
Bojan Marković¹, Mirjana Stojković^{1,2}, Tamara Janić¹,
Jovana Babić¹, Ivana Đurković¹, Nata Joksimović¹,
Biljana Nedeljković Beleslin^{1,2}, Jasmina Ćirić^{1,2},
Miloš Žarković^{1,2}

NEDOUMICE U DIJAGNOSTICI PRIMARNOG ALDOSTERONIZMA

Sažetak: Aldosteron je mineralokortikoidni hormon poreklom iz glomerularne zone kore nadbubrežne žlezde. Njegov glavni mehanizam dejstva je reapsorpcija natrijuma, uz sekreciju jona kalijuma i vodonika, i predstavlja poslednji hormonski signal renin-angiotenzin-aldosteron sistema koji učestvuje u regulaciji cirkulišućeg volumena i sistemskog vaskularnog otpora. Hipokalijemija i hipertenzija su dva pokazatelja koja upućuju na razmišljanje u pravcu dijagnoze hiperaldosteronizma. Prikazali smo slučaj pacijenta kod kojeg je dijagnoza hipertenzije postavljena u njegovoj 30. godini. Prvi put je hipokalijemija registrovana u njegovoj 59. godini, 2023. godine (3,1 mmol/L). Analizirani *RAAS* markeri ukazali su da je ALDO/PRA odnos bio povišen. Kompjuterizovanom tomografijom dokazana je promena na desnoj nadbubrežnoj žlezdi veličine 9 mm. S obzirom na to da su bazne vrednosti aldosterona bile u opsegu za zdravu populaciju, uz suprimovanu vrednost plazma reninske aktivnosti u jednom uzorku, postavljena je sumnja na primarni aldosteronizam. Shodno tome, bilo je neophodno uraditi potvrđne supresione testove u cilju definisanja dijagnoze.

Ključne reči: sekundarne hipertenzije, aldosteronizam, hipokalijemija

Uvod:

Aldosteron je hormon kore nadbubrežne žlezde i predstavlja deo kompleksnog renin-angiotenzin-aldosteron sistema (*RAAS*) (1). U fiziološkim uslovima ovaj hormon reguliše elektrolitni status, tako što povećava reapsorpciju natrijuma, uz povlačenje vode za sobom, a sekretuje jone kalijuma (2). Jedan od mogućih razloga povećane

¹ Bojan Marković, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Odeljenje za bolesti štitaste žlezde

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

produkcije aldosterona može biti patologija nadbubrežnih žlezda. Pored *RAAS*-a, postoje regulatorni mehanizmi koji su manjeg uticaja, poput adrenokortikotropnog hormona (*ACTH*), atrijalnog natriuretskog peptida (*ANP*) ili dopamina. Najveći broj pacijenata ima primarnu-esencijalnu hipertenziju, a 5 do 10% slučajeva može da ima sekundarnu, endokrinu hipertenziju, uključujući aldosteronizam, *Cushing*-ov sindrom ili oboljenje štitaste žlezde (3). Najčešći uzroci primarnog aldosteronizma su aldosteron produkujući adenom (*APA*), bilateralna adrenalna hiperplazija (*IHA*), a ređe su familijarne forme bolesti (4).

Prikaz slučaja:

Kod pacijenta muškog pola, starog 60 godina, postavljena je dijagnoza povišenog krvnog pritiska postavljena u njegovoj 30. godini života, dok je prvi put hipokalijemija (K: 3,1mmol/L) registrovana u 59. godini, koja se održava i po prekidu terapije diuretikom. Nefrološkom evaluacijom isključena je stenoza renalnih arterija. U ambulantnim uslovima analizirana je *RAAS* osovina, koja je ukazala na suprimovanu plazma reninsku aktivnost (0,7 μ IU/mL; ref. vrednosti 2,8–39,9), uz neadekvatnu vrednost aldosterona, u opsegu za zdrave osobe (19,3 ng/dL), a odnos ALDO/PRA je granično povišen (*ARR*=27).

Tokom hospitalizacije na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS učinjena su ispitivanja u pravcu primarnog aldosteronizma. Kompjuterizovanom tomografijom je dokazana mala promena na desnoj nadbubrežnoj žlezdi veličine 9mm, a endokrinološkim funkcionalnim testovima isključena je autonomna kortizolska sekrecija i kateholaminski eksces. Na aldosteron neutralnoj terapiji registrovane su ponovo vrednosti aldosterona u referentnom opsegu za zdravu populaciju uz suprimovanu PRA u jednom uzorku (ALDO 345,5...254,4, PRA <0,3...5), zbog čega nismo mogli da isključimo dijagnozu primarnog aldosteronizma. Shodno tome, bilo je neophodno uraditi potvrdne supresione testove u cilju definisanja dijagnoze (Tabela 1, 2).

Tabela 1. Kaptoprilski test

Kaptoprilski test		
	ALDO ng/dL	PRA ng/mL/h
0 min	30	<0,3
120 min	15,44	0,48

Tabela 2. Infuzioni test

Infuzioni test		
	ALDO ng/dL	PRA ng/mL/h
0 min	21,83	0,35
30 min	13,59	1,70
60 min	18,46	<0,3
120 min	11,66	<0,3
240 min	10,39	1,1

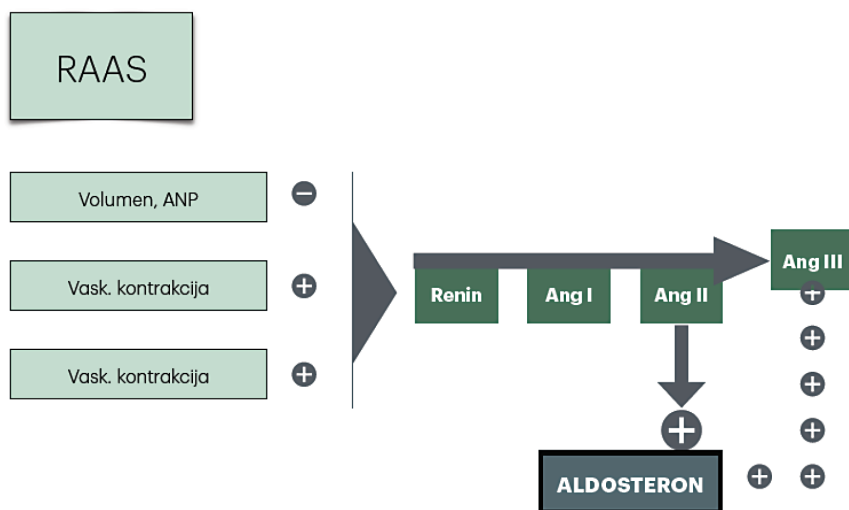
Ranije je registrovana atrijalna fibrilacija, koja je sanirana radiofrekventnom ablacijom. U 2023. g. imao je infarkt miokarda, kada su implantirana dva stenta. Ultrazvukom srca opisana je hipokinezija do akinezija bazalnog segmenta septuma i bazalnog segmenta inferoposteriornog zida (EF 60%). Porodična anamneza nije opterećena za ranu hipertenziju i kardiocerebrovaskularne događaje. Bivši pušač.

Diskusija:

Mineralokortikoidni hormon aldosteron je zadužen za održavanje cirkulišućeg volumena i serumskih koncentracija kalijuma, koji povratnom spregom regulišu lučenje aldosterona iz glomerularne zone kore nadbubrežne žlezde (Shema 1). Inhibitori aldosterona su ANP i lokalno dopamin, dok je aktivacija sinteze renina pod uticajem sniženog cirkulišućeg volumena i beta-adrenergičke stimulacije simpatikusa (5). Povišene vrednosti kalijuma inhibiraju sintezu renina, dok direktno pojačavaju sintezu aldosterona, što objašnjava činjenicu da *RAAS* predstavlja zaštitni kompenzatorni mehanizam od hiperkalijemije. Nasuprot tome, hipokalijemija smanjuje sintezu aldosterona, a diuretici koji favorizuju gubitak kalijuma utiču na koncentracije renina i aldosterona u plazmi. Renin se konvertuje u angiotenzinogen, a zatim u angiotenzin I, dok pod uticajem angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) pretvara angiotenzin II koji stimuliše aldosteron.

Finalni produkt angiotenzina II se metaboliše u jetri u angiotenzin III, heptapeptid koji takođe stimuliše lučenje aldosterona (6). Značajnu ulogu imaju prostaglandini I₂ i E₂, a dokazano je i da metoklopramid povećava lučenje aldosterona.

Shema 1. RAAS



Dve stvari koje navode lekare da razmišljaju u pravcu aldosteronizma su: 1. hipertenzija, naročito nastala u mlađem životnom dobu; 2. hipokalijemija. Prediktivna vrednost prisustva obe komponente je 50% (7). U ranijim godinama života primarni aldosteronizam može da bude asimptomatski. Pacijenti se uglavnom žale na glavobolju, crvenilo lica, zujanje u ušima, međutim, kod dugo nekontrolisane hipertenzije može doći do slabljenja vida, poremećaja svesti i hipertenzivne encefalopatije. Hipokalijemija može da dovede do umora, slabosti, opstipacije, poremećaja srčanog ritma, ali oko 60% osoba sa *PA* je normokalijemično (8). Shodno tome, od izuzetnog značaja je da se ovaj klinički entitet prepozna s obzirom na mnogobrojne komplikacije koje nastaju tokom života.

Prema smernicama *Joint National Commission*, u cilju skrininga za *PA* preporuka je da se testiraju svi pacijenti sa: 1. hipertenzijom stadijuma 2 (>160–179/100–109mmHg), stadijuma 3 (>180/110 mmHg), ili rezistentnom hipertenzijom na višestepenoj terapiji (>140/90mmHg); 2. spontanom hipokalijemijom ili hipokalijemijom izazvanom diureticima; 3. hipertenzijom i adrenalnim incidentalomom; 4. pozitivnom porodičnom anamnezom za ranu hipertenziju ili cerebrovaskularni događaj (9). U porodičnoj anamnezi kod kojih se moždani udar desio pre 40. godine života, potrebno je razmišljati o glukokortikoid posredovanom aldosteronizmu (*GPA*), što nije bio slučaj kod našeg pacijenta.

Najčešći razlozi za postojanje primarnog aldosteronizma su idiopatska bilateralna adrenalna hiperplazija (*IHA*) i adrenalni adenomi (*APA*), koji su uglavnom mali produkujući adenomi (manji od 2 cm). Postoji nekoliko razlika između ova dva klinička entiteta: 1. *APA* su hirurški izlečivi, dok *IHA* nije; 2. *APA* imaju veći stepen

produkcije aldosterona u odnosu na druge forme; 3. posledice i komplikacije su teže kod *APA* (10, 11). Budući da je naš pacijent imao morfološki supstrat, adenom na desnoj nadbubrežnoj žlezdi veličine 9 mm, uz podatak o rano nastaloj hipertenziji sa spontanom hipokalijemijom, testiranje je započeto u pravcu primarnog aldosteronizma. Vizuelizacija nadbubrežnih žlezda preporučena je kod svih pacijenata sa dokazanim aldosteronizmom, a snimanje magnetnom rezonancom nije informativnije u odnosu na kompjuterizovanu tomografiju (12).

Ukoliko postoji hipokalijemija, pre početaka testiranja potrebno je da se nadoknadi kalijum, a zatim se uzimaju uzorci krvi za aldosteron i PRA ili renin na aldosteron neutralnoj terapiji (*washout*), a potom se analizira ALDO/PRA odnos (*ARR*), s obzirom na to da kod jednog broja pacijenata može postojati *PA* sa urednim vrednostima ovih hormona (36–48%). U literaturi se spominje značajniji *ARR* koji bi ukazao na mogući aldosteronizam 20–40, dok većina autora smatra da *ARR* preko 35 ima 100% senzitivnost i oko 92% specifičnost. Ipak, drugi, pored pozitivnog *ARR*, u kriterijum za *PA* svrstavaju i povišene vrednosti aldosterona. Ukoliko su rezultati nekonkluzivni, kao u slučaju našeg pacijenta, potrebno je da se urade dodatni dijagnostički – funkcionalni testovi, tzv. potvrdni testovi (oralno opterećenje natrijumom, kaptoprilski test, akutna intravaskularna ekspanzija volumena – infuzioni test, fludrokortizonski test).

U slučaju našeg pacijenta urađena su dva supresiona testa, najpre kaptoprilski, a zatim infuzioni test. U kaptoprilskom testu pacijentu se daje 50 mg kaptoprila, a test se tumači tako što u osoba koje nemaju *PA* vrednost aldosterona pada za više od 20% u odnosu na inicijalnu vrednost. Odnosno, vrednost aldosterona treba da padne ispod 15 ng/dL u 120. minutu. U vodiču *Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in patients with hypertension: a practical approach endorsed by the British and Irish Hypertension Society* opisani su strožiji kriterijumu, da kod zdravih osoba vrednosti aldosterona treba da padnu za 30% u odnosu na aldosteron u nultom minutu, tj. na 8 ng/dL na kraju testa. Dok odnos ALDO/PRA posle 2h treba da bude ispod 30 (13). Senzitivnost testa je 90–100%, a specifičnost 50–80%. U odnosu na baznu vrednost aldosterona (30,87 ng/dL), u ovom testu kod našeg pacijenta došlo je do supresije sekrecije aldosterona (120 minut: 15,44 ng/dL), što, prema mišljenju nekih autora, isključuje postojanje *PA*, dok kod drugih ne. Istovremeno, došlo je do porasta vrednosti PRA, što bi dodatno više govorilo protiv postojanja *PA*, uz oprez pri zaključivanju zbog i dalje niske vrednosti PRA.

U infuzionom testu pacijent se opterećuje izotoničnim slanim rastvorom datim i.v. 500 mL/h tokom 4–6 sati, koji dovodi do supresije aldosterona u serumu na <10 ng/dL kod zdravih, ali ne i u primarnom aldosteronizmu. Međutim, stav pojedinih autora je da na kraju testa supresija aldosterona na 5–10 ng/dL je siva zona, dok su drugi definisali *cut-off* vrednost na 6,8 ng/dL (14, 15, 16, 17). Tako, kod našeg pacijenta aldosteron je suprimovan do 10,39 ng/dL, što bi predstavljalo graničnu supresiju.

Veliki značaj u procesu testiranja ima prekonocni supresioni test deksametazonom 1 mg, koji bi mogao da sugeriše u pravcu glukokortikoid posredovanog aldosteronizma (*GPA*). *GPA* predstavlja autozomno dominantnu naslednu formu aldosteronizma, kod kojeg postoji „ektopično” lučenje aldosterona iz zone retikularis. Takvo stanje viška mineralokortikoda je pod uticajem ACTH, te se postavljanjem dijagnoze ovako retke forme bolesti lečenje zasniva na dugotrajnoj primeni malih doza kortikosteroida. Nakon prekonocnog supresionog testa deksametazonom (1 mg) uzeti su uzorci za analizu *RAAS*, kojima je isključeno postojanje *GPA* kod našeg pacijenta.

Lečenje PA se zasniva na upotrebi farmakološke terapije ili operativnom lečenju. Prva linija izbora medikamenata su mineralokortikoidni antagonisti (spironolakton, eplerenon), glukokortikoidi i drugi diuretici koji štede kalijum (trimateren, amilorid). Uobičajene doze spironolaktona su 50–200 mg, a normalizacija krvnog pritiska se očekuje za 4 do 8 nedelja. Neželjeni efekti ovog leka su ginekomastija, smanjenje libida, impotencija kod muškarca, dok kod žena mogu da se jave iregularni menstrualni ciklusi. Zamena za spironolakton je eplerenon (50 mg dva puta na dan), ali je dosta skuplji i manje potentniji mineralokortikoidni antagonist. Kod pacijenata sa *IHA* uspešno lečenje se zasniva na primeni kalcijumskih blokatora, a naročito i ACE inhibitora, koji smanjuje stvaranje *Ang II*.

Adrenalektomija je terapija izbora za adenome (*APA*), međutim, opcije koje su u fokusu proučavanja su delimična adrenelektomija, tj. klinasta resekcija i ekstrakcija adenoma (*APA*) ili adrenelektomija sa očuvanjem medule. U slučajevima postojanja kontraindikacija za adrenelektomiju opisano je nekoliko prikaza slučaja primene perkutane injekcije etanola u *APA* (18, 19).

Zaključak:

Prikazali smo pacijenta sa dijagnostikovanom hipertenzijom u mladoj životnoj dobi i registrovanom spontanom hipokalijemijom. S obzirom na to da je CT-om viđen maleni adenom (9 mm), inicijalno je razmišljano u pravcu aldosteronizma, tj. aldosteron produkujućeg adenoma. Nakon kompletnog testiranja zaključeno je: 1. da se kod pacijenta povremeno registruje suprimovana plazma reninska aktivnost uz vrednost aldosterona, u opsegu za zdrave osobe 2; odnos aldosteron/renin je povišen; 3. u kaptoprilskom i infuzionom testu aldosteron je suprimovan na granične vrednosti za testove 4; porodična anamneza nije bila opterećena hipertenzijom i vaskularnim događajima uz uredan prekonocni deksametazonski test (*GPA*). U ovom trenutku, na osnovu kriterijuma koje podržava jedna grupa autora, mogli bismo isključiti primarni aldosteronizam, dok na osnovu strožijih kriterijuma, podržanih od strane nekih autora, ovakvi rezultati bi i dalje govorili u prilog postojanja autonomne produkcije aldosterona. Uprkos različitim preporukama, adrenalno vensko semplovanje bi imalo najveći dijagnostički značaj u dobijenim rezultatima *svih zona*.

1. Young WF Jr. Diagnosis and management of primary aldosteronism. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. [updated 2018 Feb 8; cited 2024 Dec 6].
2. Scott JH, Menouar MA, Dunn RJ. Physiology, Aldosterone. 2023 May 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29261963.
3. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, 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. doi: 10.1210/jc.2015–4061. PMID: 26934393.
4. Hellman P, Björklund P, Åkerström T. Aldosterone-producing adenomas. *Vitam Horm*. 2019; 109:407–31. doi: 10.1016/bs.vh.2018.10.007. PMID: 30678866.
5. Wagner CA. Effect of mineralocorticoids on acid-base balance. *Nephron Physiol*. 2014; 128(1–2): 26–34. doi: 10.1159/000368266. PMID: 25377117.
6. Schilbach K, Junnila RK, Bidlingmaier M. Aldosterone to renin ratio as screening tool in primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 127(2–3): 84–92. doi: 10.1055/a-0672-0836. PMID: 30165708.
7. Cruz DN, Perazella MA. Hypertension and hypokalemia: unusual syndromes. *Conn Med*. 1997; 61(2): 67–75. PMID: 9066195.
8. Gruber S, Beuschlein F. Hypokalemia and the prevalence of primary aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2020; 52(6): 347–56. doi: 10.1055/a-1134-4980. PMID: 32252108.
9. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5): 507–20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
10. Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ. Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension. In: Swales JD, editor. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publications; 1994. pp. 865–92.
11. Kaplan NM. Primary aldosteronism. In: Kaplan NM, editor. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 8th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. pp. 455–79.
12. McAlister FA, Lewanczuk RZ. Primary hyperaldosteronism and adrenal incidentaloma: an argument for physiologic testing before adrenalectomy. *Can J Surg*. 1998; 41(4): 299–305. PMID: 9711163; PMCID: PMC3950085.
13. Faconti L, Kulkarni S, Delles C, et al. Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in patients with hypertension: a practical approach endorsed by the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypertens*. 2024; 38(1): 8–18. doi: 10.1038/s41371-023-00875-1.
14. Solar M, Makarova E, Ballon M, Pelouch R, Ceral J. Confirmatory testing in primary aldosteronism: extensive medication switching is not needed in all patients. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(4): 679–86. doi: 10.1530/EJE-11-0914. PMID: 22253400; PMCID: PMC3315831.
15. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*. 2007; 50(3): 424–31.

16. Maiolino G, Rossitto G, Bisogni V, Cesari M, Seccia TM, Plebani M, et al.; PAPY Study Investigators. Quantitative value of aldosterone-renin ratio for detection of aldosterone-producing adenoma: the Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;50:e005574.
17. Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E, Ahmed AH, Gordon RD. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev.* 2010;31(1):39-56.
18. Ronconi V, Turchi F, Appolloni G, di Tizio V, Boscaro M, Giacchetti G. Aldosterone, mineralocorticoid receptor and the metabolic syndrome: role of the mineralocorticoid receptor antagonists. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012; 10(2): 238–46. doi: 10.2174/157016112799304969. PMID: 22022770.
19. Minowada S, Fujimura T, Takahashi N, Kishi H, Hasuo K, Minami M. Computed tomography-guided percutaneous acetic acid injection therapy for functioning adrenocortical adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5814–7. doi: 10.1210/jc.2003-030530. PMID: 14671174.