



# Pierwotny hiperaldosteronizm — współczesne oblicze problemu, postępy w diagnostyce i leczeniu

Primary aldosteronism — recent progress and current concepts

Sylwia Kołodziejczyk-Kruk<sup>1</sup>, Włodzimierz Januszewicz, Mariola Pęczkowska<sup>1</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>1</sup>, Wojciech Zgliczyński<sup>2</sup>, Andrzej Januszewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2013; 64 (4): 314–320

## Abstract

Primary aldosteronism (PA) is the commonest form of hormone-related hypertension, with an estimated prevalence of 6–13% in the general population of hypertensive patients. Among patients with resistant hypertension, the proportion of PA is even higher. Through intensive research in the field of basic science and the creation of large registries of patients with PA, it is possible to understand the effect of excess aldosterone not only on the cardiovascular system but also on the morphology and function of the other organs. Recent research has highlighted the differences in the regulation of calcium metabolism in patients with adrenal adenomas and PA. A lot of attention has been paid to the improvement of diagnostic methods, with particular emphasis on adrenal vein sampling, which is becoming increasingly important. In recent years there have been many publications on the prevalence of mutations in the potassium channel in patients with adrenal tumours and PA. A new form of familial hyperaldosteronism - FIII, has also been distinguished. Treatment of patients with PA still relies on the use of mineralocorticoid receptor antagonists or adrenalectomy, preferably preceded by a confirmation of aldosterone secretion lateralisation by adrenal vein sampling. (*Endokrynol Pol* 2013; 64 (zeszyt edukacyjny II): 31–37)

**Key words:** adrenalectomy, adrenal vein sampling (AVS), aldosterone-to-renin ratio (ARR), KCNJ5 mutation, mineralocorticoid receptor antagonist, primary aldosteronism (PA), KCNJ5 mutation

## Streszczenie

Pierwotny hiperaldosteronizm (PA) to najczęstsza postać nadciśnienia tętniczego uwarunkowanego hormonalnie, którego częstość w ogólnej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze szacuje się na 6–13%. Wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie odsetek chorych z PA jest jeszcze większy. Dzięki intensywnym badaniom z dziedziny nauk podstawowych i tworzeniu dużych rejestrów chorych z PA poznawany jest wpływ nadmiaru aldosteronu nie tylko na układ sercowo-naczyniowy, ale również na morfologię i funkcję pozostałych organów. W najnowszych badaniach podkreśla się odmienności w regulacji gospodarki wapniowej u chorych z gruczolakiem nadnercza i PA. Wiele miejsca poświęca się doskonaleniu metod diagnostyki, ze szczególnym uwzględnieniem cewnikowania żył nadnerczowych, które zyskuje coraz większe znaczenie. W ciągu ostatniego roku pojawiło się wiele publikacji dotyczących występowania mutacji w kanale potasowym u chorych z guzem nadnercza i PA. Wyodrębniono również nową postać rodzinnie występującego hiperaldosteronizmu — FIII. Leczenie pacjentów z PA w dalszym ciągu opiera się na stosowaniu antagonistów receptora dla mineralokortykoidów lub adrenalectomii, optymalnie poprzedzonej potwierdzeniem lateralizacji w wydzielaniu aldosteronu za pomocą cewnikowania żył nadnerczowych. (*Endokrynol Pol* 2013; 64 (education supplement II) 31–37)

**Słowa kluczowe:** adrenalectomia, antagoniści receptora dla mineralokortykoidów, cewnikowanie żył nadnerczowych, mutacja genu KCNJ5, pierwotny hiperaldosteronizm, wskaźnik aldosteronowo-reninowy

## Wstęp

Pierwotny hiperaldosteronizm jako postać wtórnego nadciśnienia tętniczego w 1954 roku wyodrębnił amerykański klinicysta Jerome Conna, który wykazał związek przyczynowy między rozwojem nadciśnienia a gruczolakiem kory nadnerczy wytwarzającym aldosteron. Pierwszy opis dwóch

chorych, u których rozwój nadciśnienia wiązano z gruczolakami o utkaniu warstwy kłębkowatej kory nadnerczy, przedstawił w 1953 roku w Polskim Tygodniku Lekarskim polski lekarz Michał Lityński [1, 2]. Od tamtego czasu nastąpił, zwłaszcza w ciągu ostatnich kilku lat, znaczny postęp w poznaniu patogenezы oraz doskonaleniu diagnostyki i leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu.



W wielu ośrodkach klinicznych zajmujących się problematyką pierwotnego hiperaldosteronizmu powstają duże międzynarodowe rejestry chorych pozwalające poznać profil kliniczny, podłoże genetyczne choroby, udoskonalić diagnostykę i leczenie, jak również zapewnić długotrwałą obserwację pacjentów. Duże nadzieje wiąże się z poznaniem podłoża genetycznego pierwotnego hiperaldosteronizmu. W ubiegłym roku w piśmiennictwie pojawiło się wiele publikacji oceniających występowanie mutacji w kanale potasowym w poszczególnych grupach pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

W niniejszej publikacji autorzy starali się przedstawić aktualne poglądy na występowanie, patogenezę, diagnostykę i leczenie tej najczęstszej postaci nadciśnienia tętniczego uwarunkowanego hormonalnie.

## Częstość występowania

Pierwotny hiperaldosteronizm (PA, *primary aldosteronism*) stanowi najczęstszą postać nadciśnienia tętniczego uwarunkowanego hormonalnie [1, 2]. Dlatego w światowym piśmiennictwie wiele uwagi poświęca się aspektom patogenetycznym i klinicznym tej postaci nadciśnienia wtórnego. Odnotować należy ostatnio opublikowane wytyczne ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia PA [3–6]. W obecnym opracowaniu autorzy skoncentrowali się na badaniach z ostatnich lat, które wniosły nowe elementy do wiedzy o pierwotnym hiperaldosteronizmie. Wciąż toczy się dyskusja wokół oceny rzeczywistej częstości występowania PA [7, 8]. W prowadzonych w ostatnich latach badaniach częstość występowania PA w ogólnej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym oceniano na 6–13% [7–9].

W dużym prospektywnym badaniu przeprowadzonym w grupie 1180 pacjentów populacji włoskiej z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym, znanym pod akronimem PAPY, pierwotny hiperaldosteronizm stwierdzono u 11% chorych [9].

W piśmiennictwie podkreśla się, że PA często występuje u chorych z opornym na leczenie hipotensyjne nadciśnieniem tętniczym. Zaslugują zwłaszcza na odnotowanie przedstawione poniżej badania oceniające związek opornego nadciśnienia z pierwotnym hiperaldosteronizmem :

- w badaniu Douma i wsp. oceniono częstość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu u 1616 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że u 1 na 10 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym występował pierwotny hiperaldosteronizm [10];
- w badaniu Calhoun i wsp., do którego włączono 88 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym,

pierwotny hiperaldosteronizm stwierdzono u co 5 chorego (20%) [11];

- do badania Gallay i wsp. włączono 90 chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Omawianą wtórną postać nadciśnienia tętniczego rozpoznano u 17% chorych [12];
- do badania Eide i wsp. włączono 90 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Pierwotny hiperaldosteronizm rozpoznano u 23% chorych [13];
- Podsumowując wyniki przytoczonych powyżej badań częstość pierwotnego hiperaldosteronizmu u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym mieści się w zakresie 11–23% [10–13].

Należy również odnotować wyniki badań prowadzonych w latach 2009–2012 w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie w ramach rejestru RESIST-POL, do którego włączono 204 chorych na prawdziwie oporne nadciśnienie tętnicze. Spośród wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego najczęściej w tej grupie chorych występował pierwotny hiperaldosteronizm stwierdzony u 16% badanych. Wykazano również związek pierwotnego hiperaldosteronizmu z obturacyjnym bezdechem sennym (OSA, *obstructive sleep apnea*) oraz zespołem metabolicznym [14].

W raporcie *An Endocrine Society Clinical Practice Guideline* wyrażono opinię, na podstawie badania przekrojowego i prospektywnego, że częstość występowania PA w ogólnej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, a także leczonych w ośrodkach specjalistycznych przekraczała 10% [4]. Na łamach czasopisma „Journal of Hypertension” ukazała się interesująca debata prowadzona przez dwóch wybitnych znawców problematyki nadciśnienia tętniczego: Kaplana i Fundera, dotycząca pierwotnego hiperaldosteronizmu [15, 16]. Kaplan prezentuje w niej pogląd, że PA nie występuje tak często jak obserwowano to w publikowanych na przestrzeni ostatnich lat badaniach oraz że diagnostyka w kierunku tej choroby jest zbyt skomplikowana i droga by objąć nią wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze. Zaleca jednak szersze stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidów w terapii nadciśnienia tętniczego [15]. Funder częściowo zgadza się z Kaplanem, w szczególności w odniesieniu do możliwości częstszego stosowania antagonistów receptora mineralokortykoidów, zwraca jednak uwagę na postęp w diagnostyce i leczeniu PA, a także na fakt, że chorzy z PA charakteryzują się bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [16]. Należy jednak pamiętać, że eplerenon, którego stosowanie wiąże się z dużo lepszą tolerancją niż stosowanie spironolaktonu, jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych, zarówno w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak i wkrótce będą też tam dostępne generyczne preparaty tego leku, w przeciwieństwie do Europy [15, 16].

## Patogeneza i wpływ aldosteronu na powikłania sercowo-naczyniowe

Pierwotny hiperaldosteronizm jest postacią nadciśnienia tętniczego o niejednorodnej patogenezie. Różni się zarówno charakterem zmian w nadnerczach, obrazem klinicznym i odmiennymi uwarunkowaniami genetycznymi.

W ostatnich dekadach rozwijane dynamicznie badania wykazały wielorakie właściwości biologiczne aldosteronu wykraczające poza jego klasyczne działania na gospodarkę wodno-elektrolitową. Wykazano, że aldosteron wywiera działanie prozapalne, nasila powstawanie wolnych rodników tlenowych, sprzyja włóknieniu serca, naczyń i nerek, aktywuje TGF $\beta_1$  i PAI $\beta_1$ , a także wpływa na układ odpornościowy [17–19]. Pierwotny hiperaldosteronizm stwarza możliwość przesłedzenia w warunkach klinicznych wpływu wytwarzanego w nadmiarze aldosteronu na ustrój.

Godne odnotowania są badania Steichen i wsp. obejmujące 460 chorych z PA. Stwierdzono u nich częstsze występowanie niewydolności serca (7,4% v. 3,6%), choroby wieńcowej (5,6 v. 1%) i migotania przedsionków w porównaniu z grupą 1291 chorych z pierwotnym nadciśnieniem [20].

W innych badaniach wykazano u chorych z PA większą grubość kompleksu intima-media tętnic szyjnych w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem pierwotnym [21]. Na uwagę zasługują także badania, w których stwierdzono zmniejszoną podatność tętnic ocenianych szyjno-udową szybkością fali tętna i większym aortalnym wskaźnikiem wzmocnienia niż u chorych z nadciśnieniem pierwotnym. Operacyjne usunięcie gruczolaka nadnerczy spowodowało zmniejszenie sztywności tętnic [22]. Interesujące są wyniki badań autorów włoskich, w których wykazano zmiany w strukturze drobnych tętniczek oporowych u chorych z PA [23, 24]. Istnieją też obserwacje wskazujące na częstsze występowanie mikroalbuminurii u pacjentów z PA [25, 26]. Donoszono również o częstszym występowaniu zaburzeń metabolicznych. Trzeba przytoczyć tu badania, w których stwierdzano częstsze występowanie zespołu metabolicznego u chorych z PA [27, 28]. Podkreśla się, że mechanizmy leżące u podłoża obserwowanej współzależności nie są w pełni wyjaśnione. Należy tu odnotować badania, które wykazały zwiększone stężenie czynników stresu oksydacyjnego i włóknienia mięśnia sercowego w porównaniu z chorymi na nadciśnienie pierwotne [29, 30].

Pierwotny hiperaldosteronizm bardzo rzadko przebiega ze złośliwym nadciśnieniem [31, 32]. Ostatnio opisano przypadek młodego mężczyzny z PA ze złośliwym nadciśnieniem i wybitnie wyrażonym przerostem lewej komory [33]. Operacyjne usunięcie gruczolaka nadnerczy spowodowało normalizację

ciśnienia tętniczego, regresję przerostu lewej komory i poprawę funkcji skurczowej. Autorzy uważają, że zarówno ciężkie nadciśnienie tętnicze, jak i bezpośredni uszkadzający wpływ aldosteronu, jako dwa niezależnie działające czynniki, spowodowały tak wybitny przerost lewej komory [33].

Sugeruje się, że obecne w kardiomiocytach receptory mineralokortykoidów mogą przyczyniać się do przebudowy mięśnia sercowego. Należy też brać pod uwagę retencję płynów w obrębie kardiomiocytów pod wpływem aldosteronu i wzrost objętości wewnątrzsercowej, któremu towarzyszy zwiększenie stresu śródściennego (*in-wall-stress*) [17, 34].

Na odnotowanie zasługują badania, które miały na celu zweryfikowanie hipotezy postulującej wpływ aldosteronu na sekrecję parathormonu (PTH, *parathormone*). Pilz i wsp. stwierdzili wyższe stężenie PTH oraz niższe stężenie wapnia w surowicy u chorych z PA w porównaniu z chorymi z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, stężenie PTH uległo istotnemu zmniejszeniu w wyniku leczenia PA (operacja lub podanie antagonisty receptora mineralokortykoidów) [35]. W innym badaniu, którym objęto 44 chorych z PA w przebiegu gruczolaka kory nadnerczy i 61 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, stwierdzono u chorych z PA również znamienne podwyższone stężenie PTH w osoczu (o 31%) w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem pierwotnym. Operacyjne usunięcie gruczolaka spowodowało normalizację stężenia PTH w osoczu i zwiększenie stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy; wyniki innego badania tej samej grupy wskazują również, że podwyższone stężenie PTH w surowicy może być przydatne w różnicowaniu postaci PA [36, 37].

## Metody diagnostyczne

### Wskaźnik aldosteronowo-reninowy (ARR)

Zgodnie z wytycznymi *An Endocrine Society Clinical Practice Guideline* oznaczenia wskaźnika aldosteron-renina (ARR, *aldosterone–renin ratio*) jest obecnie najbardziej wiarygodnym testem przesiewowym w kierunku PA. Stosunek wartości aldosteronu do aktywności reninowej osocza (PRA, *plasma renin activity*) wyrażonych odpowiednio w ng/dl i ng/ml/h, przekraczający 30, przemawia za rozpoznaniem PA [4].

Uważa się, że ARR, podobnie jak wszystkie biochemiczne testy przesiewowe obciążony jest wynikami fałszywie dodatnimi jak i fałszywie ujemnymi [38]. Stąd też duży nacisk położono na znaczenie czynników, które mogą wpływać na wiarygodność testu. Zdaniem Kaplana najczęstszą przyczyną fałszywie dodatniego wyniku testu jest niska PRA występująca u około 30% chorych z nadciśnieniem tętniczym [15].

Duży wpływ na wynik oznaczania wskaźnika PRA mogą mieć stosowane leki hipotensyjne [39]. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem często ich odstawienie nie jest możliwe. Wiąże się bowiem z ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych [5]. Ostatnio donoszono, że leki antydepresyjne powodują obniżenie wartości omawianego wskaźnika [40], z kolei doustne środki antykoncepcyjne powodują wzrost jego wartości [41]. Trzeba pamiętać, że niektóre leki hipotensyjne jedynie w nieznacznym stopniu mogą wpłynąć na wiarygodność badania. Należą do nich między innymi hydralazyna, werapamil czy doksazosyna [4].

Duży wpływ na wartość wskaźnika ARR ma dolna granica detekcji aktywności reninowej osocza. Może ona różnić się dla poszczególnych zestawów laboratoryjnych. Wartość progowa detekcji PRA nie powinna być niższa od 0,2 ng/ml/h. Postęp w zakresie metod oznaczania PRA pozwolił na oznaczenie jej wartości poniżej 0,6 ng/ml/h. Różnica pomiędzy 0,1 i 0,2 ng/ml/h może być znikoma z punktu widzenia fizjologicznego, lecz 2-krotnie zwiększa wartość ARR [1–3].

### Cewnikowanie żył nadnerczowych (AVS)

Cewnikowanie żył nadnerczowych (AVS, *adrenal vein sampling*) jest metodą z wyboru w różnicowaniu postaci PA. Pozwala określić źródło, skąd pochodzi wzmożone wydzielanie aldosteronu. Ma to istotne znaczenie, gdyż wykrycie gruczolaka kory nadnerczy wydzielającego w nadmiarze aldosteron stanowi wskazanie do leczenia operacyjnego, a obustronny przerost kory nadnerczy do leczenia zachowawczego [4].

W wytycznych *An Endocrine Society Clinical Practice Guideline* wyrażono opinię, że AVS jest złotym standardem w rozpoznaniu lateralizacji zmian w nadnerczach u chorych z PA. Podkreślono, że badanie może być wykonywane jedynie w ośrodkach specjalistycznych przez personel posiadający duże doświadczenie własne [4]. Na przestrzeni ostatnich lat ukazało się w piśmiennictwie wiele prac poświęconych ocenie przydatności diagnostycznej tej metody [42–49].

Warto odnotować retrospektywne badanie oceniające leczenie operacyjne u 168 chorych, u których rozpoznanie gruczolaka kory nadnerczy ustalono za pomocą tomografii komputerowej lub AVS. Normalizację lub lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskano u 77% chorych z jednostronnym gruczolakiem. Podkreślono przydatność AVS u chorych z typowym obrazem klinicznym PA, u których badanie wizualizacyjne nie uwidoczniło zmiany w obrębie nadnerczy [50].

Należy również wspomnieć o wynikach badań włoskich autorów poświęconych ocenie wartości diagnostycznej AVS. Badania obejmowały kolejnych 151 chorych, u których wykonano AVS, oceniano wartość graniczną wskaźnika lateralizacji dla różnicowania między zmianami

jednostronnymi (gruczolak) a obustronnym przerostem kory nadnerczy. Wykazano przydatność współczynnika w różnicowaniu zmian, podkreślono bezpieczeństwo metody, a także istotne znaczenie dużego doświadczenia zespołu wykonującego badanie [51].

Mówiąc o przydatności diagnostycznej AVS, nie można pominąć metaanalizy opublikowanej w 2009 roku [52]. Wykazano, że jednostronna zmiana w nadnerczach, uwidoczniła w badaniu obrazowym, była zgodna z wynikiem AVS jedynie u 67% badanych chorych. Interpretację wyników utrudnia fakt, że nie podano wyników leczenia operacyjnego. Nie można więc stwierdzić, która z tych metod była wiarygodna w przypadkach, w których wyniki obu badań nie były zgodne [52].

Godne uwagi są szeroko zakrojone badania autorów włoskich. Dotyczyły chorych z gruczolakiem kory nadnerczy leczonych operacyjnie. Autorzy wykazali, że czułość i swoistość AVS w tym badaniu wynosiła odpowiednio 80% i 75% [53].

Istnieją też obserwacje wskazujące na ustąpienie zmian humoralnych u prawie 100% chorych z gruczolakiem nadnerczy leczonych operacyjnie. Jedynie 20% chorych przed operacją miało wykonane AVS, a u pozostałych chorych rozpoznanie gruczolaka nadnerczy opierało się na badaniu obrazowym [54].

Plouin i wsp. wyrażają opinię, że przydatność diagnostyczną cewnikowania żył nadnerczowych można oceniać na podstawie jej zdolności przewidywania skuteczności leczenia operacyjnego. Nie stwierdzono różnic w wyniku leczenia operacyjnego pomiędzy chorymi, u których rutynowo wykonywano badanie AVS a chorymi, u których badanie to przeprowadzano wybiórczo (39% v. 42%). Autorzy stwierdzają, że przytoczone dane skłaniają do bardziej krytycznej oceny przydatności AVS. Raczej wybiórcze niż rutynowe wykonywanie AVS może zmniejszyć uciążliwość badania bez większego uszczerbku dla pacjenta [55].

W opinii amerykańskich ekspertów, wyrażonej w opublikowanych wytycznych, należy częściej wykonywać AVS. Ze względu na to, że według *Evidence Based Medicine* zalecenia te opierają się na słabo udokumentowanych badaniach, AVS można nie wykonywać w wyselekcjonowanych przypadkach z typowym obrazem gruczolaka w badaniu wizualizacyjnym [6].

### Badania genetyczne

Na przestrzeni ostatnich lat dokonał się istotny postęp w poznaniu podłoża genetycznego PA [56–58]. W 2011 roku ukazała się na łamach czasopisma „Science” odkrywcza praca Choi i wsp. dotycząca uwarunkowań genetycznych PA na tle gruczolaka kory nadnerczy [59]. Autorzy wykazali w 8 spośród 22 gruczolaków

pobranym od chorych z PA (36%) mutację genu *KCNJ5* kodującego kanał potasowy Kir3.4. Mutacja częściej występowała u chorych w młodszym wieku i częściej u kobiet niż mężczyzn. Chorych z wykrytą mutacją genu cechował wyższy wskaźnik aldosteron–renina w porównaniu z pozostałymi pacjentami [59].

W dużym badaniu opartym na materiale zgromadzonym w 9 ośrodkach klinicznych we Francji, Niemczech i Włoszech, mutacje somatyczne genu *KCNJ5* stwierdzono w 34% guzów kory nadnerczy, stwierdzono częstsze występowanie mutacji *KCNJ5* u chorych w młodszym wieku i u kobiet niż u mężczyzn; u chorych z somatyczną mutacją genu *KCNJ5* w obrębie gruczolaka obserwowano wyższe stężenie aldosteronu w osoczu niż u chorych z gruczolakiem bez stwierdzonej mutacji; u żadnego z chorych zarówno z gruczolakiem, jak i obustronnym przerostem w przebiegu PA, nie stwierdzono germinalnych mutacji *KCNJ5* [60]. Z kolei w badaniach prowadzonych w Australii i Anglii, którymi objęto gruczolaki kory nadnercza 73 chorych z PA, w 41% guzów stwierdzono somatyczne mutacje genu *KCNJ5*. Guzy z mutacjami somatycznymi *KCNJ5* były istotnie większe (1,61 v. 1,04 cm). Obecność somatycznych mutacji *KCNJ5* wiązała się z brakiem odpowiedzi stężenia aldosteronu na pionizację, co zdaniem autorów może wskazywać na odmienny fenotyp guzów z tymi mutacjami [61]. Należy również podkreślić pogląd wyrażany przez wielu autorów, że somatyczne mutacje genu *KCNJ5* kanału potasowego stanowią tylko jeden z wielu etapów złożonej patogenezы gruczolaków nadnerczy wydzielających aldosteron [56, 57, 62, 63].

Mutacje germinalne genu *KCNJ5* stwierdzono również w nowo wyodrębnionej ciężkiej postaci PA — rodzinnym PA typu III [59]. W innej pracy opisano kolejne mutacje genu *KCNJ5* związane z rodzinnym PA typu III, wykazano, że w przeciwieństwie do dotychczasowych opisów mutacje tego genu mogą wiązać się nie tylko z bardzo ciężkim przebiegiem choroby [64]. W kolejnej pracy opisującej kolejne rodziny z rodzinnym PA typu III wykazano, że miejsce mutacji genu *KCNJ5* ma bezpośrednie przełożenie na funkcjonowanie kanału potasowego i przebieg choroby, który może być bardzo ciężki (wymagający obustronnej adrenalectomii) lub łagodny (łatwo kontrolowane nadciśnienie tętnicze, brak zmian anatomicznych w nadnerczach) [65].

## Leczenie

Leczenie PA powinno być rozpoczęte jak najwcześniej, aby uniknąć powikłań sercowo-naczyniowych, nerkowych i mózgowych wywołanych uszkodzającym wpływem nadmiaru aldosteronu.

Interesujących wyników dostarczyły badania prowadzone w ramach TAIPI Study. Miały na celu prześledze-

nie wpływu leczenia operacyjnego PA na tle gruczolaka kory nadnerczy na regresję zwłóknienia mięśnia sercowego. Badania miały charakter prospektywny, obejmowały 20 pacjentów z PA leczonych w latach 2006–2008. Grupę kontrolną stanowiło 20 pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym. Oznaczano stężenie karboksyterminalnego propeptydu prokolagenu typu I (PICP, *carboxy-terminal propetide of procollagen type 1*), będącym wskaźnikiem tworzenia się kolagenu typu I. Ponadto wykonywano badania echokardiograficzne z użyciem tkankowej zmienności natężenia w cyklu pracy serca powracających ech rozproszonych (CVIBS, *ultrasonic tissue characterization by cyclic variations of integrated backscatter*). Chorzy z PA mieli wyższe ciśnienie krwi skurczowe i rozkurczowe, wyższe stężenie aldosteronu w osoczu oraz wyższy wskaźnik aldosteron–renina w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem pierwotnym. Dodatkowo cechowali się większym wskaźnikiem masy lewej komory. Stwierdzono u nich istotnie niższe wartości CVIBS oraz istotnie wyższe stężenie PICP w osoczu niż u chorych z nadciśnieniem pierwotnym, co mogło świadczyć o zwiększonym włóknieniu mięśnia sercowego. Po upływie roku od operacyjnego usunięcia gruczolaka nadnerczy stwierdzono wzrost CVIBS oraz obniżenie stężenia PICP w osoczu [66].

Autorzy stwierdzają w konkluzji, że uzyskane wyniki po raz pierwszy w literaturze wykazały cofanie się zwłóknienia mięśnia sercowego u chorych z PA po operacyjnym usunięciu gruczolaka nadnerczy. Ciekawa była obserwacja wskazująca na wyrażoną korelację CVIBS ze stężeniem aldosteronu w osoczu i aktywnością reniny w osoczu niż z ciśnieniem tętniczym. Może to wskazywać, że włóknienie mięśnia sercowego bardziej zależy od zmian hormonalnych niż od podwyższonego ciśnienia krwi [66].

Godne odnotowania są wyniki badań autorów francuskich dotyczące oceny wpływu operacyjnego usunięcia gruczolaka nadnerczy u chorych z PA na ciśnienie tętnicze i stosowane leczenie hipotensyjne [67]. Badania obejmowały 156 kolejnych pacjentów z gruczolakiem kory nadnerczy leczonych operacyjnie w jednym ośrodku klinicznym w latach 2001–2009. Adrenalectomia spowodowała normalizację ciśnienia krwi u 68 pacjentów (44%). U pozostałych chorych obserwowano obniżenie ciśnienia krwi o 21–31% oraz zmniejszenie liczby przyjmowanych leków hipotensyjnych o 1 (w skali 1–3). Uzyskany efekt hipotensyjny leczenia operacyjnego był bardziej wyrażony u pacjentów z wyższymi wartościami ciśnienia krwi w okresie przedoperacyjnym i wyższym stężeniem sodu w osoczu. Uzyskanie normalizacji ciśnienia krwi było mniej prawdopodobne u chorych z dłuższym czasem trwania nadciśnienia, wyższymi wartościami ciśnienia krwi i większą liczbą przyjmowanych leków hipotensyjnych oraz mniejszym wydalaniem aldosteronu z moczem. Autorzy wyrażają opinię, że chorzy z PA i ciężkim nadci-

śnieniem tętniczym uzyskują znaczne korzyści z leczenia operacyjnego. Jednakże uzyskanie normalizacji ciśnienia krwi jest mniej prawdopodobne [67].

Na szczególną uwagę zasługują badania prowadzone na podstawie niemieckiego rejestru pierwotnego hiperaldosteronizmu [68]. Oceniano śmiertelność u 350 chorych z PA leczonych w trzech ośrodkach klinicznych w Niemczech. Grupę kontrolną stanowiło 600 osób z prawidłowym ciśnieniem krwi i 600 chorych z nadciśnieniem tętniczym pochodzących z badań populacyjnych w Niemczech. Chorzy z PA po ustaleniu rozpoznania i wdrożeniu leczenia byli obserwowani od 1994 roku. Analizę wyników przeprowadzono w 2009 i 2010 roku. Badane parametry oceniano w układzie 2:1. Analiza wyników wykazała, że ogólna śmiertelność u chorych z PA nie różniła się od chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. Zdarzenia sercowo-naczyniowe były główną przyczyną zgonów u chorych z PA, 50% *v.* 34% u chorych z nadciśnieniem tętniczym stanowiących grupę kontrolną [68].

Uzyskane wyniki wskazują, że zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych występują częściej u leczonych chorych z PA pozostających w długotrwałej obserwacji. U pacjentów z PA wiek, współistniejąca cukrzyca i choroba wieńcowa wiązała się z większym ryzykiem zgonu. Przytoczone badania po raz pierwszy w literaturze oceniały śmiertelność u leczonych chorych z PA pozostających pod wieloletnią obserwacją. Należy podkreślić, że krzywa przeżywalności Kaplan-Meiera ulegała odchyleniu u chorych z PA po upływie 6 lat. Autorzy akcentują konieczność długofalowej obserwacji leczonych chorych z PA i ścisłej kontroli współistniejących czynników ryzyka. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których po adrenalectomii utrzymywało się nadciśnienie tętnicze bądź leczenie farmakologiczne antagonistami aldosteronu nie było w pełni zadowalające [68].

Jak już wcześniej wspomniano u chorych z idiopatycznym przerostem kory nadnerczy metodą z wyboru jest leczenie farmakologiczne polegające na podawaniu spironolaktonu lub eplerenonu [1–4].

Trzeba przytoczyć badania, które miały na celu porównanie skuteczności hipotensyjnej obu antagonistów aldosteronu u chorych z PA. Badania miały charakter prospektywny, randomizowany, otwarty. Badania obejmowały 34 pacjentów z obustronnym przerostem kory nadnerczy, a czas trwania badania wynosił 24 tygodnie. Eplerenon stosowano w dawce 50–200 mg/dobę, a spironolakton w dawce 50–400 mg/dobę. Wykazano, że oba leki wykazują porównywalny efekt hipotensyjny [69].

Należy też odnotować wyniki badań prowadzonych przez Parthasarathy i wsp. Badanie miało charakter wieloośrodkowy, obejmujące dwie zrównoważone równoległe grupy pacjentów, z podwójnie ślepą próbą i

randomizacją. Obejmowały 141 pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Chorzy otrzymywali przez 16 tygodni eplerenon we wzrastających dawkach 100–300 mg/dobę i spironolakton 75–225 mg/dobę. Efekt hipotensyjny był bardziej wyrażony u pacjentów otrzymujących spironolakton niż u chorych leczonych eplerenonem. Mimo częstszego występowania ginokomastii, mastodynii i hiperkaliemii u pacjentów otrzymujących spironolakton ogólna częstość objawów niepożądanych była porównywalna w obu leczonych grupach chorych [70].

Na uwagę zasługują obserwacje, które wykazały, że skuteczność leczenia operacyjnego (gruczolak) lub za pomocą spironolaktonu jest podobna. Jednakże obserwacje dotyczące skuteczności stosowania leczenia farmakologicznego u chorych z PA w przebiegu gruczolaka kory nadnerczy są ograniczone i adrenalectomia pozostaje u nich metodą z wyboru [71–73].

## Podsumowanie

Reasumując, należy podkreślić stale dokonujący się postęp w zakresie doskonalenia metod diagnostycznych i leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu. Szczególnie wiele w tej dziedzinie można oczekiwać od osiągnięć badań genetycznych.

## Piśmiennictwo

- Januszewicz A. Arterial hypertension An outline of the pathogenesis, diagnosis and treatment. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009.
- Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Prejbisz A. (red.). Hypertensiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of arterial hypertension. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
- Working Group of the Polish Society of Hypertension. Recommendations for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 155–168.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C i wsp. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3266–3281.
- Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M and Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: consequences of adjustment of antihypertensive medications in the screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 43–48.
- Zeiger MA, Thompson GB, Duh QV i wsp. The American Association of Clinical Endocrinology and American Association of Endocrine Surgeons: Medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* 2009; 15 (supl. 1): 1–20.
- Hannemann A, Wallaschofski K. Prevalence of primary aldosteronism in patient cohort and in population-based studies: a review of the current literature. *Horm Metab Res* 2012; 44: 157–162.
- Plouin PF, Amar L, Chatellier G. Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas and surgically correctable aldosterone — dependent hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 774–777.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C i wsp. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1392–1396.
- 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 DA, Nihizaka MK, Zaman MA i wsp. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–896.
- Gallay BJ, Ahmad S, Xu L i wsp. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 699–705.
- Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A i wsp. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 1996; 14: 1093–1097.

13. Florczak E, Prejbisz A, Szwencch E i wsp. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens* 2013; Accepted.
14. Kaplan NM. Primary aldosteronism: evidence against a second epidemic. *J Hypertens* 2012; 30: 1899–1902.
15. Funder JW. Ultimately we are in furious agreement. *J Hypertens* 2012; 30: 1903–1905.
16. Januszewicz W, Januszewicz A. Aldosterone — a hormone with multiple faces. *Postępy Nauk Med* 2009; 22: 750–755.
17. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension* 2008; 51: 161–167.
18. Herrada AA, Campino C, Amador CA i wsp. Aldosterone as a modulator of immunity: implications in the organ damage. *Hypertens* 2011; 29: 2684–2692.
19. Steichen O, Amar L, Plouin PF Cardiovascular complications in patients with primary hyperaldosteronism: a controlled cross-sectional study. *J Hypertens* 2010; 28: e302–e303.
20. Bernini G, Galetta F, Franzoni E i wsp. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *Hypertens* 2008; 26: 2399–2405.
21. Strauch B, Petrak O, Wichterle D i wsp. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 909–14.
22. Rizzoni D, Muiresan ML, Porteri E i wsp. Relationship between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 985–992.
23. Muiresan ML, Rizzoni D, Salvetti M i wsp. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular structure geometry in patients with primary and secondary hypertension. *Hypertens* 2002; 20: 1439–1444.
24. Rossi GP, Bernini G, Desideri G i wsp. Renal damage in primary aldosteronism: results of PAPY study. *Hypertension* 2006; 48: 232–238.
25. Sechi LA, Novello M, Lapenna R i wsp. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; 295: 2638–2645.
26. Ronconi V, Turchi F, Rilli S i wsp. Metabolic syndrome in primary aldosteronism and essential hypertension: relationship to adiponectin gene variants. *Natr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 93–100.
27. Fallo F, Pilon C, Urbanet R. Primary aldosteronism and metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2012; 44: 208–14.
28. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli Ch i wsp. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23–27.
29. Stehr CB, Mellado R, Ocaranza MP i wsp. Increased levels of oxidative stress: subclinical inflammation and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients. *J Hypertens* 2010; 28: 2120–2126.
30. Zarifis J, Lip GY, Leatherdale B, Beevers G. Malignant hypertension in association with primary aldosteronism. *Blood Press* 1996; 5: 250–254.
31. Kaplan NM. Primary aldosteronism with malignant hypertension. *N Engl J Med* 1963; 269: 1282–1286.
32. Prejbisz A, Klisiewicz A, Januszewicz A i wsp. A 22-year-old patient with malignant hypertension associated with primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 138–140.
33. Gaddam K, Corros C, Pimenta E i wsp. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension* 2010; 55: 1137–1142.
34. Pilz S, Kienreich K, Drechsler C i wsp. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GEOH study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E75–79.
35. Rossi GP, Ragazzo F, Seccia TM i wsp. Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2012; 60: 431–436.
36. Maniero C, Fassina A, Seccia TM i wsp. Mild hyperparathyroidism: a novel surgically correctable feature of primary aldosteronism. *Hypertens* 2012; 30: 390–395.
37. Myśliwiec J, Zukowski L, Grodzka A i wsp. Problems in diagnostics of primary aldosteronism — analysis of the own data. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 2–5.
38. Myśliwiec J, Górska M. Primary aldosteronism: a common and important problem. A practical guide to the diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 324–336.
39. Ahmed AH, Calvirol M, Gordon RD i wsp. Effects of two selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, sertraline and escitalopram on aldosterone/renin ratio in normotensive depressed male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 039–1045.
40. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ i wsp. Effect of contraceptives on aldosterone/renin assay ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method and possibly route of administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1797–1804.
41. Stowasser H, Gordon RD, Gunasekera TG i wsp. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after “non-selective” screening of hypertensive patients. *Hypertens* 2003; 21: 2149–2157.
42. Young WF, Stanson AW, Thompson GB i wsp. Role of adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227–1235.
43. Prejbisz A, Pęczkowska M, Januszewicz A i wsp. Diagnosis of primary hyperaldosteronism — an ongoing discussion. *Nadciśnienie Tętnnicze* 2004; 8: 205–217.
44. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M i wsp. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *Hypertens* 2006; 24: 737–745.
45. Kline GA, Harvey A, Jones C i wsp. Adrenal vein sampling may be not a gold-standard diagnostic test in primary aldosteronism: final diagnosis depends upon which interpretation rule is used. Variable interpretation of adrenal vein sampling. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 1035–1043.
46. Stewart PM, Allolio B. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: time for a reality check. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 146–148.
47. Auchus RJ, Wians FH Jr, Anderson ME i wsp. Role of adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 2010; 42: 411–415.
48. Monticone S, Satoh F, Giacchetti G i wsp. Effect of adrenocorticotropic hormone stimulation during adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Hypertension* 2012; 59: 840–846.
49. Letavernier E, Peyrard S, Amar L i wsp. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *Hypertens* 2008; 26: 1816–1823.
50. Rossi GP, Pitter G, Bernante P i wsp. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation. *Hypertens* 2008; 26: 989–997.
51. Kempers MJ, Lenders JW, van Outhousden L i wsp. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 2009; 151: 329–337.
52. Toniato A, Bernante P, Rossi GP i wsp. The role of adrenal venous sampling in the surgical management of primary aldosteronism. *World J Surg* 2006; 30: 624–627.
53. Tan YY, Ogilvie JB, Triponez F i wsp. Selective use of adrenal venous sampling in the lateralization of aldosterone-producing adenomas. *World J Surg* 2006; 30: 879–885.
54. Plouin PF, Rossignol P, Amar L. Selection of patients for surgery for primary aldosteronism. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 522–525.
55. Zennaro MC, Jeunemaitre X, Boulkroun S. Integrating genetics and genomics in primary aldosteronism. *Hypertension* 2012; 60: 580–588.
56. Funder JW. The genetic basis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 120–124.
57. Carey RM. Role of K<sup>+</sup> channels in the pathophysiology of primary aldosteronism. *Hypertension* 2012; 59: 534–536.
58. Choi M, Scholl UI, Yue P i wsp. K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011; 331: 768–772.
59. Boulkroun S, Beuschlein E, Rossi GP i wsp. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension* 2012; 59: 592–598.
60. Azizan EA, Murthy M, Stowasser M i wsp. Somatic mutations affecting the selectivity filter of KCNJ5 are frequent in 2 large unselected collections of adrenal aldosteronomas. *Hypertension*. 2012; 59: 587–591.
61. Funder JW. The genetic of primary aldosteronism Chapter two. *Hypertension* 2012; 59: 537–538.
62. Gomez-Sanchez CE, Gomez-Sanchez EP. Mutations of the potassium channel KCNJ5 causing aldosterone-producing adenomas: one or two hits? *Hypertension* 2012; 59: 196–197.
63. Mulatero P, Tauber P, Zennaro MC i wsp. KCNJ5 mutations in European families with nonglucocorticoid remediable familial hyperaldosteronism. *Hypertension* 2012; 59: 235–240.
64. Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P i wsp. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 2533–2538.
65. Lin YH, Wu XM, Lee HH i wsp. Adrenalectomy reverses myocardial fibrosis in patients with primary aldosteronism. *Hypertens* 2012; 30: 1605–1613.
66. Van der Linden P, Steichen O, Zinzindohoue F i wsp. Blood pressure and medication changes following adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: a follow-up study. *Hypertens* 2012; 30: 761–769.
67. Reincke M, Fisher E, Gerum S i wsp. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn’s Registry. *Hypertension* 2012; 60: 618–624.
68. Karagiannis A, Tziomalos K, Kakafika A i wsp. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 509–515.
69. Parthasarathy HK, Menard J, White WB i wsp. A double-blind randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *Hypertens* 2011; 29: 980–990.
70. Sechi LA, Novello M, Lapenna R i wsp. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; 295: 2638–2645.
71. Catena C, Colussi G, Nadalini E i wsp. Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 722–731.
72. Colussi G, Catena C, Sechi L. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 3–15.