

Nadciśnienie tętnicze wtórne — co nowego?

Secondary hypertension — novel aspects

Włodzimierz Januszewicz¹, Wojciech Dworzański², Aleksander Prejbisz³, Andrzej Januszewicz³

¹Warszawa

²Oddział II Wewnętrzny i Nadciśnienia Tętniczego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu

³Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie

STRESZCZENIE

W artykule omówiono rozwój wiedzy o pierwotnym hiperaldosteronizmie, guzie chromochłonnym i guzach wywodzących się z aparatu przykłębuszkowego nerek, poczynając od opisów pojedynczych chorych, a na wielośrodkowych badaniach obejmujących duże grupy pacjentów kończąc. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do chorób rzadko występujących, do których należy nadciśnienie tętnicze uwarunkowane hormonalnie.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (1), 15–18

Słowa kluczowe: pierwotny hiperaldosteronizm, guz chromochłonny, guz z aparatu przykłębuszkowego nerek, opisy przypadków, badania wielośrodkowe, duże rejestry

ABSTRACT

The development of knowledge of some forms of endocrine hypertension — primary aldosteronism, pheochromocytoma and juxtaglomerular cell tumor over the past decades since the first reports to multicenter studies is presented. The importance of large studies for deeper understanding in pathophysiology, clinical judgment and treatment of these hormone-induced hypertension must be underlined.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (1), 15–18

Key words: primary hyperaldosteronism, pheochromocytoma, juxtaglomerular cell tumor, case reports, multicenter studies, large registries

WPROWADZENIE

W ostatniej dekadzie dokonał się istotny postęp w dziedzinie wtórnego nadciśnienia tętniczego. Stało się to możliwe głównie dzięki osiągnięciom w zakresie badań genetycznych i wielośrodkowym badaniom klinicznym obejmującym duże grupy chorych. Ma to szczególnie duże znaczenie dla głębszego poznania podłoża genetycznego i objawów

klinicznych chorób rzadko występujących. Do takich bowiem należą niektóre postacie wtórnego nadciśnienia, takie jak guz chromochłonny, pierwotny hiperaldosteronizm (PA, *primary aldosteronism*) czy nadciśnienie naczyniowo-nerkowe na tle dysplazji włóknisto-mięśniowej (FMD, *fibromuscular dysplasia*).

GUZ CHROMOCHŁONNY (PHEOCHROMOCYTOMA)

Guz chromochłonny, mimo że stanowi rzadką przyczynę nadciśnienia tętniczego, to pozostaje w centrum zainteresowania wielu

ośrodków klinicznych. W ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono na znacznie częstsze, niż dotychczas sądzono, występowanie u tych chorych ostrych zdarzeń sercowych [1]. Donoszono o tym najczęściej w pracach kazuistycznych. Dlatego na szczególną uwagę zasługuje retrospektywne badanie obejmujące 140 chorych z guzem chromochłonnym leczonych w klinicznym ośrodku uniwersyteckim w Paryżu [2]. Ostrą kardiomiopatię wywołaną nadmiarem katecholamin stwierdzono u 15 chorych (11%). U 14 z nich guz chromochłonny nie był wcześniej

Adres do korespondencji
dr n. med. Aleksander Prejbisz
Klinika Nadciśnienia Tętniczego
Instytut Kardiologii
Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel.: 22 3434 339, faks: 22 3434 517
e-mail a.prejbisz@ikard.pl

rozpoznany. U 12 chorych wystąpił obrzęk płuc. Spośród nich u 10 chorych rozwinął się wstrząs kardiogeny. U 2 chorych zaistniała konieczność zastosowania mechanicznego wspomaganie czynności serca. Na podkreślenie zasługuje fakt, że u 6 chorych stwierdzono typowe objawy kardiomiopatii *takotsubo* lub odwróconej kardiomiopatii *tukotsubo*. U większości chorych było możliwe ustalenie charakteru czynników wyzwalających wystąpienie ostrej kardiomiopatii katecholaminowej. Należały do nich duży wysiłek fizyczny, zabieg operacyjny z różnych przyczyn oraz podanie glikokortykosteroidów lub metoklopramidu. Chorzy z ostrą kardiomiopatią katecholaminową, w porównaniu z chorymi z *pheochromocytoma*, u których nie doszło do jej rozwoju, nie wykazywali różnic w wydalaniu metoksykatecholamin z moczem, a także pod względem wieku i płci.

Ważnych informacji dostarczyły wyniki analizy retrospektywnej dużej grupy chorych z *pheochromocytoma* leczonych w 3 ośrodkach klinicznych w Niemczech w latach 2003–2012 [3]. U 16 chorych (11%) z powodu ostrych objawów klinicznych konieczne było leczenie w ośrodku intensywnej opieki. Wśród przyczyn hospitalizacji w takim ośrodku dominowały ostre stany kardiologiczne — ostra kardiomiopatia katecholaminowa i obrzęk płuc. U 2 chorych doszło do rozwoju wstrząsu zakończonego zgonem. Chorzy z *pheochromocytoma*, u których wystąpiły ostre incydenty kardiologiczne, odznaczali się młodszym wiekiem i wyższym stężeniem niż osoby z niepowikłanym przebiegiem choroby. Wyniki przytoczonych badań dostarczają ważnych informacji dla lekarzy, którzy w codziennej pracy stykają się z ostrymi stanami

kardiologicznymi. Należy bowiem pamiętać, na co zwracają uwagę autorzy wspomnianych badań, że ostra kardiomiopatia katecholaminowa występuje nierzadko u chorych z guzem chromochłonnym. W ustaleniu rozpoznania pomaga obecność w wywiadach nadciśnienia tętniczego, objawy kliniczne nadmiaru katecholamin i wystąpienie objawów w czasie zabiegu operacyjnego lub po podaniu niektórych leków.

Rozpoznanie guza chromochłonnego należy także brać pod uwagę u chorych z objawami ostrej niewydolności serca, u których nie stwierdza się innych przyczyn, takich jak wada serca czy miażdżycy tętnic wieńcowych. Dotyczy to zwłaszcza osób, u których nie dominują objawy guza chromochłonnego.

Trzeba podkreślić, że w ostatnich latach wzrosła liczba przypadków, w których wykazano związek między guzem chromochłonnym a rozwojem kardiomiopatii *takotsubo* [4–9]. Wykazano, że leczenie przyczynowe, czyli usunięcie guza chromochłonnego, wiąże się z ustąpieniem objawów i normalizacją czynności serca. Interesujące są badania, w których porównano charakterystykę kliniczną chorych z kardiomiopatią *takotsubo*, u których rozpoznano guz chromochłonny lub go nie potwierdzono [10]. Wyrażono pogląd, że guz chromochłonny powinien być uwzględniany w diagnostyce różnicowej u wszystkich chorych z kardiomiopatią *takotsubo*, a zwłaszcza u chorych w młodszym wieku, bez wywiadu wcześniejszej sytuacji stresowej i z bardziej powikłanym przebiegiem.

Przytoczone prace kliniczne wytyczają bardzo interesujący kierunek badań nad wpływem hiperkatecholaminemii na mięsień sercowy.

PIERWOTNY

HIPERALDOSTERONIZM (PA)

W ostatnich latach ukazały się prace o fundamentalnym znaczeniu dla poznania podłoża genetycznego PA. W 2011 roku, na łamach czasopisma „Science”, Choi i wsp. [11] opublikowali badania nad uwarunkowaniem genetycznym PA na tle gruczolaka kory nadnerczy. U 8 spośród 22 chorych z gruczolakiem kory nadnerczy stwierdzono mutacje genu *KCNJ5* kodującego kanał potasowy Kir 3.4. Mutacja ta częściej występowała u chorych w młodszym wieku i częściej u kobiet. Chorzy z somatyczną mutacją cechował wyższy wskaźnik aldosteron–renina.

Należy również przytoczyć badania prowadzone w 9 ośrodkach klinicznych we Francji, Niemczech i Włoszech [12]. Spośród 380 chorych z PA na tle gruczolaka kory nadnerczy u 34% występowały mutacje genu *KCNJ5* — częściej u chorych w młodszym wieku i u kobiet. Odznaczali się oni wyższym stężeniem aldosteronu w osoczu. Trzeba też wspomnieć o badaniach prowadzonych w Australii i w Anglii [13], które obejmowały 73 pacjentów z PA na tle gruczolaka kory nadnerczy. Spośród nich u 41% stwierdzono somatyczne mutacje genu *KCNJ5*. Germinalne mutacje tego genu stwierdzono także w postaci rodzinnej pierwotnego hiperaldosteronizmu (FH III, *familial hyperaldosteronism type III*) [14–16].

Dla praktyki klinicznej ważne były badania, w których stwierdzono częste występowanie opornego nadciśnienia tętniczego u chorych z PA [17, 18]. Należy odnotować badania prowadzone w ramach rejestru RESIST-POL [19], które obejmowały 204 chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym. U tych chorych, u których stwierdzono

wtórny charakter nadciśnienia, jego najczęstszą przyczyną był PA.

Trzeba ponadto wspomnieć o pracy, która ukazała się w 2010 roku na łamach czasopisma „Journal of Hypertension” [20]. Wykazano w niej częstsze występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych — niewydolności serca, choroby wieńcowej i migotania przedsionków — u chorych z PA w porównaniu z właściwie dobraną grupą chorych z pierwotnym nadciśnieniem [20].

W ostatnio opublikowanych pracach wskazuje się na dużą przydatność diagnostyczną cewnikowania żył nadnerczowych u chorych z PA [21–23]. Metoda ta pozwala na różnicowanie gruczolaka kory nadnerczy z obustronnym przerostem kory nadnerczy.

Trzeba także wspomnieć o opublikowaniu w 2014 roku przez dwie grupy ekspertów zaleceń dotyczących tego zabiegu [24, 25].

NADCIŚNIENIE NACZYNIOWO-NERKOWE NA TLE FMD

W minionych dekadach najwięcej uwagi u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym poświęcano zwężeniu tętnic nerkowych na tle miażdżycowym. Mimo że FMD tętnic wymieniano w drugiej kolejności, to w odniesieniu do etiologii zwężenia tętnic nerkowych budziła znacznie mniejsze zainteresowanie. W ostatnich latach ukazały się wyniki dużych badań klinicznych autorów amerykańskich i francuskich, które rzuciły nowe światło na patogenezę i klinikę FMD tętnic.

Ważnych nowych faktów klinicznych dostarczył wieloośrodkowy rejestr 9 ośrodków w Stanach Zjednoczonych [26], który obejmował 447 chorych z FMD tętnic. Była to, jak dotąd, najliczniejsza grupa chorych z tą patologią naczyniową. Przeważającą

większość (91%) stanowiły kobiety. Zakres wieku wahał się od 5 lat do 81 lat. W odróżnieniu od wcześniejszych badań stwierdzono podobną częstość występowania zmian dysplastycznych w tętnicach nerkowych szyjnych i kręgowych. Zmiany występujące w kilku tętnicach obserwowano u 65% chorych. Zaobserwowano również częstsze występowanie tętniaków aorty. Zdaniem autorów może to stanowić wyraz uogólnionej arteriopatii. U chorych z FMD tętnic pozaczaszkowych częściej niż w populacji ogólnej stwierdzano tętniaki mózgu.

Na szczególną uwagę zasługują badania prowadzone w klinicznym ośrodku w Paryżu pod kierunkiem wybitnego znawcy zagadnienia — Plouina [27]. Objęły one 337 chorych z FMD tętnic nerkowych współistniejących z nadciśnieniem tętniczym. Chorych podzielono na 2 grupy według zaproponowanej przez autorów klasyfikacji angiograficznej. Zmiany dysplastyczne włóknisto-mięśniowe jednoogniskowe (18%) — zmiany zlokalizowane w jednym miejscu stanowiące długie lub krótkie zwężenie koncentryczne — mogły występować obustronnie. U chorych w drugiej grupie FMD zmiany miały charakter wieloogniskowy (82%) i odznaczały się typowym obrazem „sznura paciorków”. Chorzy z jednoogniskowym FMD, w porównaniu z chorymi z wieloogniskowymi zmianami, charakteryzowali się młodym wiekiem w chwili rozpoznania (30 v. 49 lat), młodszym wiekiem występowania nadciśnienia tętniczego (26 v. 40 lat), większym odsetkiem mężczyzn (31% v. 17%), wyjątkowo wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego, częstszym paleniem tytoniu i częstszym występowaniem zmian jednostronnych (79% v. 38%). U chorych z jednoogniskową FMD

częściej wykonywano angioplastykę (90% v. 35%), która w odległej obserwacji wiązała się z normalizacją ciśnienia tętniczego u większego odsetka chorych (54% v. 26%) [27]. W artykule redakcyjnym podkreślono walory uproszczonej klasyfikacji zmian dysplastycznych na jedno- i wieloogniskowe. Zaakcentowano też znaczenie odmienności obrazu klinicznego obu postaci. Autor artykułu pisze dalej, że „wyłania się interesujące pytanie, czy FMD stanowi jednorodną chorobę, czy też obejmuje różne stany chorobowe” [28].

Bardzo interesujące są badania autorów francuskich opublikowane w 2003 roku [29]. U chorych z FMD tętnic nerkowych stwierdzono obecność zmian strukturalnych w tętnicach szyjnych i promieniowych. Miały one charakter bezobjawowy. Wysłunięto ciekawą hipotezę, zgodnie z którą FMD tętnic nerkowych stanowi uogólnioną chorobę.

Trzeba wspomnieć, że w piśmiennictwie światowym donoszono o występowaniu zmian dysplastycznych w obrębie różnych tętnic i ich podatności na rozwarstwienie [30–37].

W 2014 roku ukazał się ważny dokument, europejski konsensus, dotyczący diagnostyki i leczenia FMD tętnic opracowany przez grupę ekspertów *European Society of Hypertension, Working Group on Hypertension and the Kidney*. Nakreślono też dalsze kierunki badań w tej dziedzinie [38].

PODSUMOWANIE

Reasumując, należy stwierdzić, że wyniki ostatnio opublikowanych badań wskazują na znacznie częstsze, niż dotychczas sądzono, występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z *pheochromocytoma* i PA.

Wykazano również, że FMD nie dotyczy jedynie tętnic nerkowych

i może stanowić uogólnioną chorobę tętnic. Można oczekiwać, że rozwijane badania w najbliższej dekadzie przybliżą nas do głębszego poznania podłoża genetycznego i obrazu klinicznego omawianych postaci wtórnego nadciśnienia tętniczego.

PIŚMIENNICTWO

- Prejbisz A., Lenders J.W., Eisenhofer G. i wsp. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J. Hypertens.* 2011; 29: 2049–2060.
- Giavariani A., Chedid A., Bobne G. i wsp. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart* 2013; 99: 1438–1444.
- Riester A., Weismann D., Quinkler M. i wsp. Life-threatening emergencies in patients with pheochromocytoma. Prezentacja — 12th Meeting of the European Network for the Study of Adrenal Tumours, 22–23 listopada 2013, Budapeszt, Węgry.
- Pfister R., Diedrichs H., Dietliem M. i wsp. Typical and atypical takotsubo-like cardiomyopathy as a manifestation of pheochromocytoma. *J. Endocrinol. Invest.* 2008; 31: 382–383.
- Mrdowic I., Perucic J., Assanin M. i wsp. Transient left ventricular apical ballooning complicated by a mural thrombus and outflow tract obstruction in a patient with pheochromocytoma. *Tex. Heart Inst. J.* 2008; 35: 480–482.
- Di Valentino M., Balestra G.M., Christ M. i wsp. Inverted takotsubo cardiomyopathy due to pheochromocytoma. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 830.
- Zegdi R., Parisot C., Sleilaty G. i wsp. Pheochromocytoma-induced inverted takotsubo cardiomyopathy: a case of patient resuscitation with extracorporeal life support. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135: 434–435.
- Indal V., Baker M.L., Avyangat A. i wsp. Pheochromocytoma presenting with regular cyclic blood pressure and inverted takotsubo cardiomyopathy. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2009; 29: 81–86.
- Zieleń P., Klisiewicz A., Januszewicz A. i wsp. Pheochromocytoma-related „classic” takotsubo cardiomyopathy. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24: 363–366.
- Agarwal V., Kant G., Hans N. i wsp. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Int. J. Cardiol.* 2011; 153: 241–248.
- Choi M., Scholl V.I., Yue P. i wsp. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011; 331: 768–772.
- Boulkroun S., Beuschlein F., Rossi G.P. i wsp. Prevalence, clinical and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension* 2012; 59: 592–598.
- Azizan E.A., Muthy M., Stowasser M. i wsp. Somatic mutations affecting the selectivity filter of KCNJ5 are frequent in 2 large unselected collections of adrenal adenomas. *Hypertension* 2012; 59: 587–591.
- Mulatero P., Tamber P., Zennaro M.C. i wsp. KCNJ5 mutations in European families with nonglucocorticoid remediable familial hyperaldosteronism. *Hypertension* 2012; 59: 235–240.
- Scholl V.I., Nelson-Williams C., Yue P. i wsp. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to deifferent mutations in the potassium channel KCNJ5. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012; 109: 2533–2538.
- Scholl V.I., Lifton R. New insights into aldosterone-producing adenoma and hereditary aldosteronism: mutations in the K⁺ channel KCNJ5. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013; 22: 141–147.
- Douma S., Petidis K., Doumas M. i wsp. Prevalence of primary aldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921–1926.
- Calhoun D.A., Nihisaka M.K., Zaman M.A. i wsp. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–896.
- Florczak E., Prejbisz A., Szwencz E. i wsp. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension in the RESIST-POL study. *J. Hum. Hypertens.* 2013; 27: 678–685.
- Steinchen O., Amar L., Plouin P.F. Cardiovascular complications in patients with primary hyperaldosteronism: a controlled cross-sectional study. *J. Hypertens.* 2010; 28: e302–e303.
- Rossi G.P., Pitter G., Bernante P. i wsp. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotropin hormone (ACTH) stimulation. *J. Hypertens.* 2008; 26: 989–997.
- Kempers M.J., Lenders J.W., van Outheusden L. i wsp. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 329–337.
- Auchus R., Wians F.H. Jr, Anderson M.E. i wsp. Role of adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Horm. Metab. Res.* 2010; 42: 411–415.
- Rossi G.P., Auchus R.J., Brown M. i wsp. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014; 63: 151–160.
- Monticone S., Viola A., Rossato D. i wsp. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; pii: S2213-8587(14)70069-5. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70069-5.
- Olin J.W., Froehlich J., Gu X. i wsp. The United States Registry for fibromuscular dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation* 2012; 125: 3182–3190.
- Savard S., Steichen O., Azarine A. i wsp. Association between 2 angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. *Circulation* 2012; 126: 3062–3069.
- Olin J.W. Is fibromuscular dysplasia a single disease? *Circulation* 2012; 126: 2925–2927.
- Boutouyrie P., Gimenez-Roqueplo A.P., Fine E. i wsp. Evidence for carotid and radial artery wall subclinical lesions in renal fibromuscular dysplasia. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2287–2295.
- Touze E., Oppenheim C., Trystram D. i wsp. Fibromuscular dysplasia of cervical and intracranial arteries. *Int. J. Stroke* 2010; 5: 296–305.
- Sugaira T., Imto K., Uhida K. i wsp. Fibromuscular dysplasia associated with simultaneous spontaneous dissection of four periplural arteries in a 30-year-old man. *Am. Vase Surg.* 2011; 25: 838e–G838.
- Ogawa T., Nomura A., Komatsu H. i wsp. Fibromuscular dysplasia involving coronary arteries: a case report. *Angiology* 1999; 50: 153–156.
- Pate G.E., Lowe R., Buller C.E. Fibromuscular dysplasia of the coronary and renal arteries? *Cather. Cardiovasc. Interv.* 2005; 64: 138–145.
- Plouin P.F., Perdu J., La Batide-Alanore A. i wsp. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007; 2: 28.
- Olin J.K. Recognizing and managing fibromuscular dysplasia. *Clev. Clin. J. Med.* 2007; 74: 273–282.
- de Bray J.M., Marc G., Pautot V. i wsp. Fibromuscular dysplasia can herald symptomatic recurrence of cervical artery dissection. *Cerebrovasc. Dis.* 2007; 23: 448–452.
- Saw J., Poulter R., Fung A. i wsp. Spontaneous coronary artery dissection in patients with fibromuscular dysplasia a case swies. *Circ. Cardiovasc. Inter.* 2012; 5: 134–137.
- Persu A., Giavarirri A., Touze E. i wsp. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J. Hypertens.* 2014; 32: 1367–1378.