
Bojan Marković¹, Mirjana Stojković^{1,2}, Nata Joksimović¹,
Tamara Janić¹, Jovana Babić¹, Marija Miletić^{1,2},
Biljana Nedeljković Beleslin^{1,2}, Miloš Žarković^{1,2}

ZNAČAJNA SUPRESIJA ALDOSTERONA DEKSAMETAZONOM

Sažetak: ACTH zavisni aldosteronizam (*Glucocorticoid remediable aldosteronism* - GRA) predstavlja retku, autozomno-dominantnu formu primarnog aldosteronizma koja nastaje usled himerizacije gena CYP11B1/CYP11B2 i dovodi do povećane produkcije aldosterona. Supresija aldosterona deksametazonom može ukazivati na ovaj poremećaj, dok genetska analiza ostaje zlatni standard dijagnostike. Prikazana je pacijentkinja sa dugogodišnjom arterijskom hipertenzijom koja je dijagnostikovana u ranoj odrasloj dobi. Zabeležen je povišen bazalni aldosteron uz granične vrednosti odnosa aldosteron/plazma reninska aktivnost. Radiološka dijagnostika nije ukazala na morfološke promene nadbubrežnih žlezda. Učinjeni su potvrdni testovi (kaptoprilski test, infuzioni test, DST). Deksametasonski supresioni test pokazao je značajnu supresiju aldosterona, što je pobudilo sumnju na GRA i dovelo do indikacije za genetsko testiranje. Diferencijalna dijagnoza hiperaldosteronizma obuhvata adenom, hiperplaziju, ektopičnu produkciju i genetske oblike kao što je GRA. Biohemijska supresija aldosterona može ukazivati na familijarni oblik aldosteronizma tip I, ali nije dovoljna za potvrdu dijagnoze. Genetska analiza omogućava definitivno razlikovanje GRA od drugih oblika primarnog aldosteronizma. Kod pacijentkinje je, uprkos biohemijskim nalazima koji su delimično sugerisali GRA, genetskim testiranjem isključeno prisustvo CYP11B1/CYP11B2 himernog gena. Ovaj slučaj ukazuje na važnost genetske potvrde kod sumnje na GRA, naročito u mlađih bolesnika sa opterećenjem u porodičnoj anamnezi.

Ključne reči: GRA, CYP11B1/CYP11B2, aldosteronizam.

¹ Bojan Marković, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, e-mail: bovamed@gmail.com

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija.

Uvod: Supresija aldosterona deksametazonom predstavlja ključni dijagnostički test u postavljanju dijagnoze familijarnog hiperaldosteronizma tipa I (GRA), koji se efikasno leči oralnom primenom niskih doza glukokortikosteroida.[1] Ipak, zlatni standard dijagnostikovanja ovog poremećaja predstavlja genetska analiza kojom se otkriva gen CYP11B1/CYP11B2, nastao između ova dva gena, što dovodi do ACTH-zavisne prekomerne produkcije aldosterona.[2] Ovaj poremećaj obično se manifestuje hipertenzijom u detinjstvu ili ranoj odrasloj dobi, a rana dijagnoza omogućava prevenciju kardiovaskularnih komplikacija.[3,4]

Prikaz slučaja: Pacijentkinja ima dijagnozu arterijske hipertenzije od 30. godine života. Tokom poslednjih pet godina antihipertenzivna terapija joj je menjana jednom godišnje. Uobičajene vrednosti krvnog pritiska kreću se oko 150/110 mmHg, dok su najviše registrovane vrednosti dostizale 203/158 mmHg, uz sedmične epizode naglih hipertenzivnih skokova. Porodična anamneza je opterećena hipertenzijom, jer se otac pacientkinje leči od hipertenzije od mladosti. U sklopu obrade sekundarne hipertenzije urađena je radiološka dijagnostika. Na kompjuterizovanoj tomografiji: desna nadbubrežna žlezda je urednog izgleda, dok je leva blago voluminoznijeg medijalnog kraka. U poslednje vreme pacientkinja navodi učestale migrene praćene povišenim krvnim pritiskom, zbog čega se povremeno do često javlja u urgentni centar.

Ambulantno je utvrđen povišen nivo aldosterona (271 ng/L; referentna vrednost do 174 ng/L), uz granično snižen serumskog kalijuma (K 3,7 mmol/L). U bolničkim uslovima ponovljeno je određivanje aldosterona i renina, pri čemu je odnos aldosteron/PRA bio u sivoj zoni (27,1; aldosteron 325,7 ng/L; PRA 1,20 ng/mL/h). Zbog kliničkih i anamneznihi podataka sprovedeni su potvrdni testovi. Na kaptoprilskom testu registrovane su vrednosti aldosterona od 204,3 ng/L u početku, 109,6 ng/L nakon 90 minuta i 72,5 ng/L nakon 120 minuta, dok se renin povećao sa 0,79 ng/mL/h na 1,5 i 2,2 ng/mL/h. Infuzioni test fiziološkim rastvorom pokazao je sledeće vrednosti aldosterona: 208,6 ng/L u početku, 137,9 nakon 30 minuta, 123,7 nakon 60 minuta, 162,9 nakon 120 minuta i 119,6 ng/L nakon 240 minuta, dok su vrednosti PRA bile u opsegu od 0,84 do 1,10 ng/mL/h. Deksametasonskim supresionim testom potvrđen je značajan pad aldosterona, sa početnih 206,2 ng/L na 82,1 ng/L nakon dvodnevne primene deksametazona, uz porast PRA sa 0,36 na 0,76 ng/mL/h.

Diskusija: Aldosteron je mineralokortikoidni hormon poreklom iz nadbubrežnih žlezda i predstavlja deo renin-angiotenzin-aldosteron osovine, koja utiče na elektrolitni status, balans vode i regulaciju krvnog pritiska u fiziološkim uslovima. [5] Primarni aldosteronizam je jedan od uzroka sekundarne hipertenzije.[6] Postoji nekoliko stanja koja dovode do povećane produkcije aldosterona, a to su: aldosteron-produkujući adenom (obično veći od 1 cm, poznat i kao Conn-ov adenom); mikroadenomi koji produkuju aldosteron (manji od 1 cm); adrenalna hiperplazija

(unilateralna ili bilateralna); adrenokortikalni karcinom (ACC); ektopično lučenje aldosterona (aldosteron-sekretujući tumori, npr. u jajnicima); familijarni hiperaldosteronizam tipa I.[7] Ovo stanje se često manifestuje simptomima poput rezistentne hipertenzije, hipokalemije i mišićne slabosti.[8] Dijagnoza se postavlja merenjem odnosa aldosteron/renin u plazmi, a potvrđuje se konfirmacionim testovima (kao što su testovi supresije aldosterona solju ili kaptoprilom, ili test supresije deksametazonom za FH-I).[5] Lečenje zavisi od uzroka: za adenom je česta hirurška intervencija (adrenalektomija) i predstavlja izlečenje, dok se kod hiperplazije ili nemogućnosti/nedostatak motivacije pacijenta za hirurškim lečenjem, primenjuju se antagonisti mineralokortikoidnih receptora poput spironolaktona ili eplerenona.[9] U slučaju FH-I, terapija glukokortikoidima poput deksametazona može biti efikasna u kontroli hipertenzije.[10]

Sredinom 20. veka Sutherland je opisao porodicu u kojoj su otac i sin još u ranoj životnoj dobi razvili arterijsku hipertenziju praćenu hipokalijemijom.[11] Ovaj klinički slučaj predstavlja jedan od prvih opisa mogućeg porodičnog, autozomno-dominantnog oblika primarnog aldosteronizma, kasnije poznatog kao GRA (Glucocorticoid-remediable aldosteronism).[1] Daljim istraživanjima, Sutherland i njegove kolege ustanovili su da se radi o varijanti primarnog aldosteronizma kod koje je povećano lučenje aldosterona zavisno od ACTH.[11] Zbog te osobine otkriveno je da se hipertenzija kod ovih pacijenata može uspešno kontrolisati malim dozama deksametazona, koji suprimira ACTH i time smanjuje prekomernu produkciju aldosterona, a zatim i njegove preterane efekte.[12]

Brojne studije, naročito one koje se bave mlađom populacijom sa GRA oblikom aldosteronizma, ukazuju da pacijenti sa ovim genotipom često razvijaju izraženu arterijsku hipertenziju praćenu pozitivnom porodičnom anamnezom.[3,8] U porodica ovih bolesnika često se mogu naći slučajevi ranog početka hipertenzije ili čak kardiovaskularnih komplikacija u mlađoj životnoj dobi.[4] Zbog toga se preporučuje da se na mogućnost GRA-a posebno obrati pažnja kod: 1) osoba mlađih od 20 godina koje razvijaju hipertenziju, naročito ako je udružena sa hipokalijemijom, ali hipokalijemija nije nužna; 2) porodica u kojima je zabeležena hipertenzija ili cerebrovaskularni događaj pre 40. godine života.[5] Anamnestički podaci, kao i kliničko-biohemijski nalazi, od velikog su značaja za prepoznavanje pacijenata koje je potrebno uputiti na dalju genetsku obradu.[4]

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze predstavlja genetska analiza, kojom se detektuje prisustvo kombinovanog gena nastalog procesom himerizacije dva različita gena, CYP11B1 (11 β -hidroksilaza) i CYP11B2 (aldosteron sintaza).[13] Ovaj novonastali himerični gen nastaje usled greške tokom neadekvatnog crossing-over procesa, što je posledica velike strukturne sličnosti ova dva gena.[2] Genetska analiza zasniva se na primeni lančane reakcije polimeraze (PCR) na DNK izolovanu iz periferne krvi pacijenta.[13]

S obzirom na moguću nedostupnost genetskih analiza, kao alternativni dijagnostički pristup može se koristiti deksametazonski test, uz praćenje markera RAAS-osovine, sa posebnim akcentom na PRA.[1] Ukoliko se koncentracija aldosterona u plazmi suprimuje ispod 4 ng/dL nakon višednevne primene deksametazona (4 dana, 0,5 mg na 6 sati), nalaz može ukazivati na GRA oblik.[1] Ipak, genetska analiza i dalje predstavlja superioran dijagnostički alat u odnosu na biohemijske testove.[5]

Zaključak: Radi se o pacijentkinji sa ranom dijagnozom arterijske hipertenzije, kod koje je bazalno registrovan povišen aldosteron uz granične vrednosti *“sive zone”* odnosa aldosteron/plazma reninska aktivnost. Rezultati sprovedenih potvrdnih testova ukazuju da se **ne radi** o primarnom aldosteronizmu. Ipak, sumnju je pobudila značajna supresija aldosterona u deksametazonskom supresionom testu, koja bi mogla ukazivati na glukokortikoid-remediabilni aldosteronizam (GRA). Ova mogućnost je zatim isključena genetskim testiranjem, koja predstavlja zlatni standard u dijagnostici.

Literatura

1. Elston MS, Boyle V, Conaglen JV, et al. Genetic testing for familial hyperaldosteronism type 1 in Aotearoa/New Zealand. *Intern Med J.* 2024;54(11):1814-1820. doi:10.1111/imj.16511.
2. Mulatero P, Araujo-Castro M, Pacak K, et al. Familial hyperaldosteronism: an European Reference Network on Rare Endocrine Conditions clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2024;190(4):G1-G12. doi:10.1093/ajendo/lvae029.
3. Zeman J, Veldhuisen DJ, Kamilaris C, et al. Glucocorticoid Remediable Aldosteronism in a Family with a Strong History of Cerebral Aneurysms and Hypertension. *Prague Med Rep.* 2025;126(3):151-154. doi:10.14712/23362936.2025.23.
4. Araujo-Castro M, Martín-Rojas Marcos P, Parra Ramírez L, et al. Genetic Testing for Primary Aldosteronism in SPAIN: Results From the SPAIN-ALDO Registry and Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(5):e1573-e1579. doi:10.1210/clinem/dgae523.
5. Narasingolu M Hasini, Kumar A, Quaiser S, et al. A Case of Primary Aldosteronism Masquerading as Bartter and Gitelman Syndromes. *Cureus.* 2024;16(12):e75644. doi:10.7759/cureus.75644.
6. Tan ST, Stowasser M, Gundy SC, et al. Systematic Review of Therapeutic Agents and Long-Term Outcomes of Familial Hyperaldosteronism Type 1. Hypertension. 2023;81(7):1507-16. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21054.
7. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J.* 1966;95(22):1109-19.

8. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature*. 1992;355(6357):262-5.
9. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4341-4. doi:10.1210/jcem.84.12.6258.
10. Halperin F, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(2):333-41. doi:10.1016/j.ecl.2011.01.012.
11. Methe H, Murji A, Gillmore J, et al. Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a young adult with a family history of Conn's syndrome. *Clin Case Rep*. 2018;6(3):518-22. doi:10.1002/ccr3.1414.
12. Sanga V, Mulatero P, Veglio F, et al. Familial hyperaldosteronism type 1 and pregnancy: successful treatment with low dose dexamethasone. *Blood Press*. 2021;30(3):155-8. doi:10.1080/08037051.2020.1863771.
13. Aglony M, Martínez-Aguayo A, Carvajal CA, et al. Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population. *Hypertension*. 2011;57(6):1117-21. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168740.