

Poti in stranpoti pri diagnosticiranju primarnega aldosteronizma

Pathways and dead ends in the diagnostics of primary aldosteronism

Sara Kukman,¹ Tina Šmid,¹ Tomaž Kocjan²

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/

Correspondence:

Tomaž Kocjan, e: tomaz.kocjan@gmail.com

Ključne besede:

adenom skorje nadledvičnice; primarni hiperaldosteronizem; arterijska hipertenzija; selektivna kateterizacija nadledvičnih ven; adrenaektomija

Key words:

adrenocortical adenoma; primary hyperaldosteronism; hypertension; adrenal vein sampling; adrenalectomy

Prispelo: 7. 5. 2018

Sprejeto: 5. 11. 2018

Izvleček

Predstavljamo bolnika s tumorjem leve nadledvičnice, ki je bil vrsto let obravnavan zaradi odporne hipertenzije in hipokaliemije. Potrjen je bil izrazit primarni aldosteronizem, vendar kljub večkratnim poskusom s selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven enostranske bolezni nismo uspeli dokazati. Z antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev bolezni nismo uspeli obvladati, trdne osnove za kirurško zdravljenje pa tudi ni bilo. Klinične in laboratorijske značilnosti bolnika so govorile za enostransko bolezen, zato smo ga napotili še na PET CT z 11-C-metomidatom v Veliko Britanijo. Tako smo dokazali enostransko bolezen in bolnika ozdravili z levostransko laparoskopsko adrenaektomijo.

Abstract

We present a patient with a tumour of the left adrenal gland who has been treated for resistant hypertension and hypokalaemia for years. Primary aldosteronism was confirmed, but despite multiple attempts at adrenal vein sampling we were unable to prove unilateral disease. Treatment with mineralocorticoid receptor antagonists was not successful, however no clear indication for surgical treatment was present. Patient's clinical and laboratory characteristics pointed to unilateral disease, so he was referred for PET CT with 11-C-metomidate in the United Kingdom. Unilateral disease was confirmed, and the patient was cured by left-sided laparoscopic adrenalectomy.

Citirajte kot/Cite as: Kukman S, Šmid T, Kocjan T. [Pathways and dead ends in the diagnostics of primary aldosteronism]. *Zdrav Vestn.* 2019;88(1–2):61–70.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2840

1 Uvod

Arterijska hipertenzija (AH) je stanje, ko je sistemski arterijski tlak trajno povišan na 140/90 mm Hg ali več. Pogostnost AH s starostjo narašča. V Sloveniji jo najdemo kar pri okoli 60 % odraslega prebivalstva (1). V približno 90 % primerov govorimo o primarni (esencialni) AH, ki je posledica komple-

ksnih medsebojnih vplivov genetskih in okoljskih dejavnikov (2). Z ustreznimi ukrepi lahko dosežemo ciljni krvni tlak (KT) pod 140/90 mm Hg in tako zmanjšamo pogostnost resnih srčno-žilnih dogodkov (1). Pri sekundarni AH je vzrok za visok KT znan. Čeprav je delež teh bolnikov le okoli 10 %, je pomembno, da

jih prepoznamo, saj gre za popravljivo stanje, ki ga lahko dokončno ozdravimo, če odpravimo vzrok (3). Najpogostejši vzrok sekundarne hipertenzije je verjetno primarni aldosteronizem (PA) (4).

PA enačimo z avtonomnim in čezmernim izločanjem aldosterona iz skorje nadledvičnih žlez (5). Razlikujemo dve glavni obliki bolezni, in sicer obojestransko idiopatsko adrenalno hiperplazijo (*angl.* idiopathic hyperaldosteronism, IHA), in enostranski adenom nadledvičnice, ki izloča aldosteron (*angl.* aldosterone-producing adenoma, APA oz. Connov sindrom). Enostransko bolezen lahko izjemoma povzroči tudi karcinom skorje nadledvičnice, ki izloča mineralokortikoide, pogosteje pa primarna enostranska adrenalna hiperplazija, pri kateri je klinična obravnava enaka, kot je pri APA (6). Ker negativna povratna zanka pri PA ne deluje, pride do zadrževanja vode in soli ter zvišanja KT, v hujših primerih pa tudi do pojava hipokaliemije in presnovne alkaloze (5,7).

PA ima okrog 6 % hipertnikov, ki se zdravijo na primarni ravni zdravstvenega varstva. Pogostnost bolezni narašča z višino KT, v nedavni raziskavi npr. od 3,9 % pri AH prve stopnje do 11,8 % pri AH tretje stopnje (8). Zvišan KT je večinoma edini znak PA, zato se bolezen pogosto spregleda (9). To je pomembno, saj neprepoznani PA povzroča višjo obolevnost in smrtnost kot enako huda esencialna hipertenzija. Dolgotrajna izpostavljenost visokim ravnam aldosterona namreč škoduje srčno-žilnemu sistemu in ledvicam. Bolniki s PA v primerjavi z bolniki z esencialno hipertenzijo pogosteje zbolevajo za aritmijami, koronarno boleznijo, srčnim popuščanjem, infarktom, proteinurijo in ledvičnim popuščanjem (5). Večja je tudi prevalenca metaboličnega sindroma (6).

Ameriško združenje za endokrinologijo (*angl.* Endocrine Society) zato pri-

poroča presejanje populacije z visokim tveganjem za PA, kamor sodijo bolniki s hipertenzijo in spontano hipokaliemijo ali hipokaliemijo po zdravljenju z diuretiki, z odporno hipertenzijo, s hipertenzijo in incidentalomom nadledvičnice, s stalno povišanim krvnim tlakom nad 150/100 mm Hg, s hipertenzijo in obstruktivno apnejo med spanjem, s hipertenzijo in družinsko anamnezo zgodnje hipertenzije ali možganske kapi v mladosti (< 40 let) in hipertoničnimi, ki imajo sorodnike s PA v prvem kolenu (5).

Za presejanje uporabljamo določanje razmerja plazemske koncentracije aldosterona (*angl.* plasma aldosterone concentration, PAC) in plazemske aktivnosti renina (*angl.* plasma renin activity, PRA) (*angl.* aldosterone/renin ratio, ARR). Vrednosti ARR nad 1 nmol/L na µg/L/h so sumljive za avtonomno izločanje aldosterona, če je PAC sorazmerno visoka, npr. nad 0,3 nmol/L. Pred določanjem ARR moramo korigirati morebitno hipokaliemijo, vsaj zadnje štiri tedne so kontraindicirani antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev (*angl.* mineralocorticoid receptor antagonists, MRA). Dva tedna prej ukinemo po možnosti tudi ostale diuretike, opustitev vseh drugih antihipertenzivov, razen nedihipirodinskih kalcijevih antagonistov, blokatorjev alfa in moksonidina, pa je potrebna le v primeru visokega kliničnega suma na PA in negativnih hormonskih izvidov. PA dokončno potrdimo z enim od potrditvenih testov. Pri nas bolniku intravensko vbrizgamo dva litra fiziološke raztopine v štirih urah. Če se PAC po testu ne zniža pod 0,14 nmol/L, je PA potrjen (5).

Enostranski PA zdravimo prvenstveno kirurško z laparoskopsko adrenaletomijo, obojestransko obliko PA pa s spironolaktinom ali drugim MRA. V primeru, da se bolnik ne strinja z opera-

cijo ali ni primeren kandidat za kirurški poseg, tudi enostransko bolezen zdravimo z MRA (4). Pri bolnikih s PA, mlajših od 20 let ali s pozitivno družinsko anamnezo PA ali možganske kapi pred 40. letom, opravimo še genetsko testiranje na družinski hiperaldosteronizem, ki pa ga prav tako zdravimo z zdravili (6).

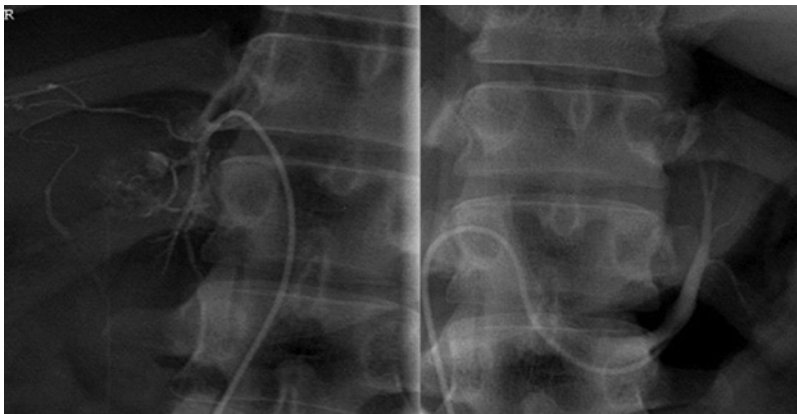
Če bolnik s potrjenim PA želi operacijo, je torej ključno, da se loči med enostransko in obojestransko obliko bolezni. Najprej opravimo CT nadledvičnic, da izključimo večji tumor, ki bi bil lahko karcinom nadledvičnice, nato pasled selektivna kateterizacija nadledvičnih ven (*angl.* adrenal vein sampling, AVS) (5). Gre za preiskavo, pri kateri interventni radiolog preko femoralne vene vzame vzorec krvi za določitev koncentracije aldosterona in kortizola najprej iz desne in iz leve nadledvične vene, nato pa še iz spodnje vene kave (*lat.* vena cava inferior, VCI). Tehnično uspešnost AVS preverimo z izračunom razmerja med kortizolom v vsaki od nadledvičnih ven in v VCI (*angl.* selectivity index, SI), ki mora biti nad 5, če preiskavo napravimo ob stimulaciji z ACTH, tako kot to delamo v naši ustanovi. Za odločitev o vrsti zdravljenja je najpomembnejši izračun gradienta razmerij aldosteron/kortizol med istostransko in nasprotnostransko nadledvično veno (*angl.* lateralisation index, LI). Vrednosti nad 4 govorijo za enostransko obliko PA (10). AVS je invazivna, tehnično zahtevna in draga diagnostična preiskava, vendar je zaradi svoje visoke občutljivosti in specifičnosti zlati standard za razlikovanje med obema glavnima oblikama PA (4,5). Če z AVS zanesljivo dokažemo enostransko bolezen, z laparoskopsko adrenalektomijo popolnoma normaliziramo KT pri približno 40 % bolnikov, pri večini ostalih pa vodenje AH bistveno olajšamo. Operacija je bolj uspešna pri mlajših bolnikih in pri ženskah, njen

rezultat pa poslabšajo daljše trajanje AH (> 10 let), družinska obremenjenost z AH, višji indeks telesne mase, slabše ledvično delovanje in večje število antihipertenzivnih zdravil pred adrenalektomijo (11,12).

Ker je PA pogost, pot do operacije sorazmerno zapletena, njen uspeh pa odvisen od številnih dejavnikov, obseg diagnostike vedno individualno prilagodimo. Starostniku s sumom na PA, ki ima številne pridružene bolezni, lahko po določitvi ARR ali celo brez testiranja uvedemo MRA v nizkem odmerku, če to dovoljuje njegova ledvična funkcija. Slikovne preiskave so pri takšnih bolnikih obvezne samo, če imajo izrazito zvišan krvni tlak in/ali hudo hipokaliemijo, da ne bi spregledali karcinoma nadledvičnice. Posebej natančno vedno pretehtamo odločitev za invazivno diagnosticiranje. Če si bolnik ne želi kirurškega zdravljenja, za AVS ni razloga in lahko uvedemo MRA. Nasprotno vse diagnostične možnosti ponudimo bolniku, ki si operacijo želi, ima visoko klinično verjetnost za enostransko bolezen in precejšnjo možnost za ozdravitev (4), kot je v predstavljenem kliničnem primeru.

2 Prikaz primera

Predstavljamo moškega, rojenega leta 1962, ki je bil v našo endokrinološko ambulanto prvič napoten leta 2004 zaradi hipokaliemije. Močno znižan serumski kalij 2,2 mmol/L (referenčne vrednosti 3,80–5,50 mmol/L) in zelo zvišan KT 200/150 mm Hg so mu ugotovili že leta 2003 med hospitalizacijo na Travmatološki kliniki. Zaradi AH je bil zdravljen od leta 2001 (nifedipin Adalat OROS) 30 mg in irbesartan (Aprovel) 300 mg dnevno), drugih kroničnih bolezni ni imel. Tudi oče in mati sta bila hipertonika. Brat je v starosti 55 let utrpel miokardni infarkt.



Slika 1: Angiografski posnetek med selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven.

Leta 2004 pri kliničnem pregledu razen zvišanega KT (160/100 mm Hg) ni bilo posebnosti. Med laboratorijskimi izvidi je izstopal močno znižan serumski kalij (2,77 mmol/L), zato smo po vzpostavitvi normalne vrednosti kalija opravili presejalno testiranje za PA, ki je bilo pozitivno (PAC 0,95 nmol/L; PRA 0,42 µg/L/h; ARR 2,26 nmol/L na µg/L/h). Poleg že predpisanega antihipertenzivnega zdravljenja smo predpisali šumeče tablete kalijevega citrata (Kalinor) in predvideli nadaljnje diagnostično testiranje na našem oddelku. Ob sprejemu je bil serumski kalij še vedno enako znižan (2,77 mmol/l), PRA pa tokrat povsem zavrta (manj kot 0,15 µg/L/h). Ker smo ugotovili tudi za PA značilno metabolno alkalozo, smo uvedli kalijev klorid, ki pa vsebuje le 6,7 mmol kalija na tableto. Bolnik je za normaliza-

cijo serumskega kalija zato potreboval tudi intenzivno nadomeščanje s sicer alkalnim, a znatno močnejšim Kalinorjem (40 mmol kalija na tableto). Opravljen je bil ortostatski test, med katerim se je kortizol ustrezno znižal (287,8 nmol/L ob 8 h in 173,5 nmol/L ob 12 h), koncentracija aldosterona pa porasla (0,78 nmol/L ob 8 h in 1,04 nmol/L ob 12 h), kar naj bi govorilo v prid obojestranske bolezni. Uveden je bil MRA – spironolakton (Aldactone) 50 mg dnevno. Potrditveni test ni bil opravljen. CT trebuha je v levi nadledvični žlezi pokazal 1 cm velik tumor, verjetno adenom. Sledila je AVS, ki naj bi bila prav tako skladna z obojestranskim čezmernim izločanjem aldosterona (Tabela 1, Slika 1). Svetovano je bilo nadaljnje jemanje spironolaktona (Aldactone) 50 mg, kakor tudi preostala antihipertenzivna terapija (nifedipin (Adalat OROS) 30 mg in irbesartan (Aprovel) 150 mg dnevno).

Ponovni pregled v endokrinološki ambulanti je sledil šele leta 2014. Takrat 51-letni gospod je bil napoten zaradi postopnega večanja že znanega tumorja leve nadledvičnice. Leta 2010 naj bi namreč na UZ meril 23 × 24 mm, leta 2011 23 × 25 mm, januarja 2013 25 × 28 mm in decembra 2013 28 × 29 mm. Povečanje glede na leto 2004 je potrdil tudi kontrolni CT trebuha po protokolu za nadledvične žleze, kjer je bil sedaj viden tumor velikosti 26 × 29 × 29 mm, po

Tabela 1: Rezultati prve selektivne kateterizacije nadledvičnih ven.

Mesto odvzema vzorca	Aldosteron (nmol/L)	Kortizol (nmol/L)
Desna nadledvična vena	58	> 30.000
Desna nadledvična vena skozi mikrokater	33,4	> 30.000
Leva nadledvična vena	66,8	> 30.000
VCI	5,2	1113

Legenda: VCI – spodnja vena kava.

merilih CT adenom (Slika 2). Gospod je zadnje 3 do 4 leta opazal, da je krvni tlak slabše urejen kot v preteklosti (povprečno 155/105 mmHg, tudi do 170/115 mmHg). Raven kalija si je na vsake tri mesece redno kontroliral pri osebnem zdravniku; vedno je bila prisotna hipokaliemija. Ob tem ni navajal večjih težav. Na UZ abdomna v zadnjih letih so opisali tudi levostransko nefrolitiazio in dva polipa žolčnika. Ehokardiografsko je bila vidna le blaga mitralna in trikuspidalna insuficienca. Ugotovljena je bila še kronična ledvična odpoved stopnje 1–2. Med kontrolnimi laboratorijskimi izvidi so izstopali pozitivni kateholamini v urinu. Zaradi znane nefrolitiazije se je preverjala tudi kalcotropna os, kjer ni bilo odstopanj od normale.

Sledila je hospitalizacija zaradi poskusa dokončne opredelitve hormonske aktivnosti spremembe v levi nadledvičnici. Kateholamini v urinu so bili tokrat nizko normalni, tako da smo možnost feokromocitoma izključili. Zaradi hude hipokaliemije smo s težavo ukinili spironolakton, normalizirali kalij z nadomeščanjem in z obremenitvijo s fiziološko raztopino zanesljivo potrdili PA (PAC bazalno 3,86 nmol/L, po 240 min 3,52 nmol/L). Po natančnem pregledu stare dokumentacije smo ugotovili, da je gospod ob prvi izvedbi AVS prejemal spironolakton, kar pa je kontraindicirano, zato smo preiskavo ponovno izvedli

brez tega zdravila. Vendar ta zaradi kompleksne žilne anatomije in pomanjkanja ustreznega katetra tehnično ni uspela. AVS smo nato ponovili še tretjič, tokrat uspešno. Kljub biokemično izrazitem PA presenetljivo ponovno nismo dokazali enostranske bolezni (Tabela 2), saj je bil gradient razmerij aldosteron/kortizol med levo in desno nadledvično veno (LI) le 2,7. Nadaljevali smo z MRA, in sicer z eplerenonom (Inspra 50 mg).

V začetku leta 2015, približno pol leta po zadnji AVS, je gospod ponovno izrazil željo za kirurško zdravljenje. Serumski kalij in krvni tlak namreč kljub zdaj že zelo visokemu odmerku eplerenona (Inspra 2 × 100 mg) in večirnem antihipertenzivnem zdravljenju (nifedipin (Adalat OROS) 2 × 60 mg in irbesartan (Aprovel) 300 mg zjutraj) nista bila dobro urejena. Ker razen počasne rasti tumorja benignega izgleda za kirurško zdravljenje nismo imeli prave osnove, smo glede na dolgotrajno, težko obvladljivo obliko PA, pri čemer kljub trem AVS v Sloveniji nismo uspeli potrditi enostranske bolezni, septembra 2015 predlagali, da gospod opravi še PET CT z 11-C-metomidatom v Veliki Britaniji. Izvid te preiskave je pokazal aldosteronom leve nadledvičnice (Slika 3). Opravili so tudi 1-miligramski deksametazonski test (1-mg DMT), pri čemer ni prišlo do popolne supresije (kortizol 81 nmol/L, normalno pod 50 nmol/L). Avtonomno izločanje

Tabela 2: Rezultati tretje selektivne kateterizacije nadledvičnih ven.

Mesto odvzema vzorca	Aldosteron (nmol/L)	Kortizol (nmol/L)	Razmerje aldosteron/kortizol
Desna nadledvična vena	56,60	19010	0,00297
Leva nadledvična vena	213,50	26293	0,00812
VCI	10,80	1181	0,0091

Legenda: VCI – spodnja vena kava.



Slika 2: Adenom leve nadledvične žleze (puščica) na CT posnetku.

kortizola iz tumorja je bilo potrjeno kasneje tudi pri nas. Septembra 2016 je bila opravljena laparoskopska levostranska adrenalektomija. Gospod je med kirurškim zdravljenjem in po njem prejemal glukokortikoidno kritje. Insuficienco hipofizno-nadledvične osi po operaciji smo izključili. Patohistološki izvid je pokazal nodularno hiperplazijo skorje nadledvičnice. Gospod je neposredno po operaciji ob hidrokortizonu v visokih odmerkih sprva še potreboval nadomestke kalija in dvotirno antihipertenzivno zdravljenje (lacipidin (Lacipil) 6 mg zjutraj, irbesartan (Aprovel) 300 mg zjutraj), med hospitalizacijo pa smo hidrokortizon ukinili in nadomeščanje kalija lahko ukinili. Ob uvedenem antihipertenzivnem zdravljenju so pričeli tlaki postopoma upadati.

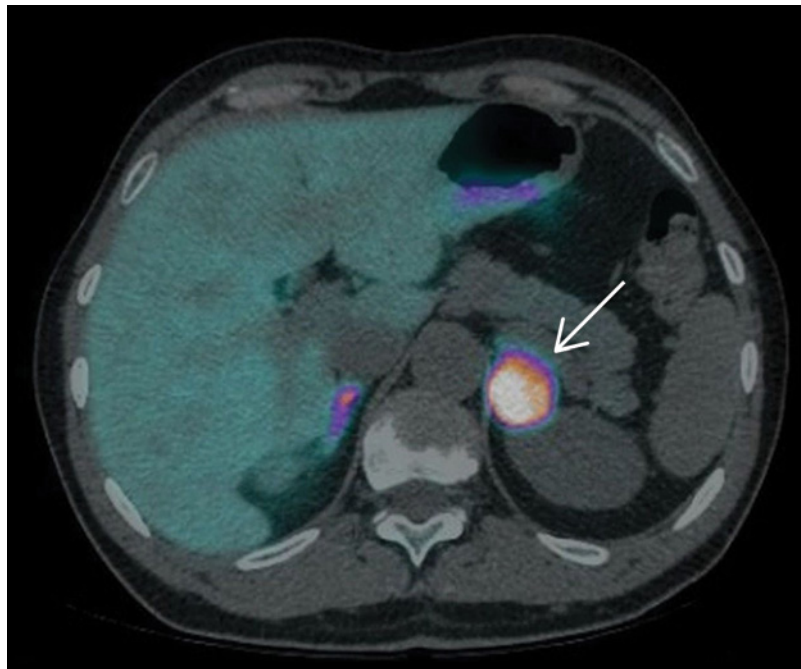
Ob ambulantnem pregledu marca 2017 se je gospod počutil odlično. Vrednosti serumskega kalija so se normalizirale, KT je bil dobro urejen le s telmisartanom 40 mg dnevno. Kontrolni

hormonski izvidi so pokazali, da primarnega aldosteronizma ni več (PAC 0,28 nmol/L; PRA 2,15 µg/L/h; ARR 0,13 nmol/l na µg/L/h).

3 Razpravljanje

Hipertenzija kot posledica blage hipervolemije ostaja glavna značilnost PA in je navzoča pri večini bolnikov, medtem ko za hipokaliemijo velja, da je najverjetneje prisotna le pri manjšini bolnikov s PA (polovica bolnikov z APA in petina bolnikov z IHA) (5). V našem primeru zaradi močno zvišane ga KT in vztrajne hude hipokaliemije na PA ni bilo težko pomisliti. Tudi presejalno testiranje z določanjem razmerja ARR je bilo pozitivno. Pri večini bolnikov s pozitivnim ARR testom moramo za dokončen dokaz avtonomnega izločanja aldosterona opraviti še enega ali več potrditvenih testov, kakršen je test obremenitve s fiziološko raztopino, saj ima lahko tretjina bolnikov s pozitivnim testom ARR dejansko esencialno hipertenzijo (13). Ta test v letu 2004 ni bil opravljen. Po novih priporočilih za diagnozo PA zadošča prisotnost spontane hipokaliemije, povsem zavrta vrednost PRA in PAC > 550 pmol/L (5). Pri našem bolniku so bila izpolnjena vsa ta merila, le PRA sprva ni bila povsem zavrta, najverjetneje zaradi zdravljenja z irbesartanom (Aprovel).

Z namenom razlikovati med enostransko in obojestransko obliko PA je bil v letu 2004 izveden ortostatski test, ki ga danes zaradi nezanesljivosti ne izvajamo več. Porast angiotenzina II v pokončnem položaju med testom namreč ne zviša PAC le fiziološko in pri bolnikih z obojestransko obliko PA, pač pa tudi pri delu bolnikov z enostranskim PA (5). Do porasta PAC med ortostatskim testom je prišlo tudi pri našem bolniku, kar naj bi bil dodaten argument za oboje-



Slika 3: Adenom leve nadledvične žleze (puščica) na PET-CT z 11-C-metomidatom.

stransko bolezen. Po klinični presoji pa je šlo sicer že v letu 2004, še zlasti pa 10 let kasneje, precej bolj verjetno za enostransko bolezen. Ti bolniki imajo namreč hujšo hipertenzijo, visoko bazalno PAC ($> 0,7$ nmol/L) ali visoko PAC po testu obremenitve s fiziološko raztopino ($> 0,28$ nmol/L), so mlajši od 50 let in imajo pogostejše hipokaliemijo kot bolniki z obojestranskim PA (5).

CT nadledvičnic pri našem bolniku je pokazal 1 cm velik tumor v levi nadledvični žlezi, verjetno adenom. CT in/ali MR sicer nista dovolj natančni metodi za ločevanje med enostransko in obojestransko boleznijo. V več kot tretjini primerov (37,8 %) bolnikov s PA naj bi pokazala drugačen rezultat kot AVS. Slikovne preiskave lahko prikažejo enostranski tumor, ko gre pravzaprav za IHA ali celo za APA na drugi strani, pa tudi obojestransko normalni ali nenormalni žlezi, ko gre v resnici za enostranski APA (14). Če je bolnik s PA kandidat za kirurško zdravljenje, je tako za dokaz

enostranskega čezmernega izločanja aldosterona običajno potrebno opraviti AVS (4). Izjema so bolniki, mlajši od 35 let, s spontano hipokaliemijo, izrazitim presežkom aldosterona in s CT vidno enostransko spremembo z radiološkimi značilnostmi adenoma, pri katerih naj bi bil glede na raziskave izvid CT vedno skladen z izvidi AVS (4,5). Naš bolnik je bil v letu 2004 star že 42 let, zato je bila AVS ustrezna preiskava.

Preiskava je tehnično uspela (SI nad 5) in naj bi potrdila, da gre za obojestransko čezmerno izločanje aldosterona, zato se je bolnik še naprej zdravil medikamentno. Ob natančnem pregledu izvidov prve AVS (Tabela 1) lahko vidimo, da končne vrednosti kortizolov v nadledvičnih venah niso bile določene, zato izračun LI in interpretacija izvida pravzaprav niti nista bila možna. Poleg tega je bolnik med AVS prejemal spironolakton, ki bi lahko spodbudil izločanje renina in s tem izločanje aldosterona iz zdrave nadledvičnice, kar bi lahko vplivalo na rezultat. Ali je bilo res tako, ni moč ugotoviti, saj je bil serumski kalij na dan izvedbe AVS normalen, vrednost PRA pa ni bila določena (10).

Na kontrolnih UZ v naslednjih letih so ugotavljali postopno večanje spremembe v levi nadledvičnici, zato je bil bolnik leta 2014 ponovno napoten v endokrinološko ambulanto. Kontrolni CT je potrdil benigni izgled tumorja, pa tudi njegovo znatno povečanje v desetih letih od odkritja. Diagnoza PA je bila tokrat potrjena s testom obremenitve s fiziološko raztopino, po kateri ni prišlo do zadostnega znižanja PAC. Glede na izrazito klinično in laboratorijsko sliko tovrstno testiranje, pred katerim smo morali za 4 tedne ukiniti MRA in z veliko težavo urejati močno znižani kalij, niti ni bilo potrebno (5). Kljub povečanju tumorja smo se odločili tudi za ponovitev AVS, saj prvič ni bila pravilno izvedena.

Preiskava je uspela šele v drugem poskusu. Znano je, da je AVS zelo zahtevna preiskava. Ključno za uspeh je izkušnost in ustrezna specializiranost interventnega radiologa. Najtežje je najti in kanilirati krajšo in manjšo desno nadledvično veno, ki se ponavadi izliva neposredno v VCI (10). Povprečna uspešnost desnostranske kateterizacije je le 74 % (4,5). Kateterizacija leve nadledvične vene pa je tehnično sorazmerno enostavna. Ker se ta vena navadno pred vstopom v VCI združi s spodnjo frenično veno, pride do razredčitve vzorca s krvjo iz drugih tkiv, zato moramo koncentraciji aldosterona na obeh straneh vedno normalizirati na kortizol (5,10).

Vzorec krvi iz nadledvičnih ven za določitev kortizola pri prvi AVS ni bil ustrezno redčen, zato izvid preiskave ni bil uporaben. Težavo bi lahko odpravila standardizacija AVS, vključno z enotnim zapisom izvida (10).

Presenetljivo je, da tudi s tehnično v celoti uspešno tretjo AVS ($SI > 5$) nismo uspeli dokazati enostranske oblike PA. Možno je, da je bila to posledica sočasne avtonomnega izločanja kortizola iz tumorja, kar je bilo dokazano šele neposredno pred operacijo. Dejansko je bila vrednost kortizola v levi nadledvični veni bistveno višja kot na desni strani, čeprav je običajno zaradi primesi venske krvi iz spodnje frenične vene na levi strani ravno obratno. Višji kortizol je morda pomembno znižal razmerje aldosteron/kortizol v levi nadledvični veni, kar bi lahko znižalo tudi vrednost LI pod diagnostični prag. Dejansko je bil gradient razmerij aldosteron/kortizol med levo in desno nadledvično veno oz. LI le 2,7. Glede na velikost tumorja bi, če bi šlo za APA, pričakovali povsem jasen gradient v korist leve strani. Danes je znano, da je avtonomno izločanje kortizola iz APA precej bolj pogosto, kot smo mislili še nedavno, zato moramo pri vseh bolni-

kih, ki imajo vsaj 1 cm velik tumor, opraviti tudi 1-mg DMT (10,15). Če je test pozitiven, je potrebno namesto kortizola za normalizacijo vrednosti aldosterona med AVS uporabiti drug hormon, npr. metanefrin ali androstendion (16,17).

Glede na nedavne izsledke je lahko v pomoč pri odločitvi za adenektomijo tudi nizko razmerje vrednosti aldosterona in kortizola med nadledvično veno na strani brez tumorja in v VCI (*angl.* contralateral suppression index, CSI) (18). S tem v skladu je tudi rezultat zadnje AVS pri našem bolniku ($CSI < 0,5$).

Naš bolnik je imel izrazito obliko PA s hudo hipokaliemijo in jasen tumor na levi nadledvičnici, zato bi se lahko morda za levostransko laparoskopsko adenektomijo odločili le na podlagi CT-izvida in brez AVS. Nedavna prospektivna randomizirana diagnostična raziskava je namreč prav za takšne bolnike s PA pokazala, da se uspešnost njihove obravnave na podlagi izvida CT ali AVS ne razlikuje v ničemer, razen v ceni, ki je znatno višja, če opravimo tudi AVS (19). Zasnovo te raziskave in njene izsledke so močno kritizirali. Poudarili so zlasti premajhno število vključenih bolnikov in zato nezadostno statistično moč za kakršne koli zaključke. Polemika še ni končana (20).

Ker je naš bolnik zaradi neurejenega krvnega tlaka in stalne hipokaliemije kljub večirnemu antihipertenzivnemu zdravljenju in visokem odmerku eplerenona želel kirurško zdravljenje, smo uporabili za dokaz enostranske bolezni PET CT z 11-C-metomidatom. Ta funkcionalno-morfološka preiskava je sicer neinvazivna, vendar težko dostopna. Septembra 2015 je bila v Evropi na voljo samo v Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Velika Britanija. 11-C-metomidat je močan zaviralec 11 β -hidroksilaze in aldosteronske sinteze, dveh steroidogenih encimov v skorji

nadledvičnice, torej radiofarmak, ki se selektivno kopiči v APA. Problematična je njegova kratka razpolovna doba (20 min), zato mora biti pripravljen tik pred izvajanjem preiskave (21,22). Burton s sodelavci je pokazal, da preiskava s 11-C-metomidatom pri optimalnem razmerju SUV_{max} (angl. standardized uptake value) med tumorjem in okolnim tkivom nadledvičnice 1,25:1 dosega 76-odstotno občutljivosti in 87-odstotno specifičnosti za dokaz APA. Zaključuje, da je metoda občutljiva in specifična neinvazivna alternativa AVS pri diagnosticiranju PA (23,24). Cena te preiskave postaja primerljiva s ceno AVS, zato se v Evropi odpirajo novi nuklearnomedicinski diagnostični centri, raziskujejo pa tudi možnosti uporabe drugih, za APA bolj specifičnih in občutljivih radiofarmakov (21,22).

Hormonski izvidi po operaciji so pokazali, da je PA biokemično saniran, bolnik pa je bil glede na trajanje bolezni in družinsko obremenjenost z AH pričakovano klinično le znatno boljši, ne pa tudi povsem ozdravljen (11,12).

4 Zaključek

S predstavljenim primerom smo prikazali, da je tudi pri kompleksni diagnostični obravnavi ključna trezna klinična presoja. Kljub negativnim izvidom AVS, ki predstavlja zlati standard za ločevanje med enostransko in obojestransko obliko PA, smo upoštevali klinične in laboratorijske značilnosti bolnika, ki so govorile v prid enostranski bolezni, jo uspeli tudi dokazati in AH z operacijo praktično ozdravili.

Bolnik se strinja z objavo prispevka.

Literatura

1. Accetto R, Salobir B, Brguljan Hitij J, Dolenc P. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2013. Zdrav Vestn. 2014;83:727–58.
2. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. Ann Intern Med. 2003 Nov;139(9):761–76.
3. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. Crit Rev Clin Lab Sci. 2007;44(1):1–85.
4. Kocjan T. Rational Approach to a Patient with Suspected Primary Aldosteronism. In: Lew JI, ed. Clinical Management of Adrenal Tumors [Internet]. InTech; 2017 [cited 2018 Apr 4]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/clinical-management-of-adrenal-tumors/rational-approach-to-a-patient-with-suspected-primary-aldosteronism> <https://doi.org/10.5772/66965>.
5. 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 May;101(5):1889–916.
6. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 May;66(5):607–18.
7. Funder JW. Primary aldosteronism and salt. Pflugers Arch. 2015 Mar;467(3):587–94.
8. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. J Am Coll Cardiol. 2017 Apr;69(14):1811–20.
9. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies—a review of the current literature. Horm Metab Res. 2012 Mar;44(3):157–62.
10. Monticone S, Viola A, Rossato D, Veglio F, Reincke M, Gomez-Sanchez C, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Apr;3(4):296–303.
11. Steichen O, Zinzindohoué F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. Horm Metab Res. 2012 Mar;44(3):221–7.
12. Williams TA, Lenders JW, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al.; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep;5(9):689–99.
13. Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jul;91(7):2618–23.
14. Kempers MJ, Lenders JW, van Outhousden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. Ann Intern Med. 2009 Sep;151(5):329–37.

15. Moors M, Williams TA, Deinum J, Eisenhofer G, Reincke M, Lenders JW. Steroid Hormone Production in Patients with Aldosterone Producing Adenomas. *Horm Metab Res*. 2015 Dec;47(13):967–72.
16. Ceolotto G, Antonelli G, Maiolino G, Cesari M, Rossitto G, Bisogni V, et al. Androstenedione and 17- α -Hydroxyprogesterone Are Better Indicators of Adrenal Vein Sampling Selectivity Than Cortisol. *Hypertension*. 2017 Aug;70(2):342–6.
17. Dekkers T, Deinum J, Schultzekool LJ, Blondin D, Vonend O, Hermus AR, et al. Plasma metanephrine for assessing the selectivity of adrenal venous sampling. *Hypertension*. 2013 Dec;62(6):1152–7.
18. Strajina V, Al-Hilli Z, Andrews JC, Bancos I, Thompson GB, Farley DR, et al. Primary aldosteronism: making sense of partial data sets from failed adrenal venous sampling-suppression of adrenal aldosterone production can be used in clinical decision making. *Surgery*. 2018 Apr;163(4):801–6.
19. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJ, Groenewoud HJ, Velema M, Spiering W, et al.; SPARTACUS Investigators. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Sep;4(9):739–46.
20. Rossi GP, Funder JW. Adrenal Venous Sampling Versus Computed Tomographic Scan to Determine Treatment in Primary Aldosteronism (The SPARTACUS Trial): A Critique. *Hypertension*. 2017 Mar;69(3):396–7.
21. Bardet S, Chamontin B, Douillard C, Pagny JY, Hernigou A, Joffre F, et al. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 4: subtype diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016 Jul;77(3):208–13.
22. Powlson AS, Gurnell M, Brown MJ. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015 Jun;22(3):150–6.
23. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, Soloviev DV, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):100–9.
24. Ouyang J, Hardy R, Brown M, Helliwell T, Gurnell M, Cuthbertson DJ. 11C-metomidate PET-CT scanning can identify aldosterone-producing adenomas after unsuccessful lateralisation with CT/MRI and adrenal venous sampling. *J Hum Hypertens*. 2017 Jul;31(7):483–4.