze kierowanych do ośrodków referencyjnych wynosi 11,2%

(częstość w przebiegu gruczolaka kory nadnerczy — 4,8%, zaś w przebiegu obustronnego przerostu — 6,8%). Można przypuszczać, że częstość pierwotnego hiperaldosteronizmu w ogólnej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze może być mniejsza. W badaniu ASCOT u chorych, u których konieczne było zastosowanie czwartego leku hipotensyjnego w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego, wykazano skuteczność hipotensyjną spironolaktonu, co może wskazywać na obecność nierozpoznanego pierwotnego hiperaldosteronizmu w tej grupie chorych.

### Aspekty histopatologiczne

W ocenie histologicznej pierwotnego hiperaldosteronizmu można wyróżnić kilka podtypów, przy czym należy zaznaczyć, że u tego samego chorego może wystąpić kilka podtypów jednocześnie. W przeroście kory nadnerczy wyróżnia się 2 podtypy: rozsiały (złożony z komórek warstwy kłębkowatej) lub guzkowy (złożony głównie z komórek warstwy pasmowatej). Komórki obecne w przeroście kory nadnerczy, nawet gdy w obrazie histologicznym ich budowa jest zbliżona do komórek warstwy pasmowatej, charakteryzują się brakiem ekspresji CYP11B1. Gruczolak kory nadnerczy wydzielający aldosteron może się składać z komórek o budowie zbliżonej do komórek warstwy kłębkowatej, pa-

smowatej lub siateczkowatej. Komórki gruczolaka mogą mieć również jednocześnie cechy cytologiczne komórek warstwy pasmowatej lub kłębkowatej (komórki „hybrydowe”). Przypuszcza się, że istnieje zależność między budową histologiczną gruczolaków kory nadnerczy a ich charakterystyką biochemiczną. Gruczolaki złożone głównie z komórek kłębkowatych lub siateczkowatych wydzielają aldosteron w odpowiedzi na angiotensynę II. Natomiast gruczolaki złożone głównie z komórek warstwy pasmowatej charakteryzują się brakiem zwiększenia sekrecji aldosteronu w odpowiedzi na angiotensynę II, mogą natomiast wykazywać pewną wrażliwość na hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*).

## Etiologia i patogeneza

### Patomechanizm

Aldosteron jest wytwarzany w warstwie kłębkowatej kory nadnerczy. Głównym enzymem odpowiedzialnym za syntezę tego hormonu z 11-deoksykortykosteronu jest syntaza aldosteronu (CYP11B2). Do produktów pośrednich syntezy aldosteronu zalicza się kortykosteron, a także pozbawiony działania gliko- i mineralokortykosteroidowego 18-hydroksykortykosteron (18-OHB). Gen syntazy aldosteronu wykazuje ponad 90-procentową homologię z genem enzymu obecnego w warstwie pasmowatej kory nadnerczy, 11 $\beta$ -hydroksylazy (CYP11B1), syntetyzującego kortyzol i kortykosteron odpowiednio z 11-deoksykortyzolu i 11-deoksykortykosteronu (DOC). Do głównych czynników regulujących syntezę aldosteronu zalicza się angiotensynę II i stężenie potasu oraz sodu w osoczu. Wykazano liniowy związek między stężeniem angiotensyny II i potasu a ekspresją mRNA syntazy aldosteronu. Głównym mechanizmem regulującym aktywność CYP11B1 jest natomiast ACTH.

Do substancji wpływających hamująco na sekrecję aldosteronu zalicza się przedsiorkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*), którego stężenie w osoczu chorych na pierwotny hiperaldosteronizm jest zwiększone w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Uważa się, że rola ANP w patogenezie pierwotnego hiperaldosteronizmu polega głównie na zmniejszaniu objętości wewnątrznaczyniowej oraz zwiększaniu wydalania sodu z ustroju, co stanowi ważny mechanizm zapobiegający hiperwolemii pod wpływem aldosteronu.

### Postacie

Pierwotny hiperaldosteronizm nie stanowi jednolitego zespołu pod względem patogenetycznym;

w zależności od profilu zmian hormonalnych i sposobu leczenia wyróżnia się kilka jego postaci:

- obustronny przerost kory nadnerczy,
- gruczolak kory nadnerczy,
- rodzinny hiperaldosteronizm typu I,
- rodzinny hiperaldosteronizm typu II,
- rak nadnerczy wytwarzający aldosteron,
- ektopowe wytwarzanie aldosteronu (przez tkankę nowotworową).

W najnowszym opracowaniu dotyczącym omawianego zagadnienia przedstawiono podział pierwotnego hiperaldosteronizmu w zależności od wskazań do leczenia chirurgicznego. Do postaci kwalifikujących się zaliczono między innymi gruczolak, natomiast do form niestanowiących wskazań do leczenia chirurgicznego zakwalifikowano między innymi przerost nadnerczy.

### Przerost kory nadnerczy

W ostatnio opublikowanych badaniach autorzy odnotowali częstsze rozpoznawanie obustronnego przerostu kory nadnerczy w porównaniu z gruczolakiem. Należy więc przypuszczać, że jest to najczęstsza postać pierwotnego hiperaldosteronizmu, stwierdzana u ponad połowy chorych. Niektórzy autorzy zanotowali 20-krotne zwiększenie częstości rozpoznawania tej postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu w ostatnich latach. W przeciwieństwie do postaci wywołanej gruczolakiem, u chorych z obustronnym przerostem kory nadnerczy obserwuje się zwiększenie stężenia aldosteronu we krwi w odpowiedzi na angiotensynę II.

Do rzadko spotykanych postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu należy jednostronny przerost kory nadnerczy.

### Gruczolak kory nadnerczy

Gruczolak kory nadnerczy do tej pory był uważany za najczęstszą postać pierwotnego hiperaldosteronizmu, występującą u około 60% chorych. W dużych badaniach przesiewowych wykazano jednak, że występuje u mniej niż połowy chorych. U tych chorych wydzielanie aldosteronu jest niezależne od angiotensyny II i wykazuje związek z dobowymi wahaniami stężenia ACTH we krwi. U chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem uwarunkowanym gruczolakiem występują bardziej nasilona hipokaliemia oraz większe stężenie aldosteronu w osoczu niż u chorych z obustronnym przerostem kory nadnerczy.

Trzeba pamiętać, że w niektórych przypadkach gruczolak kory nadnerczy może wykazywać wrażliwość na działanie angiotensyny II. W tej grupie chorych zmiany hormonalne wykazują wówczas podobieństwo do zmian stwierdzanych w przebiegu obustronnego przerostu kory nadnerczy.

### Rak kory nadnerczy

Do bardzo rzadko występujących postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu należy rak nadnerczy, w którym poza aldosteronem mogą być wytwarzane również androgeny oraz glikokortykosteroidy. W piśmiennictwie istnieją także pojedyncze opisy przypadków pierwotnego hiperaldosteronizmu uwarunkowanego nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu przez tkankę nowotworową zlokalizowaną najczęściej w obrębie nerek czy jajników.

### Rodzinny hiperaldosteronizm typu I

Rzadką postać hiperaldosteronizmu stanowi rodzinny hiperaldosteronizm typu I, nazywany również hiperaldosteronizmem poddającym się leczeniu glikokortykosteroidami (GRA, *glucocorticoid remedial aldosteronism*). Częstość występowania tego zespołu ocenia się na mniej niż 1% chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Jest to genetycznie uwarunkowany zespół, dziedziczony w sposób autosomalny dominujący, którego istotę stanowi mutacja dwóch genów: *CYP11B2* — kodującego syntazę aldosteronu — oraz *CYP11B1* — odpowiedzialnego za 11-hydroksylazę, przekształcającą 11-deoksykortyzol w kortyzol. W mechanizmie *crossing-over* dochodzi do połączenia odcinka promotorowego *CYP11B1* z odcinkiem kodującym *CYP11B2*. W ten sposób powstaje hybrydowa 11-hydroksylaza-syntaza, zdolna do syntezy aldosteronu, ale podlegająca wpływowi ACTH. Ma ona także zdolność tworzenia 18-oksy- oraz 18-hydroksykortyzolu (tzw. steroidów hybrydowych) z kortyzolu i 11-deoksykortyzolu. Ponieważ aktywność tego hybrydowego enzymu zależy od ACTH, podawanie glikokortykoidów hamuje wytwarzanie aldosteronu.

Rodzinny hiperaldosteronizm typu I charakteryzuje się nadciśnieniem tętniczym pojawiającym się w dzieciństwie lub w młodym wieku, o ciężkim przebiegu, z częstymi powikłaniami narządowymi (zwłaszcza udarem mózgu). Należy jednak zaznaczyć, że obraz kliniczny może być różny u nosicieli zmutowanego genu w obrębie jednej rodziny. Obserwowano prawidłowe wartości ciśnienia u niektórych chorych, nosicieli mutacji, mimo stwierdzonego nadmiernego wydzielania aldosteronu. Niektórzy autorzy stwierdzili łagodniejszy przebieg choroby u kobiet i chorych z mniejszym stężeniem aldosteronu lub 18-hydroksykortyzolu (jego stężenie uważa się za najlepszy wykładnik aktywności enzymu chimerycznego). Wysokość ciśnienia tętniczego i przebieg nadciśnienia mogą zależeć również od miejsca połączenia genów kodujących hybrydowy enzym. Przypuszcza się, że także mutacje i polimorfizmy innych genów odpowiedzialnych za regulację ciśnienia tętniczego mogą odgrywać rolę w obrazie klinicznym

omawianego zespołu. Należy dodać, że test hamowania deksametazonem nie jest wystarczająco czuły i ostateczne rozpoznanie tego zespołu wymaga wykonania badań genetycznych.

Rodzinny hiperaldosteronizm typu I należy podejrzewać u osób, u których:

- pierwotny hiperaldosteronizm rozpoznano w 1.–3. dekadzie życia,
- pierwotny hiperaldosteronizm występuje rodzinnie,
- u członków rodziny w młodym wieku występowały incydenty naczyniowo-mózgowe.

### Rodzinny hiperaldosteronizm typu II

Inną ostatnio opisaną postacią pierwotnego hiperaldosteronizmu, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, jest rodzinny hiperaldosteronizm typu II. Według niektórych autorów ta postać występuje częściej niż rodzinny hiperaldosteronizm typu I. W przebiegu tego zespołu może dojść zarówno do rozwoju gruczolaka kory nadnerczy, jak i do obustronnego przerostu. Po podawaniu glikokortykosteroidów nie stwierdzono zahamowania nadmiernego wytwarzania aldosteronu, nie wykazano też hybrydowej mutacji *CYP11B1/CYP11B2*. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że za rozwój tego zespołu odpowiada mutacja niezidentyfikowanego jeszcze genu, zlokalizowanego na chromosomie 7. Niektórzy autorzy wyrażają również pogląd, że pierwotny hiperaldosteronizm typu II może być związany z mutacjami w obrębie wielu różnych genów, co może się wiązać z bardzo zróżnicowanym obrazem klinicznym. Rodzinny hiperaldosteronizm typu II charakteryzuje się podobnym obrazem klinicznym, biochemicznym, hormonalnym i morfologicznym nadnerczy (prerost lub gruczolak) do nieuwarunkowanego genetycznie pierwotnego hiperaldosteronizmu. Obecnie uważa się, że potwierdzenie rozpoznania rodzinnego hiperaldosteronizmu typu II stanowi stwierdzenie pierwotnego hiperaldosteronizmu co najmniej u 2 krewnych chorego na pierwotny hiperaldosteronizm, a także wykluczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu typu I.

Rodzinny hiperaldosteronizm typu II należy podejrzewać u osób, u których:

- rozpoznano pierwotny hiperaldosteronizm,
- stwierdzono rodzinne występowanie pierwotnego hiperaldosteronizmu,
- wykluczono pierwotny hiperaldosteronizm typu I.

### Obraz kliniczny

Objawy kliniczne pierwotnego hiperaldosteronizmu są wynikiem nadmiernego autonomicznego wytwarzania aldosteronu. Wpływając na retencję

sodu, aldosteron powoduje zwiększenie objętości krwi krążącej, któremu towarzyszy wzrost obwodowego oporu naczyniowego „utrwalający” nadcisnienie tętnicze. Sugeruje się, że aldosteron stymuluje wydzielanie endogennego czynnika podobnego do pochodnych naparstnicy (*ouabain-like*), jak również uwrażliwia naczynia na działanie substancji presyjnych. Nadcisnienie w przebiegu pierwotnego hiperaldosteronizmu może mieć umiarkowany albo ciężki charakter i wykazywać oporność na leczenie hipotensyjne, jednak rzadko rozwija się nadcisnienie złośliwe. Nasilonej retencji sodu nie towarzyszą obrzęki obwodowe, co tłumaczy się uruchomieniem mechanizmów kompensujących określanych jako „zjawisko ucieczki” (*escape phenomenon*).

W wyniku zwiększonego stężenia aldosteronu zwiększa się wydalanie potasu z moczem i zmniejsza się jego stężenie w osoczu; prowadzi to do hipokaliemii, która jest przyczyną większości objawów klinicznych pierwotnego hiperaldosteronizmu. Zmniejszenie stężenia potasu powoduje zaburzenia polaryzacji komórek mięśniowych, czego klinicznym objawem jest osłabienie siły mięśniowej, które wykazuje zależność ze stopniem hipokaliemii. Utrata zdolności do zagęszczania moczu przez nerki, wywołana nefropatią hipokaliemiczną, może prowadzić do poliurii i polidypsji. U pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem wywołanym przerostem kory nadnerczy oporne nadcisnienie tętnicze i spontaniczną hipokaliemię obserwuje się rzadziej niż u pacjentów z gruczolakami.

Przypuszcza się, że, wywołując hipokaliemię oraz bezpośrednio wpływając na komórki mięśnia sercowego i układ przewodzący, zwiększenie stężenia aldosteronu może się przyczyniać do wystąpienia zaburzeń rytmu i przewodzenia. Objawy kliniczne pierwotnego hiperaldosteronizmu przedstawiono w tabeli I.

W ostatnich latach zwrócono uwagę na wpływ aldosteronu w narządach innych niż nerka. Badania doświadczalne wskazują na działanie symulujące wzrost, proces włóknienia i efekt prozapalny aldosteronu, który może także wynikać z mechanizmu niezwiązanego z pobudzeniem swoistego receptora (efekt genomowy). U pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem stwierdza się większą masę le-

wej komory i bardziej zaawansowane zmiany narządowe niż w odpowiednich grupach kontrolnych chorych z pierwotnym i wtórnymi postaciami nadcisnienia tętniczego. Częściej występują: dysfunkcja śródbrzońka, zwiększona sztywność ściany naczynia, wzrost grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej dużych tętnic, albuminuria i zaburzenia relaksacji lewej komory. Zastosowanie właściwej terapii prowadzi do regresji niektórych niekorzystnych zmian w strukturze serca, efekt ten jest najbardziej wyrażony u chorych z gruczolakiem kory nadnerczy po adrenalectomii. Wyniki retrospektywnych badań epidemiologicznych sugerują większą częstość udaru, zawału serca niezakończono zgonem i migotania przedsionków wśród pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem niż u osób z pierwotnym nadcisnieniem tętniczym. Inne obserwacje wskazują na zwiększone występowanie zespołu metabolicznego oraz obecność torbieli w nerkach chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

## Badania biochemiczne

### Diagnostyka biochemiczna

#### Hipokaliemia

Nadmierne wydzielanie aldosteronu u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem prowadzi do hipokaliemii w następstwie zwiększonego, przekraczającego spożycie wydalania potasu z moczem. Oznaczanie w warunkach diety normosodowej i normopotasowej stężenia potasu w osoczu i jego dobowego wydalania z moczem stanowi więc łatwo dostępny test przesiewowy, który może być podstawą do rozpoczęcia badań diagnostycznych w kierunku omawianej postaci nadcisnienia. Zwiększone wydalanie potasu z moczem przy jego zmniejszonym stężeniu w osoczu wskazuje na rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu. U niektórych chorych stężenie potasu w osoczu bywa okresowo prawidłowe i w tej grupie pacjentów hipokaliemia ujawnia się w toku leczenia nadcisnienia tętniczego diuretykami. W ostatnio opublikowanych pracach obserwowano znaczny odsetek chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, u których nie występowała hipokaliemia (w zależności od stopnia referencyjności ośrodką, stopnia nadcisnienia tętniczego i grupy badawczej odsetek ten mieścił się w granicach 28–100%). Nasilenie hipokaliemii zależne jest od wielkości podaży sodu — im większa podaż, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia hipokaliemii.

Przed rozpoczęciem diagnostyki pierwotnego hiperaldosteronizmu należy wykluczyć inne przyczyny zmniejszenia stężenia potasu we krwi i odstawić leki

**Tabela I.** Objawy kliniczne sugerujące pierwotny hiperaldosteronizm

|   |
|---|
| Nadcisnienie tętnicze, umiarkowane lub ciężkie, oporne na leczenie hipotensyjne |
| Oslabienie mięśniowe  |
| Wielomocz   |
| Wzmoczone pragnienie  |
| Parestezje, okresowe kurcze i porażenia mięśniowe                               |

wpływające na gospodarkę sodowo-potasową oraz na aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron.

Poza zmniejszonym stężeniem potasu we krwi u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem może występować hipomagnezemia. Stężenie sodu jest najczęściej prawidłowe lub sięga górnej granicy normy. Odczyn moczu może być zasadowy, a zdolność jego zagęszczania — upośledzona. U 25–50% chorych na omawianą postać nadciśnienia stwierdza się upośledzoną tolerancję glukozy, wynikającą z oddziaływania zaburzonej gospodarki potasowej na wydzielanie insuliny.

### Zasady wykonywania oznaczeń hormonalnych w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu

Przed rozpoczęciem diagnostyki biochemicznej w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu należy u chorych z hipokaliemią wyrównać stężenie potasu, stosując odpowiednią suplementację. Trzeba także zmodyfikować leczenie hipotensyjne. Chorzy, u których prowadzi się diagnostykę w kierunku tej wtórnej postaci nadciśnienia, 4–6 tygodni przed wykonaniem badań diagnostycznych nie powinni otrzymywać spironolaktonu. Stosowanie innych leków zależy od stopnia nadciśnienia i schematu diagnostycznego stosowanego w danym ośrodku. Na 2 tygodnie przed badaniem należy unikać podawania  $\beta$ -adrenolityków, klonidyny lub metyldopy (fałszywie dodatnie wyniki), a także diuretyków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora AT<sub>1</sub> angiotensyny II (fałszywie ujemne wyniki).

Jedynie leki, które według niektórych autorów nie wpływają na wyniki oznaczeń hormonalnych, to niedihydropirydynowi antagoniści wapnia o powolnym uwalnianiu (werapamil) oraz  $\alpha$ -adrenolityki. Niekiedy jednak, ze względu na wysokie wartości ciśnienia tętniczego i choroby współistniejące, odpowiednia modyfikacja terapii hipotensyjnej nie jest możliwa; w takich przypadkach podczas interpretacji wyników należy uwzględnić stosowane leczenie hipotensyjne. Na wynik oznaczenia może wpływać także stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (fałszywie dodatni wynik oznaczenia wskaźnika aldosteronowo-reninowego), a także preparatów lukrecji.

Niektórzy autorzy wyrażają obecnie pogląd, że ze względu na obserwacje wskazujące na możliwość wydłużenia odcinka PQ w zapisie EKG, w przebiegu pierwotnego hiperaldosteronizmu powinno się unikać stosowania niedihydropirydynowych antagonistów wapnia u chorych z podejrzeniem tej choroby. Proponuje się stosowanie  $\alpha$ -adrenolityku, a także długodziałających antagonistów wapnia pochodnych dihydropirydyny i leków działających ośrodkowo na receptory  $\alpha$  (np. klonidyny).

**Tabela II.** Zalecenia dotyczące metodyki wykonywania przesiewowych badań hormonalnych w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu

|   |
|---|
| Uzupełnienie niedoborów potasu, potwierdzone prawidłowym stężeniem potasu w osoczu  |
| Odstawienie spironolaktonu minimum 4 tygodnie przed badaniem  |
| Odstawienie, jeśli to możliwe, innych leków wpływających na wynik oznaczeń (patrz: tekst) minimum 2 tygodnie przed badaniem   |
| Kontrola ciśnienia tętniczego lekami hipotensyjnymi niemającymi wpływu na wynik oznaczeń (patrz: tekst)   |
| Podczas pobrania krwi należy: pobierać krew powoli igłą i strzykawką z tłokiem (nie stosować probówek próżniowych) około 20 sekund po zwolnieniu ucisku; nie zalecać choremu zaciskania pięści  |
| U chorych ambulatoryjnych: pobranie próbki krwi w pozycji siedzącej, w godzinach 9.00–10.00 rano, chory przed pobraniem powinien spędzić 2–4 godziny w pozycji pionowej (siedzenie, stanie, chodzenie)  |
| U chorych hospitalizowanych: pobranie dwóch próbek krwi, pierwszej w godzinach 7.00–8.00 rano w pozycji leżącej, po całonocnym spoczynku; drugą próbkę krwi pobiera się po 2 godzinach spędzonych przez chorego w pozycji pionowej (siedzenie, stanie, chodzenie) |
| Należy wziąć pod uwagę inne czynniki mogące wpłynąć na interpretację wyniku: stężenie kreatyniny, choroby towarzyszące, trudności podczas pobierania próbek   |

Zalecenia dotyczące wykonywania przesiewowej diagnostyki w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu przedstawiono w tabeli II.

### Badania sugerujące rozpoznanie

- Podstawowe badania biochemiczne, wykonywane w celu rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu, to oznaczenie stężenia aldosteronu w osoczu i moczu oraz aktywności reninowej osocza.
- Stężenie aldosteronu w osoczu może być również zwiększone w przebiegu nadciśnienia złośliwego, nadciśnienia naczyniowo-nerkowego oraz innych postaci wtórnego hiperaldosteronizmu przebiegającego z dużą aktywnością reninową osocza.
- Niezależnie od wykazania podwyższonego stężenia aldosteronu w osoczu i jego zwiększonego wydalania z moczem, należy stwierdzić małą aktywność reninową osocza, która nie zmienia się pod wpływem bodźców zwiększających jej sekrecję w warunkach fizjologicznych. W ostatnich latach wprowadzono komercyjne testy umożliwiające oznaczenie stężenia reniny w osoczu.
- Ocenę stężenia aldosteronu w osoczu oraz aktywności reninowej osocza należy wykonać w warunkach normokaliemii (po wyrównaniu niedoboru potasu) i kontrolowanej podaży sodu w diecie.

### Wskaźnik aldosteronowo-reninowy

- Pomocny test przesiewowy w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu stanowi ocena stosunku stężenia aldosteronu we krwi do aktywności reninowej osocza — wskaźnik aldosteronowo-reninowy. Zwiększony wskaźnik aldosteronowo-reninowy sugeruje rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu już we wczesnym okresie choroby, kiedy w obrazie klinicznym nie ujawniają się jeszcze typowe objawy.

- W przypadku wartości aldosteronu (wyrażonych w ng/dl) i aktywności reninowej osocza (PRA, *plasma renin activity*) (wyrażonych w ng/ml/h) wynik ilorazu ALDO do PRA u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem zwykle znacznie przekracza 20. Ignatowska-Świtalska i wsp. wykazali, że średnia wartość wskaźnika u chorych z nadciśnieniem pierwotnym nie przekracza 12, natomiast u chorych z przerostem i gruczolakami nadnerczy 75 i 223. W retrospektywnej analizie materiału Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie wartość wskaźnika powyżej 30 w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu odznaczała się 100-procentową czułością. Giacchetti i wsp. ocenili, że wartość wskaźnika 40 charakteryzuje się 100-procentową czułością i 84,4-procentową specyficznością. Z kolei Bernini i wsp. wykazali, że wartość wskaźnika 69 charakteryzuje się 96-procentową czułością i 85-procentową specyficznością. Podane wartości graniczne odnoszą się do wartości wskaźnika aldosteronowo-reninowego po pionizacji.

- Należy jednak dążyć do tego, aby odpowiednią wartość wskaźnika aldosteronowo-reninowego ustalić indywidualnie w ośrodku referencyjnym (przy równoczesnej ocenie stężenia aldosteronu wynoszącego więcej niż 15 ng/dl).

- Podczas interpretowania wyniku badania należy pamiętać, że duża wartość wskaźnika może nie być efektem zwiększonego stężenia aldosteronu, lecz zmniejszonej aktywności reniny w osoczu (np. u osób w podeszłym wieku, otyłych i rasy czarnej). Duży wpływ na wartość wskaźnika aldosteronowo-reninowego ma także dolna granica oznaczania aktywności reninowej osocza, której wartość może różnić się przy użyciu różnych zestawów i laboratoriów (wartość aktywności reninowej osocza nie powinna być niższa od 0,2 ng/ml/min).

### Badania potwierdzające/wykluczające rozpoznanie

Rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu potwierdza stwierdzenie braku wpływu czynników zmniejszających stężenie aldosteronu w osoczu lub

jego dobowe wydalanie z moczem. Metodyka przeprowadzania opisanych poniżej badań różni się w zależności od ośrodka.

- **Test hamowania 0,9% roztworem NaCl** — test polega na dożylnym podaniu choremu dożylnie najczęściej 2 litrów 0,9-procentowego roztworu NaCl (25 ml/kg mc.) w ciągu 4 godzin. Stężenie aldosteronu w osoczu powyżej 5 ng/dl po zakończeniu testu wskazuje na rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu. Ze względu na możliwość wystąpienia powikłań, takich jak pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego czy zaostrzenie niewydolności serca, należy zachować ostrożność podczas wykonywania tego testu.

- **Test z fludrokortyzonem** — część autorów uważa, że test z fludrokortyzonem jest metodą referencyjną w potwierdzaniu rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu. Wykonanie testu polega na podawaniu choremu fludrokortyzonu co 6 godzin przez 4 dni. Skuteczność diety z dużą zawartością sodu potwierdza zwiększenie dobowego wydalania sodu z moczem. Stężenie aldosteronu w osoczu ocenia się w 4. dniu testu — stężenie powyżej 5 ng/dl potwierdza autonomiczną sekrecję tego hormonu. Dodatkowo muszą być spełnione następujące warunki: zmniejszona aktywność reninowa osocza u chorego w pozycji pionowej, stężenie kortyzolu w osoczu mniejsze o godzinie 10.00 niż o 7.00 oraz prawidłowe stężenie potasu w osoczu. W trakcie testu należy monitorować ciśnienie tętnicze, a w przypadku jego istotnego wzrostu zwiększyć dawki stosowanych leków hipotensyjnych niewpływających na rozpoznanie.

- **Test z kaptopilem** — stężenie aldosteronu w osoczu ocenia się przed podaniem 25 mg kaptoprilu i 2 godziny po jego podaniu. Chory podczas badania pozostaje w pozycji siedzącej; należy pamiętać o częstej kontroli ciśnienia tętniczego. Wykazano, że czułość tego testu w potwierdzeniu pierwotnego hiperaldosteronizmu jest porównywalna z czułością testu obciążenia 0,9-procentowym roztworem NaCl. W badaniu Rossi i wsp. porównano dokładność testu z kaptopilem (podawano 50 mg kaptoprilu) z testem obciążenia solą fizjologiczną. W opublikowanych badaniach w przypadku testu z zastosowaniem 25 mg kaptoprilu przyjęto wartości graniczne stężenia aldosteronu po podaniu leku potwierdzające rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu mieszczące się w zakresie 8,5–12 ng/dl.

### Badania obrazowe

#### Ultrasonografia

Czułość ultrasonografii (USG) w wykrywaniu guzów nadnerczy nie jest wysoka (ok. 76%), przy

swoistości wynoszącej 90–92%. W przypadku małych guzów (< 2 cm), do jakich często zaliczają się gruczolaki u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, czułość metody jest jeszcze niższa, co sprawia, że USG nie pozwala na miarodajne wykluczenie obecności małego guza, zwłaszcza w lewym polu nadnerczowym, położonym za żołądkiem i pętlami jelitowymi. Również u pacjentów otyłych ocena ta może być utrudniona, czego wynikiem są niekiedy rozpoznania tak zwanych guzów rzekomych odpowiadających różnym strukturom błędnie interpretowanym jako guzy nadnerczy (torbiele i guzy górnych biegunów nerek, ogon trzustki, jelita, kręte naczynia śledzionowe). Podsumowując, USG, mimo powszechnej dostępności i niskiej — w porównaniu z innymi badaniami — ceny, nie jest zalecane do oceny zmian w nadnerczach u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

### Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) jest obecnie podstawową metodą w obrazowaniu zmian w nadnerczach. Jej czułość w wykrywaniu guzów nadnerczy przekracza 90%. Największą skuteczność osiąga wielorzędowa spiralna CT, cechująca się wysoką rozdzielczością przestrzenną. W piśmiennictwie podawane są różne normy dopuszczalnej grubości nadnerczy lub ich odnóg. Najczęściej przyjmuje się za nieprawidłowe odcinkowe pogrubienie pojedynczej odnogi nadnercza powyżej 6–7 mm lub całego gruczołu  $\geq 10$  mm. Mimo wysokiej rozdzielczości przestrzennej CT, problemy interpretacyjne u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem są nierzadkie i dotyczą małych ( $\leq 10$  mm) gruczolaków lub przerostu kory nadnerczy, w którym obraz CT może nie odbiegać od normy.

Najważniejszym parametrem pozwalającym ocenić charakter zmiany w nadnerczu jest jej gęstość (densyjność), czyli współczynnik pochłaniania promieniowania rentgenowskiego. Gruczolaki zawierające związki lipidowe (głównie cholesterol i kwasy tłuszczowe) mają gęstość niższą od innych guzów nadnerczy (z wyjątkiem rzadkiego *myelolipoma*). Przyjmuje się, że guzy o gęstości  $\leq +10$  HU są w znacznej większości gruczolakami kory nadnerczy, Czułość densytometrii CT wynosi 70–80%, zaś jej swoistość powyżej 95%. Guzy o gęstości powyżej +10 HU są najczęściej ubogolipidowymi gruczolakami (stanowiącymi ok. 20–30% wszystkich gruczolaków), przerzutami, guzami chromochłonnymi lub rakami.

Inną techniką pozwalającą różnicować guzy nadnerczy w CT jest ocena szybkości wypłukiwania po-

danego dożylnie środka kontrastowego. Gruczolaki cechują się szybkim wypłukiwaniem — współczynnik pochłaniania mierzony w 10.–15. minucie po iniekcji osiąga wartości zbliżone do wyjściowych. Pozostałe guzy (raki, przerzuty, guzy chromochłonne) cechuje powolne wypłukiwanie — współczynnik pochłaniania utrzymuje długo podwyższoną wartość. Metoda ta pozwala na odróżnienie gruczolaków (w tym ubogolipidowych) od pozostałych zmian z wysoką czułością i swoistością (wg niektórych autorów nawet 100%). Do oceny stosuje się różne parametry: bezwzględną wartość współczynnika pochłaniania, procentowe wypłukiwanie (wartości typowe dla gruczolaków > 50%) i tak zwane względne procentowe wypłukiwanie środka cieniującego (wartości dla gruczolaków > 40%).

### Rezonans magnetyczny

Rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) cechuje się podobną do CT czułością w wykrywaniu guzów nadnerczy (> 90%). Ocena charakteru wykrytych zmian opiera się w MR na badaniu tak zwaną metodą przesunięcia chemicznego, która — podobnie jak densytometria CT — umożliwia potwierdzenie obecności lipidów w gruczolakach kory nadnerczy. Jednak czułość MR w ich wykrywaniu jest wyższa (ok. 90%) — obecność lipidów można stwierdzić nawet w większości gruczolaków ubogolipidowych (o gęstości od +10 do +30 HU w CT). Uważa się, że metoda ta jedynie nieznacznie ustępuje ocenie wypłukiwania środka kontrastowego w CT, w różnicowaniu zmian nadnerczowych. Rezonans magnetyczny jest badaniem drugiego rzutu stosowanym w ocenie guzów nadnerczy, których nie udało się scharakteryzować w CT.

### Scyntygrafia nadnerczy

Badania izotopowe kory nadnerczy są obecnie coraz częściej wypierane przez CT i MR. Stosuje się pochodne cholesterolu, między innymi NP-59 ( $\beta$ -jodo-metylo 19-norcholesterol), pozwalające wykryć guzy kory nadnerczy, również te wytwarzające aldosteron. W niektórych przypadkach możliwe jest rozpoznanie obustronnego przerostu kory nadnerczy. Czułość tej techniki w rozpoznawaniu gruczolaków kory nadnerczy (wychwytuja znacznik) dochodzi do 90%. Obniża się ona znacząco w przypadku małych gruczolaków (< 1,5 cm), często spotykanych u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, co ogranicza stosowanie metody. Zmiany niewychwytuja radiofarmaceutyku są guzami innego typu niż gruczolak. Wartość diagnostyczna scyntyigrafii zwiększa się po kilkudniowym stosowaniu deksametazonu, który zwiększa różnice w wy-

chwytywaniu znacznika przez gruczolak i prawidłowe nadnercze; natomiast u chorych z przerostem dochodzi do zmniejszenia wychwytu przez oba nadnercza. Zahamowanie wychwytu przez korę nadnerczy uzyskuje się, podając deksametazon przez 3 kolejne dni przed badaniem. U chorych z gruczolakiem obserwuje się nieprawidłowy, jednostronny wychwyty znacznika po 48–72 godzinach, natomiast w przeroście dochodzi do obustronnego wychwytu radiofarmaceutyku po 72–120 godzinach od jego podania. Do wad metody zalicza się konieczność blokowania tarczycy płynem Lugola, kilkudniowy czas badania oraz znaczną dawkę pochłoniętego promieniowania.

### Cewnikowanie żył nadnerczowych

Badanie to pozwala określić, czy miara jest jednostronna (zazwyczaj gruczolak), czy obustronna (zazwyczaj przerost kory nadnerczy), jednak z uwagi na trudności techniczne, wykonywane jest jedynie w ośrodkach specjalistycznych, dysponujących wyszkolonym i doświadczonym personelem. W takich placówkach skuteczność tej techniki, określana na podstawie wyników przydatnych diagnostycznie, sięga 90%. Przygotowanie pacjenta do badania obejmuje wyrównanie hipokaliemii, a także niestosowanie leków mogących wpływać na aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron. Podczas cewnikowania pobiera się próbki krwi z obu żył nadnerczowych i z żyły głównej dolnej poniżej odejścia żył nerkowych, oznaczając w nich stężenia aldosteronu i kortyzolu. W prawidłowo pobranych próbkach stwierdza się większe stężenie kortyzolu w żyłach nadnerczowych w porównaniu z żyłą główną dolną. Następnie ocenia się iloraz stężenia aldosteronu do kortyzolu. W gruczolaku obserwuje się podwyższone stężenie aldosteronu po stronie guza i niskie po stronie przeciwnej — zazwyczaj za znamienny przyjmuje się iloraz współczynników (stężenie aldosteronu/stężenie kortyzolu) z próbek pobranych z obu żył nadnerczowych większy niż 5. Część autorów zaleca podanie ACTH podczas badania. Po stymulacji ACTH istotnie wzrasta stężenie aldosteronu jedynie po stronie guza. W przeroście kory nadnerczy stwierdza się podwyższone stężenie aldosteronu w obu żyłach nadnerczowych, zaś po stymulacji ACTH obserwuje się jego dalszy, obustronny wzrost. U niektórych chorych cewnikowanie żył nadnerczowych pozwala rozpoznać małe gruczolaki kory nadnerczy (< 1 cm), trudne do uwidocznienia w CT i MR.

### Rozpoznanie różnicowe

Przed rozpoczęciem diagnostyki pierwotnego hiperaldosteronizmu należy wykluczyć inne przyczyny zmniejszenia stężenia potasu we krwi (tab. III).

**Tabela III.** Diagnostyka różnicowa hipokaliemii

|  |
|--|
| Diuretyki i inne leki, np. kortykosteroidy, amfoterycyna, lukrecja         |
| Kwasica ketonowa (w fazie leczenia)  |
| Hiperkalcemia  |
| Zasadowica metaboliczna  |
| Choroby nerek:   |
| — zespół Barttera  |
| — zespół Liddle'a  |
| — hipokaliemiczne postaci proksymalnej lub dystalnej kwasicy metabolicznej |
| — <i>potassium losing nephritis</i>  |
| Wtórny hiperaldosteronizm:   |
| — nadciśnienie naczyniowo-nerkowe  |
| — nadciśnienie złośliwe  |
| — pierwotny reninizm   |
| Zespół Cushinga — hiperkortyzolemia  |
| Niedobór 11-hydroksylazy   |

### Rozpoznanie

Klasyczna definicja pierwotnego hiperaldosteronizmu obejmuje występowanie zwiększonego stężenia aldosteronu i zmniejszonej aktywności reninowej osocza, czego następstwem jest stwierdzana u chorego hipokaliemia i alkalozja metaboliczna. Niektórzy badacze stosują obecnie inną definicję, zgodnie z którą pierwotny hiperaldosteronizm stanowi hormonalnie uwarunkowaną postać nadciśnienia tętniczego, wywołaną autonomicznym wytwarzaniem aldosteronu. Stosując takie ujęcie, pierwotny hiperaldosteronizm rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia braku oddziaływania na stężenie aldosteronu czynników wpływających na jego wytwarzanie w warunkach fizjologicznych.

### Leczenie

Celem leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu jest zmniejszenie chorobowości i śmiertelności związanych z nadciśnieniem tętniczym, hipokaliemią i powikłaniami w układzie sercowo-naczyniowym.

### Leczenie operacyjne

U chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem leczeniem z wyboru w przypadku gruczolaka nadnerczy jest adenektomia. Od czasu wprowadzenia metody laparoskopowej (w 1991 r.) w chirurgii nadnerczy istnieje możliwość wykonywania adenektomii metodami klasycznymi i videoskopowymi. O wyborze metody decyduje zespół leczący, a o dostępie przede wszystkim doświadczenie chirurga. Mimo postępu, jaki się dokonał w technikach operacyjnych nadnerczy (adenektomia oszczędzająca



funkcję adrenokortykotropową — tzw. adrenalektomia oszczędzająca), w pierwotnym hiperaldosteronizmie zalecane jest całkowite usunięcie gruczołu. Wiąże się to z trudnościami, nawet w ocenie histopatologicznej, zróżnicowania postaci choroby.

W okresie przedoperacyjnym oprócz diety z małą zawartością sodu i dużą zawartością potasu wskazane jest wyrównanie stężenia potasu w surowicy krwi i uzyskanie prawidłowej kontroli nadciśnienia tętniczego. Zaleca się kilkutygodniowe stosowanie spironolaktonu, umożliwiające normalizację potasu w osoczu i wyrównanie gospodarki kwasowo-zasadowej. Śródoperacyjnie konieczna jest osłona steroidowa, lecz po operacji z reguły substytucja nie jest konieczna.

Aktualnie w dobie chirurgii małoinwazyjnej operacje metodą wideoskopową stały się postępowaniem z wyboru. Bardzo szybko potwierdzono bezpieczeństwo i korzyści tej metody, która stała się metodą z wyboru. Jej zalety to krótsza hospitalizacja, zmniejszenie ilości podawanych środków przeciwbólowych po operacji, szybszy powrót do normalnej aktywności. Operacja laparoskopowa pozwala na lepsze uwidocznienie naczyń i mniejszą traumatyzację tkanek, co w konsekwencji daje mniejszy uraz operacyjny. Wśród możliwych dostępów wideoskopowych (przez lub zaotrzewnowych) najczęściej, bo aż w 85%, stosuje się dostęp boczny przezotrzewnowy. Umożliwia on przed rozpoczęciem preparowania guza dokładną ocenę nadnerczy i tkanek otaczających oraz uzyskanie rozległego pola operacyjnego w przestrzeni zaotrzewnowej. Jednocześnie pozwala na przeprowadzenie diagnostyki wewnątrzotrzewnowej, uwidocznienie i ocenę żyły głównej dolnej. Z tego powodu adrenalektomia laparoskopowa, zwłaszcza z dostępu bocznego przezotrzewnowego, powinna stać się metodą z wyboru w operacyjnym leczeniu chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

### Leczenie farmakologiczne

W przypadku idiopatycznego przerostu kory nadnerczy metodą z wyboru jest farmakoterapia, polegająca na podawaniu spironolaktonu w dawce 100–200 mg/dobę. Po kilku miesiącach leczenia w większości przypadków możliwe jest zmniejszenie dawki leku, najczęściej do 50 mg/dobę. Niektórzy autorzy stosują obecnie mniejsze dawki, zarówno rozpoczynając, jak i kontynuując leczenie (12,5–25 mg/d.) z dobrym efektem ocenianym w kilkumiesięcznej obserwacji. Wyniki niektórych badań wskazują, że w trakcie długotrwałej terapii spironolaktonem zwiększanie dobowej dawki powyżej 100 mg nie powoduje większego efektu hipotensyjnego. Należy

pamiętać o działaniach niepożądanych długotrwałego leczenia spironolaktonem, takich jak ginekomastia, zaburzenia potencji u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania u kobiet oraz obniżenie libido. Oceniono, że częstość występowania ginekomastii u chorych leczonych dawkami poniżej 50 mg wynosi 7%, natomiast przy dawkach powyżej 150 mg — 52%. Szczególną uwagę należy zwrócić na potencjalnie groźne dla życia działania niepożądane, takie jak hiperkaliemia u chorych z nieprawidłową funkcją nerek. U wszystkich chorych otrzymujących spironolakton należy regularnie oceniać stężenie potasu i kreatyniny w osoczu.

Nowym lekiem z grupy kompetycyjnych antagonistów aldosteronu jest eplerenon. Dotychczas w badaniach nad eplerenonem wykazano jego porównywalny ze spironolaktonem efekt hipotensyjny w leczeniu chorych z łagodnym i umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Należy podkreślić, że u chorych leczonych eplerenonem częstość występowania ginekomastii i bolesnego powiększenia piersi jest mniejsza niż u chorych przyjmujących spironolakton (< 2%), bowiem eplerenon w porównaniu ze spironolaktonem wykazuje znacznie mniejsze powinowactwo do receptorów dla androgenów i progesteronu. Obecnie trwają badania z użyciem eplerenonu w leczeniu chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

Inne leki stosowane w leczeniu pierwotnego hiperaldosteronizmu to amilorid i triamteren; ich działanie polega na zmniejszeniu wydalania potasu przez nerki, niezależnie od receptora dla aldosteronu. Ich skuteczność jest mniejsza niż skuteczność spironolaktonu i stosowane są raczej w przypadkach jego nietolerancji. Należy wymienić również hydrochlorotiazyd, który w połączeniu z wymienionymi wcześniej lekami korzystnie wpływa na hiperwolemię występującą w przebiegu tego zespołu.

Zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny teoretycznie jest uzasadnione u chorych z przerostem kory nadnerczy i gruczolakiem reagującym na angiotensynę, w praktyce ich skuteczność jest jednak niewystarczająca. Podobnie leki z grupy antagonistów wapnia są znacznie mniej skuteczne niż spironolakton. Skuteczność antagonistów receptora AT<sub>1</sub> angiotensyny II w leczeniu pierwotnego hiperaldosteronizmu nie została jeszcze w pełni oceniona. Wyniki badania z zastosowaniem irbesartanu w terapii pierwotnego hiperaldosteronizmu, w którym uczestniczyła mała grupa chorych, wskazują na przydatność tego leku w terapii skojarzonej.

W przypadku konieczności stosowania leczenia skojarzonego zaleca się dodanie do diuretyku oszczędzającego potas diuretyku tiazydowego lub pętłowego, a następnie antagonisty wapnia.

Nie należy także zapominać o zaleceniach dotyczących modyfikacji stylu życia. Ograniczenie spożycia soli (< 100 mEq Na/d.), zachowanie prawidłowej masy ciała, unikanie spożycia alkoholu i regularny umiarkowany wysiłek fizyczny przyczyniają się w istotny sposób do skuteczności leczenia farmakologicznego.

### Leczenie innych postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu

W przypadkach aldosteronizmu poddającego się leczeniu glikokortykosteroidami skuteczne są niewielkie dawki deksametazonu (0,5–0,75 mg/d.). W celu uniknięcia wystąpienia objawów zespołu Cushinga korzystne może być połączenie glikokortykosteroidów w zmniejszonej dawce z tradycyjnie stosowanymi lekami.

### Wyniki leczenia

Dotychczasowe obserwacje kliniczne obejmujące duże populacje chorych wskazują na poprawę kontroli ciśnienia tętniczego, ocenianą na podstawie zmniejszenia liczby leków hipotensyjnych, lub na brak dalszej konieczności stosowania leczenia hipotensyjnego u większości chorych poddawanych adrenalectomii z powodu gruczolaka kory nadnerczy. Częstość normalizacji ciśnienia tętniczego po adrenalectomii ocenia się na 30–70%. Zdaniem wielu autorów wpływ operacji na ciśnienie tętnicze ujawnia się zazwyczaj po 3–6 miesiącach i następuje później niż normalizacja stężenia potasu i innych parametrów biochemicznych. Według Younga i innych autorów na częstość normalizacji ciśnienia tętniczego wpływają: młodszy wiek, krótszy czas trwania nadciśnienia, a także stosowanie przed rozpoznaniem najwyżej 2 leków hipotensyjnych. U chorych z operacyjnie usuniętym gruczolakiem stwierdzono zmniejszenie grubości ściany i masy lewej komory, czego nie obserwowano u chorych leczonych farmakologicznie. Większość chorych po operacji zgłasza poprawę samopoczucia i jakości życia.

Wyniki nielicznych badań oceniających skuteczność leczenia farmakologicznego chorych z przerostem kory nadnerczy wskazują na poprawę kontroli ciśnienia tętniczego u ponad połowy chorych, u których po ustaleniu rozpoznania rozpoczęto terapię spironolaktonem. W odległej obserwacji materiału Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie nie stwierdzono wpływu leczenia farmakologicznego chorych z przerostem kory nad-

nerczy na zmniejszenie masy lewej komory serca, mimo poprawy kontroli ciśnienia tętniczego i wyrównania zaburzeń metabolicznych.

### Podsumowanie

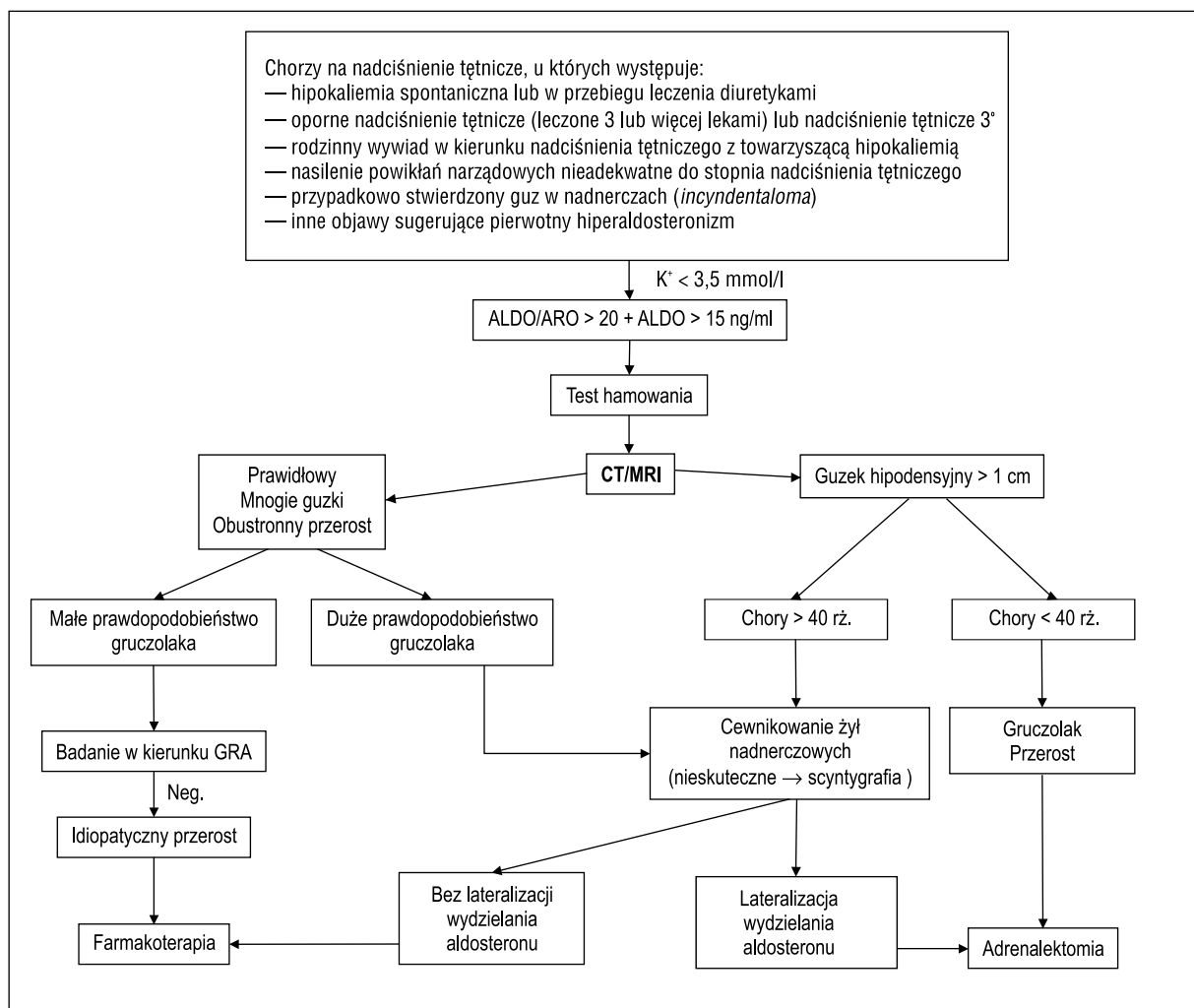
Klasyczne objawy pierwotnego hiperaldosteronizmu (nadciśnienie tętnicze, hipokaliemia, alkalozia nieoddechowa, objawy hipokaliiozy) stwierdza się zaledwie u 20–40% chorych, w tym najczęściej z gruczolakiem warstwy kłębkowej nadnerczy (ryc. 1). U tych chorych, stwierdza się też pełną autonomię sekrecji aldosteronu. Pełna ekspresja biochemiczna i kliniczna zależne są nie tylko od postaci morfologicznej zmiany nadnerczowej, ale również od jej wielkości i czasu trwania, a szczególnie od wielkości podaży sodu w diecie. Rozpoznanie normokaliemicznych postaci hiperaldosteronizmu pierwotnego wymaga bardzo sprawnego zaplecza diagnostycznego oraz pomocy doświadczanego endokrynologa.

### Pierwotny hiperaldosteronizm u dzieci i młodzieży

Pierwotny hiperaldosteronizm należy do wyjątkowo rzadko rozpoznawanych przyczyn nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. Do 2007 roku w literaturze anglojęzycznej opublikowano tylko 23 opisy pierwotnego hiperaldosteronizmu spowodowanego gruczolakiem nadnerczy u dzieci poniżej 16. roku życia. Dokładna ocena częstości pierwotnego hiperaldosteronizmu jako przyczyny nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży jest trudna do oceny. W dostępnych analizach etiologii nadciśnienia tętniczego w wieku rozwojowym, pierwotny hiperaldosteronizm jest klasyfikowany razem z innymi endokrynnymi przyczynami nadciśnienia tętniczego. Stanowią one ogółem około 2–4% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego i do 11,6% wszystkich przypadków nadciśnienia rozpoznawanych w ośrodkach referencyjnych zajmujących się również endokrynologią dziecięcą. Dostępne dane dotyczące pierwotnego hiperaldosteronizmu w wieku rozwojowym opierają się na opisach przypadków oraz opiniach ekspertów.

### Etiologia

Przyczynami pierwotnego hiperaldosteronizmu w wieku rozwojowym są — podobnie jak u dorosłych: obustronny przerost nadnerczy, gruczolak, rak oraz hiperaldosteronizm rodzinny typu I. W tym wieku rozpoznawany bywa również hiperaldosteronizm



**Rycina 1.** Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny pierwotnego hiperaldosteronizmu u osób dorosłych. Podawane wartości stężenia aldosteronu w surowicy i wskaźnika aldosteronowo-reninowego odnoszą się do oznaczeń po pionizacji

rodzinny typu II. Uważa się że obustronny przerost nadnerczy jest najczęstszą przyczyną pierwotnego hiperaldosteronizmu w wieku rozwojowym, natomiast jednostronny przerost nadnerczy i gruczolak nadnerczy rozpoznawane są wyjątkowo rzadko. Należy jednak podkreślić, że coraz powszechniejsze stosowanie nowoczesnych technik obrazowych pozwala na wcześniejsze ustalenia rozpoznania i umożliwia długotrwałą obserwację ewolucji zmian od początkowo jednostronnego przerostu do przerostu obustronnego. Opisano również współistnienie hiperaldosteronizmu rodzinnego typu I z gruczolakami nadnerczy.

#### Objawy kliniczne i diagnostyka laboratoryjna

W przypadkach rodzinnego hiperaldosteronizmu typu I i II nadciśnienie tętnicze, na ogół w stadium 2 (wg klasyfikacji 4<sup>th</sup> Report of National Blood Pressure Education Program [NBPEP] z 2004 roku), stwierdza się już w wieku przedszkolnym lub szkolnym

i w większości przypadków ujawnia się do 13. roku życia. Podobnie jak w innych przypadkach pierwotnego hiperaldosteronizmu stwierdza się typowy fenotyp pośredni obejmujący hipokaliemię lub tendencję do hipokaliemii, zasadowicę metaboliczną, niską lub nieoznaczalną aktywność reninową osocza, wysokie lub nieadekwatnie wysokie do aktywności reninowej osocza stężenia aldosteronu w surowicy oraz duże wydalanie aldosteronu z moczem. Hipokaliemia nie jest jednak stałym objawem i znane są przypadki gruczolaka nadnerczy przebiegające z prawidłowym stężeniem potasu w surowicy.

Rozpoznanie wstępne pierwotnego hiperaldosteronizmu opiera się na stwierdzeniu podwyższonego ilorazu ALDO do PRA. Zalecenia 4. Raportu NBPEP rekomendują ocenę aktywności reninowej osocza u wszystkich dzieci młodszych (w wieku przedszkolnym) z nadciśnieniem tętniczym w stadium 1 lub wyższym oraz u wszystkich starszych dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętni-

czym w stadium 2, a następnie ocenę stężenia aldosteronu w przypadku niskiej aktywności reninowej osocza. Krajowe zalecenia ekspertów rekomendują ocenę aktywności reninowej osocza oraz jednocześnie oznaczenie stężenia aldosteronu u wszystkich dzieci z nadciśnieniem tętniczym. Ocena aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu po spoczynku nocnym (w godzinach rannych, ok. godz. 8.00) oraz po 2-godzinnej pionizacji (o godz. 10.00) pozwala na ocenę związku wydzielania aldosteronu z pionizacją lub wydzielaniem ACTH.

W przypadku stwierdzenia niskiej aktywności reninowej osocza, prawidłowego lub wysokiego stężenia aldosteronu i ilorazu ALDO do PRA większego od 25–30, zaleca się ocenę profilu steroidowego moczu. W analizie wyników profilu steroidowego moczu brane jest pod uwagę dobowe wydalanie aldosteronu, obecność hybrydowych steroidów (18-hydrokoryzolu i 18-oksokoryzolu) charakterystyczna dla rodzinnego hiperaldosteronizmu typu I, 18-hydroksykortykosteronu sugerującą gruczolaka nadnerczy oraz wydalanie androgenów, metabolitów glikokortykoidów i steroidów hybrydowych, charakterystyczne dla raka kory nadnerczy.

W przypadku rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu zalecana się wykonanie testu hamowania deksametazonem, a w przypadku dodatniego wyniku — badanie molekularne w kierunku rodzinnego hiperaldosteronizmu typu I. Dodatni wynik testu hamowania deksametazonem można stwierdzić również w przypadku przerostu kory nadnerczy z zachowaną wrażliwością sekrecji aldosteronu zależne od angiotensyny II.

Test obciążenia 0,9% NaCl, test z kaptopilem i test z fludrokortyzonem nie były poddane walidacji u dzieci, ale są stosowane w diagnostyce niejasnych przypadków pierwotnego hiperaldosteronizmu u starszych dzieci i młodzieży (zaznaczone na ryc. 1 przerywaną linią).

*Badania obrazowe*

U wszystkich dzieci z podejrzeniem hiperaldosteronizmu pierwotnego zaleca się wykonanie CT nadnerczy. Badanie MR jest badaniem komplementarnym, uznawanym za bezpieczne w odległym monitorowaniu pacjenta. Badanie USG może być uznane tylko za badanie przesiewowe, obarczone dużym ryzykiem błędu.

*Cewnikowanie żył nadnerczowych*

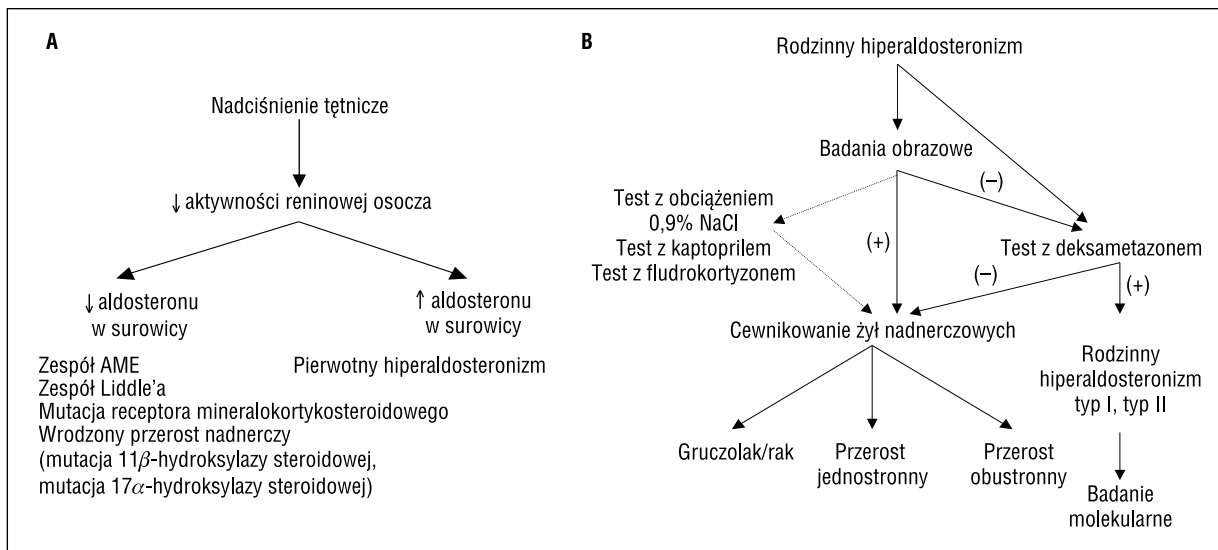
Zasady i interpretacja wyników badania są takie same, jak u chorych dorosłych. W przypadku trudności technicznych z wprowadzeniem cewnika do prawej żyły nadnerczowej, zalecana jest ocena stężenia kortyzolu i aldosteronu w próbkach pobranych z żyły głównej dolnej oraz lewej żyły nadnerczowej. Iloraz ALDO do kortyzolu w próbce z żyły nadnerczowej prawej mniejszy od wartości stwierdzonych w próbce pobranej z żyły głównej dolnej wskazuje na nadmierne wydzielanie aldosteronu przez lewe nadnercze.

Schemat diagnostyczny rozpoznawania pierwotnego hiperaldosteronizmu u dzieci i młodzieży przedstawiono na rycinach 2A i B.

**Leczenie farmakologiczne**

*Rodzinny hiperaldosteronizm typu I*

Leczenie polega na supresji wydzielania ACTH przez podawane egzogenne glikokortykoidy. Le-



Rycina 2. Schemat diagnostyczny rozpoznawania pierwotnego hiperaldosteronizmu u dzieci i młodzieży

kiem z wyboru jest deksametazon w dawce dostosowywanej do wartości ciśnienia tętniczego, stężenia aldosteronu w surowicy, aktywności reninowej osocza, dobowego wydalania aldosteronu i profilu steroidowego moczu. Celem terapii jest osiągnięcie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego, normalizacja sekrecji reniny na bodźce stymulujące lub hamujące, obniżenie stężenia aldosteronu i normalizacja profilu steroidowego moczu (brak steroidów hybrydowych). W leczeniu początkowym deksametazon stosuje się w dawce 1 mg/dobę, zmniejszając następnie do możliwie najmniejszych dawek. Próby zastąpienia deksametazonu prednizonem nie są powszechnie akceptowane. Mimo stosunkowo małych dawek deksametazonu, które pozwalają na uzyskanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego oraz normalizację wydalania aldosteronu i reniny, leczenie to wiąże się z ogólnymi powikłaniami w postaci zaburzeń metabolicznych i osteoporozy.

#### *Inne postacie pierwotnego hiperaldosteronizmu*

Zasady farmakoterapii nie różnią się od stosowanych u dorosłych. Należy jednak zaznaczyć, że stosunkowo trudno udaje się uzyskać zadowalające efekty kliniczne w trakcie stosowania standardowych dawek spironolaktonu i konieczne jest stosowanie leczenia skojarzonego z innymi lekami blokującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny, leki blokujące receptor 1 angiotensyny II, dihydropirydynowi antagoniści wapnia). Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania epleronu w wieku rozwojowym.

#### **Leczenie operacyjne**

Zasady leczenia chirurgicznego gruczolaków i raków kory nadnercza nie różnią się od zasad stosowanych u dorosłych. Usunięcie gruczolaka nadnerczy lub hiperplastycznego nadnercza powoduje normalizację ciśnienia tętniczego i regresję uszkodzenia narządowego (przerost lewej komory) w okresie kilku miesięcy. Istotnym problemem jest leczenie operacyjne izolowanego jednostronnego przerostu nadnerczy. Z obserwacji kazuistycznych wynika, że istnieje możliwość ewolucji choroby od jednostronnego przerostu do obustronnego przerostu.

#### **Podziękowania**

Autorzy pragną wyrazić podziękowania Pani Barbarze Zawistowskiej za pomoc w przygotowaniu zaleceń.

#### **Piśmiennictwo**

- Bernini G., Moretti A., Orlandini C. i wsp. Plasma and urine aldosterone to plasma renin activity ratio in the diagnosis of primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2008; 26: 981–988.
- Celen O., O'Brien B.J., Melby J.C. i wsp. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch. Surg.* 1996; 131: 646–650.
- Dobrucki T., Pęczkowska M., Janaszek-Sitkowska H. i wsp. Wpływ leczenia na wybrane parametry kliniczne i biochemiczne u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem — odległa obserwacja. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 392–402.
- Duncan J.L., Fuhrman G.M., Bolton J.S. i wsp. Laparoscopic adrenalectomy is superior to an open approach to treat primary hyperaldosteronism. *Am. Surgeon.* 2000; 66: 932–936.
- Fardella C.E., Mosso L., Gomez-Sanchez C. i wsp. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1863–1867.
- Feltynowski T., Chodakowska J., Januszewicz W. i wsp. Ocena wartości badań lokalizacyjnych stosowanych w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Polski Tygodnik Lekarski* 1989; 44: 710–714.
- Giacchetti G., Ronconi V., Lucarelli G. i wsp. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J. Hypertens.* 2006; 24: 737–745.
- Holaj R., Zelinka T., Wichterle D. i wsp. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1451–1457.
- Ignatowska-Switalska H., Chodakowska J., Januszewicz W., Feltynowski T., Adamczyk M., Lewandowski J. Evaluation of plasma aldosterone to plasma renin activity ratio in patients with primary aldosteronism. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 373–378.
- Ishidoya S., Ito A., Sakai K. i wsp. Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J. Urol.* 2005; 174: 40–43.
- Januszewicz A. *Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2007.
- Korman J.E., Taylor H.O., Hiatt J.R. i wsp. Comparison of laparoscopic and open adrenalectomy. *Am. Surgeon.* 1997; 63: 908–912.
- Kokot F. Aldosteronizm pierwotny — fakty i przypuszczenia. *Kardiolog. Pol.* 1971; 14: 1–6.
- Kokot F. Primary aldosteronism. *Mat. Med. Pol.* 1983; 15: 117–123.
- Kokot F. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. W: Książek A., Rutkowski B. (red.). *Nefrologia.* Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004; 44–84.
- Lim P.O., Farquharson C.A.J., Shiels P. i wsp. Adverse cardiac effects of salts with fludrocortisone in hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 856–861.
- Lim P.O., Jung R.T., MacDonald T.M. Is aldosterone the missing link in refractory hypertension? Aldosterone-to-renin ratio as a marker of inappropriate aldosterone activity. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 153–158.
- Lim P.O., MacDonald T.M. Primary aldosteronism, diagnosed by the aldosterone to renin ratio, is a common cause of hypertension. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 427–430.
- Lumanchi F., Marzola M.C., Zucchetta P. i wsp. Non-invasive adrenal imaging in primary aldosteronism. Sensiti-

- vity and positive predictive value of radiocholesterol scintigraphy, CT scan and MRI. *Nucl. Med. Commun* 2003; 24: 683–688.
20. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
  21. Mantero F., Bedendo O., Opocher G. Does dynamic testing have a place in the modern assessment of endocrine hypertension? *J. Endocrinol. Invest.* 2003; 26 (supl. 7): 92–98.
  22. Maule S., Mulatero P., Milan A. i wsp. QT interval in patients with primary aldosteronism and low-renin essential hypertension. *J. Hypertens.* 2006; 24: 2459–2464.
  23. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F. i wsp. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1243–1248.
  24. Mulatero P., Milan A., Fallo F. i wsp. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2618–2623.
  25. Mulatero P., Rabbia F., Milan A. i wsp. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 897–902.
  26. Mulatero P., Stowasser M., Loh K.C. i wsp. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1045–1050.
  27. Nocaudie-Calzada M., Huglo D., Lambert M. i wsp. Efficacy of iodine-131 beta-methyl-iodo-19-norcholesterol scintigraphy and computed tomography in patients with primary aldosteronism. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999; 26: 1326–1332.
  28. Novello M., Catena C., Nadalini E. i wsp. Renal cysts and hypokalemia in primary aldosteronism: results of long-term follow-up after treatment. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1443–1450.
  29. Otto M., Kasperlik-Zaluska A., Januszewicz A. i wsp. Leczenie zmian w obrębie nadnerczy u chorych z nadciśnieniem uwarunkowanym hormonalnie — przydatność metody laparoskopowej. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 139–146.
  30. Porpiglia F., Destefanis P., Fiori C. i wsp. Does adrenal mass size really affect safety and effectiveness of laparoscopic adrenalectomy? *Urology* 2002; 60: 801–805.
  31. Prejbisz A., Postuła M., Cybulska I. i wsp. Badania biochemiczne i symptomatologia kliniczna w diagnostyce i różnicowaniu postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Kardiol. Pol.* 2003; 58: 22–26.
  32. Pujol J., Viladrich M., Rafecas A. i wsp. Laparoscopic adrenalectomy. *Surg. Endosc.* 1999; 13: 488–492.
  33. Rossi E., Regolisti G., Negro A. i wsp. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 896–902.
  34. Rossi G.P., Ganzaroli C., Cesari M. i wsp. Endothelin receptor blockade lowers plasma aldosterone levels via different mechanisms in primary aldosteronism and high-to-normal renin hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2003; 57: 277–283.
  35. Rossi G.P. Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on fifth avenue? *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6: 1–4.
  36. Rossi G.P., Belfiore A., Bernini G. i wsp. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2007; 50: 424–431.
  37. Rossi G.P., Belfiore A., Bernini G. i wsp. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1433–1442.
  38. Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C. i wsp. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 2293–2300.
  39. Rossi G.P., Bernini G., Desideri G. i wsp. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006; 48: 232–238.
  40. Rossi G.P., Ganzaroli C., Miotto D. i wsp. Dynamic testing with high-dose adrenocorticotrophic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 371–379.
  41. Rossi G.P., Mantero F., Pessina A.C. Response to renal function in primary aldosteronism: is glomerular hyperfiltration a hallmark of primary aldosteronism? Further results from the Primary Aldosteronism Prevalence in Hypertension (PAPY) Study. *Hypertension* 2006; 48: e111–e112.
  42. Rossi G.P. Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 20: 385–400.
  43. Rossi P.G., Pessina C.A., Heagerty M.A. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J. Hypertens.* 2008; 26: 613–621.
  44. Rossi P.G., Pitter G., Bernante P., Motta R., Feltrin G., Miotto D. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J. Hypertens.* 2008; 26: 989–997.
  45. Sechi L.A., Novello M., Lapenna R. i wsp. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; 295: 2638–2645.
  46. Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G. i wsp. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after ‘non-selective’ screening of hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2149–2157.
  47. Stowasser M., Klemm A., Tunny T.J. i wsp. Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1994; 21: 319–322.
  48. Stowasser M. Primary aldosteronism: revival of a syndrome. *J. Hypertens.* 2000; 18: 363–366.
  49. Strauch B., Zelinka T., Hampf T. i wsp. Prevalence of primary aldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17: 349–352.
  50. Toniato A., Bernante P., Rossi G.P. i wsp. The role of adrenal venous sampling in the surgical management of primary aldosteronism. *World J. Surg.* 2006; 30: 624–627.