

Zala Roš<sup>1</sup>

## Nadležnež, ki ti dvigne pritisk

43-letni moški je bil napoten v endokrinološko ambulanto zaradi več let trajajoče arterijske hipertenzije. Zaradi vztrajnih glavobolov je pri 35. letih obiskal ambulanto družinske medicine, kjer so mu izmerili krvni tlak 162/105 mmHg. Opravili so tudi vse rutinske laboratorijske preiskave, v sklopu katerih so določili koncentracijo glukoze na tešče, vrednosti elektrolitov, lipidov, serumskega kreatinina, oceno glomerulne filtracije, hemoglobin in hematokrit, naredili analizo urina z določanjem mikroalbuminurije in pregledom sedimenta ter posneli EKG. Vsi dobljeni rezultati so bili v območju normalnih vrednosti. Pri naslednjih kontrolnih pregledih so potrdili diagnozo arterijske hipertenzije in za začetek preiskovancu predlagali ureditev krvnega tlaka z zdravim življenjskim slogom in omejitvijo soli v prehrani. Zaradi vztrajajočega povišanega krvnega tlaka so čez eno leto uvedli lisinopril (zaviralec angiotenzinske konvertaze) in nifedipin (zaviralec kalcijevih kanalčkov), pri 40. letih so v terapijo dodali še hidroklorotiazid (tiazidni diuretik). Pri 42. letih je bil na internističnem oddelku obravnavan zaradi hipertenzivne krize, pri čemer so ugotovili znižane vrednosti serumskega kalija, ta je bil 3,10 mmol/l (normalne vrednosti so 3,80–5,50 mmol/l).

### Vprašanja

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza? Navedite vzroke in opišite patogenezo bolezni.
2. Katere diferencialne diagnoze bi izključili in zakaj?
3. Kateri so značilni klinični in laboratorijski znaki te diagnoze?
4. Kako bi bolezen diagnosticirali?
5. Kakšno je zdravljenje te bolezni in kakšna je prognoza?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

<sup>1</sup> Zala Roš, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; zala.ros@medrazgl.si

## Odgovori

1. Najverjetneje gre za primarni aldosteronizem, kar je stanje neustrezno visokega avtonomnega izločanja aldosterona iz skorje nadledvičnih žlez. Glavna značilnost tega stanja je povišan krvni tlak in predstavlja najpogostejši vzrok sekundarne hipertenzije (1). Najpogosteje nastane kot posledica obojestranske hiperplazije skorje nadledvičnic ali enostranskega adenoma, ki proizvaja aldosteron, kar imenujemo tudi Connov sindrom. Druge oblike, kamor uvrščamo primarno enostransko adrenalno hiperplazijo, karcinom nadledvičnice in ektopične tumorje, ki izločajo aldosteron, ter družinski hiperaldosteronizem tipov 1–3, so bistveno redkejša (1, 2). Povišane vrednosti aldosterona povzročijo zavoro izločanja renina, zaradi svojih učinkov pa zadrževanje natrija in vode v telesu (brez edemov zaradi fenomena aldosteronskega pobega), povišanje krvnega tlaka in zvečano izločanje kalija v ledvicah (v redkih primerih lahko pri teh bolnikih ugotovimo hipokaliemijo) (1, 3). Trajno zvišane koncentracije aldosterona preko oksidativnega stresa in remodelacije kolagena vplivajo na nastanek endotelijske disfunkcije, hipertrofije levega prekata in fibroze v ledvicah, srcu in žilah (1).
2. Med diferencialne diagnoze bi vključili esencialno hipertenzijo in vse ostale oblike sekundarne hipertenzije (1, 4). Esencialna hipertenzija bi bila možen vzrok, vendar bi ob zdravljenju pričakovali izboljšanje stanja. Glede na starost bolnika bi prej pomislili na sekundarne vzroke (4). Ena izmed možnih oblik bi bila ledvična hipertenzija, lahko renovaskularna kot posledica zožitve ledvične arterije ali renoprivna kot posledica propada ledvičnega parenhima, vendar bi to obliko zaradi normalnih rezultatov ledvičnih testov izključili (4). Lahko bi šlo za ostale hormonske motnje, kot sta feokromocitom, pri katerem bi pri bolniku poleg povišanega krvnega tlaka in glavobolov pričakovali še palpitacije, povečano znojenje in bledico, ter hipertiroza, pri kateri bi pri bolniku pričakovali nemir, utrujenost, razdražljivost, hujšanje, slabo prenašanje vročine in povišanje ščitničnih hormonov v krvi (1). Pomisliti bi morali tudi na koarktacijo aorte, predvsem blago, saj so hujše oblike po navadi diagnosticirane že ob rojstvu ali v otroštvu, pričakovali pa bi razliko v krvnem tlaku na zgornjih in spodnjih okončinah. Lahko bi šlo tudi za sekundarno hipertenzijo, povzročeno z zdravili, kot so imunosupresivi, vendar bolnik jemanja drugih zdravil ne navaja (4).
3. Za primarni aldosteronizem je značilen klinični trias povišanega krvnega tlaka, hipokaliemije in metabolne alkaloze, vendar se pri bolnikih skupek vseh treh značilnosti redko pojavi. Povišan krvni tlak je sicer prisoten pri večini bolnikov, ta je pogosto močno povišan in odporen na zdravljenje, lahko povzroča glavobole in retinopatijo (1). Hipokaliemija se pojavi le pri približno tretjini bolnikov in je pogostejša pri primarnem aldosteronizmu kot posledici adenoma nadledvičnice (1, 3). Ker je kalij po navadi le blago znižan, se tudi živčno-mišični simptomi, srčne aritmije ter nefrogeni diabetes insipidus le redko pojavijo. Lahko je prisotna blaga hipervolemija brez edemov. Le redko ugotovimo prisotnost blage hipernatriemije, metabolne alkaloze in hipomagneziemije (1). Vsi bolniki s primarnim aldosteronizmom imajo zaradi systemskega učinka aldosterona na srce in žilje povečano tveganje za srčno-žilne zaplete in presnovni sindrom (1, 5).

4. Primarni aldosteronizem diagnosticiramo s pomočjo presejalnih in potrditvenih metod (1, 2). Za presejanje se uporablja določanje razmerja med plazemskim aldosteronom in plazemsko reninsko aktivnostjo (PRA). Pomembno je, da pred odvzemom krvi uredimo hipokaliemijo, saj lahko ta neposredno zavira izločanje aldosterona iz nadledvičnic, prav tako moramo za vsaj štiri tedne ukiniti antagonist mineralokortikoidnih receptorjev ter za dva tedna ukiniti ostale diuretike. Če ugotovimo, da je razmerje aldosteron/PRA več kot 1 ter je plazemska koncentracija aldosterona povišana, posumimo na primarni aldosteronizem (1, 5). Po pozitivnem presejalnem testu moramo diagnozo še potrditi, pri tem se poslužujemo supresijskih testov. Pri nas uporabljamo obremenitveni test s fiziološko raztopino, v sklopu katerega bolnikom v štirih urah v sedečem položaju intravensko apliciramo dva litra fiziološke raztopine. Kadar se plazemski aldosteron po testu ne zniža pod 0,17 nmol/l, gre za primarni aldosteronizem (1, 5). Po dokazu diagnoze je zaradi odločitve o zdravljenju pomembno razlikovanje med obojestransko idiopatsko hiperplazijo skorje nadledvičnic in enostranskim adenomom, ki proizvaja aldosteron (2). CT je pomembna začetna slikovna preiskava za izključitev redkih velikih tumorjev, kot je karcinom skorje nadledvičnic. Če je bolnik primeren kandidat za kirurško zdravljenje, enostransko prekomerno izločanje aldosterona dokažemo s selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven (angl. *adrenal venous sampling*, AVS), ki je invazivna in tehnično zahtevna preiskava (1). V primeru, da z AVS ne potrdimo enostranske bolezni, vendar kljub temu za to obstaja velik sum, lahko opravimo pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT) z 11-C-metomidatom, ki je močan zaviralec dveh steroidogenih encimov v skorji nadledvičnice. Preiskava je neinvazivna, a težje dostopna (5).
5. V primeru enostranskega adenoma, ki proizvaja aldosteron, se lahko odločimo za enostransko laparoskopsko adrenalektomijo, s čimer krvni tlak popolnoma normaliziramo pri približno 40 % bolnikov, pri ostalih pa vsaj olajšamo vodenje arterijske hipertenzije (5). Ostale bolnike zdravimo z antagonist mineralokortikoidnih receptorjev. Zdravilo prvega izbora predstavlja spironolakton, ki uspešno zniža krvni tlak in varuje tarčne organe. Njegov neželeni učinek je ginekomastija, zato se v takem primeru odločimo za dražji in manj učinkovit eplerenon. Pogosto morajo bolniki jemati še dodatna zdravila za nižanje krvnega tlaka ter omejiti sol v prehrani (1, 2).

## LITERATURA

1. Kocjan T. Bolezni endokrinih žlez in kosti. In: Košnik M, Štajer D. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotrštvo Buča d.o.o.; 2018. p. 709–860.
2. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: Practical clinical perspectives. *J Intern Med.* 2019; 285 (2): 126–48.
3. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101 (5): 1889–916.
4. Pirkmajer S, Bajrovič FF, Sketelj J. Arterijska hipertenzija. In: Pirkmajer S. Temelji patološke fiziologije. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2019. p. 157–163.
5. Kukman S, Šmid T, Kocjan T. Poti in stranpoti pri diagnosticiranju primarnega aldosteronizma. *Zdrav Vestn.* 2019; 88 (1–2): 61–70.