

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

PRIMARY ALDOSTERONISM

Eduardo Guimarães Camargo, Ana Bittencourt Detanico, Renata Ortiz Pedrini, Sandra Pinho Silveiro

RESUMO

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é uma síndrome decorrente do aumento da secreção autônoma de aldosterona pela glândula adrenal, independente do controle da renina. O rastreamento do HAP está indicado em indivíduos com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hipocalcemia espontânea ou grave com doses moderadas de diuréticos ou HAS refratária ao tratamento (≥ 3 agentes anti-hipertensivos). No presente relato, paciente masculino apresentava diabetes melito (DM) de início recente e HAS, emagrecimento, poliúria, polidipsia, e cansaço aos médios esforços. Apresentava hipocalcemia grave e investigação laboratorial confirmou a suspeita de HAP, com medida de aldosterona sérica e urinária elevadas com diminuição da atividade da renina plasmática e aumento da razão aldosterona sérica/renina. Tomografia computadorizada de adrenais mostrou adenoma na adrenal esquerda. Após cirurgia, o paciente evoluiu com melhora dos níveis tensionais e normalização do metabolismo da glicose. Embora a prevalência de HAP em pacientes com DM não seja diferente da população de hipertensos não-diabéticos, a sua presença deve ser investigada nos casos de HAS refratária ou quando há hipocalcemia. Em pacientes com DM, o metabolismo do cortisol também deve ser investigado para afastar a concomitância de hipercortisolismo decorrente de adenoma misto.

Unitermos: Hiperaldosteronismo, hipocalcemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, aldosterona.

ABSTRACT

Primary aldosteronism (PA) is a syndrome that results from adrenal autonomous secretion of aldosterone. The screening for this syndrome is indicated for individuals with arterial hypertension (AH) and spontaneous or severe hypocalcemia after diuretics, and refractory AH (≥ 3 antihypertensive agents). In this report, a male patient presented recent-onset diabetes mellitus (DM) and AH, weight lost, polyuria, polydipsia, and tiredness. Severe hypocalcemia was present, and the laboratory workup confirmed the hypothesis of PA, with increased plasmatic and urinary aldosterone levels, low plasma renin activity and increased aldosterone/renin ratio. Adrenal computerized tomography showed a left adrenal adenoma. After the surgical procedure, blood pressure levels and glycemia were brought to normal. Though the prevalence of PA is not increased in patients with DM, it should be screened in patients with refractory AH or persistent hypocalcemia. In patients with DM, cortisol metabolism should also be evaluated to rule the presence of hypercortisolism in a mixed adenoma.

Keywords: Primary aldosteronism, hypocalcemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, aldosterone.

Rev HCPA 2008;28(1):54-8

Paciente masculino de 49 anos, japonês, é encaminhado pelo clínico geral para tratamento do diabetes melito (DM). Realizava acompanhamento ambulatorial para controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS) há 2 anos, diagnosticada após episódio isquêmico transitório (EIT). Relatava emagrecimento progressivo de cerca de 8 kg nos últimos 6 meses e há 2 meses havia iniciado com poliúria, polidipsia, dor intensa nas pernas e cansaço aos médios esforços. Fazia uso de amlodipino 10 mg ao dia e enalapril 20 mg, 2 vezes ao dia. Trouxe dosagem de glicemia de jejum de 256 mg/dl e no dia da consulta apresentava glicemia capilar de 224 mg/dl. Não tinha história familiar de DM ou HAS. Ao exame físico, apresentava emagrecimento aparente; peso de 58 kg, altura de 171 cm, frequência cardíaca de 91 bpm e pressão arterial em repouso de 190/100 mmHg. Com diagnóstico de DM sintomático e HAS não controlada, foi sugerida dieta, iniciada glimepirida 2 mg ao dia (antes do café da manhã). Exames mostravam: TSH 0,96 μ UI/ml (0,4-4,5), colesterol total 228 mg/dl, colesterol HDL 48 mg/dl, triglicérides 144 mg/dl, creatinina 0,71 mg/dl (0,6-1,2), exame qualitativo de urina com glicosúria (2++) e potássio sérico 1,9 mEq/l (3,6-5,2). Nova coleta de potássio confirmou a hipocalcemia (potássio 2,1 mEq/l) e paciente foi internado para reposição endovenosa de potássio e

investigação de suspeita de hiperaldosteronismo primário (HAP). O paciente permanecia com os níveis glicêmicos e pressóricos elevados; foi suspenso o captopril e mantido amlodipino 10 mg ao dia, hidralazina 50 mg 2 vezes ao dia e insulina antes das refeições. Após dois dias de infusão endovenosa de potássio e dieta rica em sal (aproximadamente 10 g/d), os exames coletados pela manhã, em decúbito, foram os seguintes – potássio: 3,0 mEq/l, sódio: 141 mEq/l (137-145), bicarbonato sérico: 33 mEq/l (22-29), sódio em urina de 24 h: 212 mEq (40-220), potássio em urina de 24 h: 61 mEq (25-125; se hipocalcemia, <30), aldosterona em urina de 24 h: 88 μ g (normal <14), aldosterona sérica: 94,6 ng/dl (<20), renina: <0,10 ng/ml/h (0,2-1,6 em decúbito) e razão aldosterona sérica/ atividade da renina plasmática: >900. Devido ao fato do paciente ter história de EIT prévio e de que as medidas basais da aldosterona urinária e da relação aldosterona/ renina já serem compatíveis com HAP, não foi realizado o teste da infusão salina endovenosa. Para investigação etiológica, foi realizado o “teste postural”, com dosagens dos níveis séricos de aldosterona, renina e cortisol no basal e após 2 horas de ortostatismo. O nível de aldosterona ficou estável (aldosterona sérica antes: 91,2 ng/dl; 2 h depois: 90,8 ng/dl) e a renina permaneceu suprimida (renina <0,10 ng/ml/h, antes e em 2 h), sem

elevação significativa do cortisol plasmático (cortisol sérico antes: 18 ug/dl; 2 h: 23 ug/dl), sugerindo fortemente a hipótese de HAP relacionado à adenoma produtor de aldosterona (APA). A tomografia computadorizada (TC) contrastada de adrenais confirmou o diagnóstico, mostrando um nódulo único, com 2,2 x 1,4 cm na adrenal esquerda e adrenal direita normal (Figura 1). O paciente foi submetido à adrenalectomia esquerda, sem intercorrências. Teve alta hospitalar após 4 dias, com prescrição de amlodipino 10 mg ao dia, hidralazina 50 mg 2 vezes ao dia e glicemipirida 2 mg ao dia. Apresentou quadro de hipoglicemia leve 10 dias após a alta hospitalar e, devido aos repetidos episódios, a glicemipirida foi reduzida e depois suspensa no 13º dia pós-operatório, com glicemia de jejum de 86 mg/dl. A pressão arterial apresentou melhora progressiva e o paciente reduziu paulatinamente os anti-hipertensivos até a suspensão completa no 28º dia de pós-operatório, com pressão arterial de 120/75 mmHg. Três meses após a cirurgia, o paciente fez um teste de tolerância à glicose oral (TTGO) com 75 g de glicose, que demonstrou normalização do metabolismo da glicose (glicemia de jejum: 88 mg/dl; glicemia 2 horas após: 91 mg/dl).

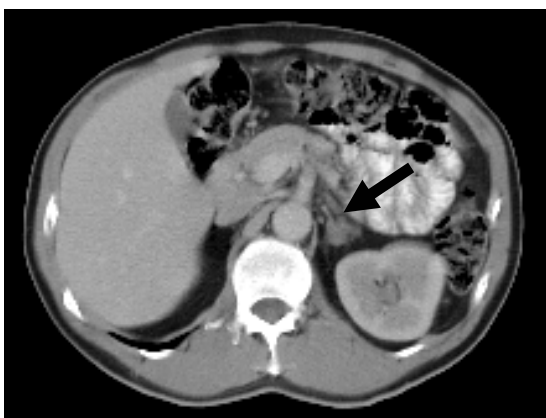


Figura 1 – Tomografia computadorizada de adrenais com nódulo único, com 2,2 x 1,4 cm na adrenal esquerda (seta).

DISCUSSÃO

Hiperaldosteronismo primário (HAP) é uma síndrome decorrente do aumento da secreção autônoma de aldosterona pela glândula adrenal, independente do controle da renina. Foi inicialmente descrita por Jerome W. Conn em 1955, em quadro secundário a APA. A aldosterona, hormônio mineralocorticoide produzido na zona glomerulosa da adrenal, está envolvida na homeostase pressórica e promove retenção de sódio e excreção de potássio pelo rim. A prevalência de HAP em pacientes hipertensos é baixa, de cerca de 2% (1), embora estudos recentes tenham encontrado prevalências maiores, de 14 a 32%, em pacientes com HAS refratária, sendo reconhecido como a causa mais comum de hipertensão secundária (2,3). O rastreamento do HAP está indicado em indivíduos com HAS e hipocalcemia espontânea ou grave com doses moderadas de diuréticos ou HAS refratária ao tratamento (≥ 3 agentes anti-hipertensivos) (1). Entre as causas de HAP (Tabela 1), o adenoma produtor de aldosterona (APA) corresponde de 9% a 50% dos casos de HAP, enquanto que o hiperaldosteronismo idiopático (HAI), associado à hiperplasia adrenal bilateral, corresponde a 50% a 90% dos casos de HAP (4).

terona (APA) corresponde de 9% a 50% dos casos de HAP, enquanto que o hiperaldosteronismo idiopático (HAI), associado à hiperplasia adrenal bilateral, corresponde a 50% a 90% dos casos de HAP (4).

Tabela 1. Causas de hiperaldosteronismo primário

Etiologia	Prevalência	Idade	Características Clínicas
HAI	50-90%	> 50 anos	Hiperplasia bilateral, micro/macronodular
APA	9-50%	40-50 anos	Nódulo único, < 2 cm
ASG	3%	Crianças e adolescentes	Genético (autosômica dominante)
Carcinoma adrenocortical	raro	40-60 anos	Nódulo > 3 cm, produção de outros hormônios adrenais
Hiperplasia autônoma	raro	Variável	Testes funcionais de APA e, quando unilateral, pode ser tratado com cirurgia
Adenoma responsivo à renina	raro	Variável	Testes funcionais compatíveis com HAI

APA=Adenoma produtor de aldosterona,

HAI= Hiperplasia adrenal idiopática,

ASG= Aldosteronismo sensível a glicocorticóides

Os achados clínicos do HAP são inespecíficos e resultam da depleção de potássio, como fraqueza muscular ou câimbras, paralisia periódica ou tetania. Noctúria e poliúria, decorrentes do defeito de concentração tubular induzido pela hipocalcemia (potássio sérico <3,2 mEq/l) podem ocorrer (5). Hiperglicemia pode ocorrer associada à redução da secreção de insulina causada pela redução do potássio (5). A hipertensão associada ao HAP é, em geral, moderada a grave, podendo ser refratária ao tratamento anti-hipertensivo. Além da hipocalcemia, outras características laboratoriais aumentam a suspeita de HAP: alcalose metabólica leve (bicarbonato sérico >31 mEq/l) e hipernatremia relativa (Na sérico >142 mEq/l) são freqüentes. A hipernatremia está relacionada à diminuição de vasopressina secundária à expansão de volume plasmático ou induzida pela hipocalcemia. No caso descrito, o paciente apresentou um quadro clínico e laboratorial típico de hiperaldosteronismo, com HAS, hipocalcemia grave, alcalose metabólica e hiperglicemia.

A investigação de um paciente com suspeita de HAP inclui testes de rastreamento, testes confirmatórios e investigação etiológica (1,3,6,7) (Figura 2). Para o rastreamento, utiliza-se a dosagem do potássio sérico e a sua excreção urinária em 24 horas e a medida da razão aldosterona sérica/ atividade da renina plasmática (A/R). O achado de hipocalcemia em pacientes hipertensos, principalmente de ocorrência espontânea, sugere excesso de mineralocorticoide. Entretanto, a normocalcemia não exclui o diagnóstico, já que até 38% dos pacientes com APA e a maioria daqueles com aldosteronismo sensível a glicocorticoide (ASG) apresentam níveis séricos normais de potássio (1). A excreção urinária de potássio em coleta de 24 horas >30 mEq/dia, principalmente em vigência de potássio sérico baixo, sugere o diagnóstico de HAP. A dosagem de aldosterona sérica pode mostrar sobreposição nos casos de HAS essencial, porém valores ≥ 20 ng/dl

sugerem fortemente o diagnóstico de HAP. A razão A/R, respectivamente em ng/dl e ng/ml/hora, é o teste de escolha para rastreamento do HAP e quando acima de 30 sugere a presença da doença (8). Não é necessário suspender os anti-hipertensivos para realizar o rastreamento, já que o seu uso não parece afetar significativamente a razão A/R (8).

Para realizar os testes confirmatórios, o paciente não pode estar utilizando drogas que interfiram no eixo renina-angiotensina-aldosterona (6). A espironolactona deve ser suspensa 6 semanas antes. Podem ser utilizados os anti-hipertensivos do tipo bloqueadores alfa-adrenérgicos e antagonistas dos canais de cálcio. Os níveis séricos de potássio devem ser mantidos >3,0 mEq/l durante a realização dos testes. Os pacientes são orientados a ingerir sal livremente, mas o ideal é 10-12 g de cloreto de sódio por dia, durante três dias consecutivos. Valores de aldosterona urinária >12-14 µg/24 horas na presença de sódio urinário >200 mEq/24 horas são compatíveis com HAP (1). No caso descrito, o nível elevado de aldosterona sérica, de aldosterona urinária e da razão A/R, associado aos níveis reduzidos de potássio sérico eram compatíveis com HAP. O “teste da infusão salina”, também usado para confirmar a presença de HAP, mostra que a expansão de volume intravascular não é capaz de suprimir os níveis de aldosterona sérica. O teste é realizado com o paciente em repouso, posição supina e no período da manhã. Pode ser necessário repor potássio se os níveis séricos estiverem baixos ou no limite inferior da normalidade. A solução, na forma de soro fisiológico, é infundida por 4 horas num total de 2 litros. A aldosterona sérica é medida no início e ao fim da infusão, e o diagnóstico é confirmado se seus níveis não diminuírem para menos de 10 ng/dl após a infusão (1). Esse teste não deve ser realizado naqueles com HAS grave, com lesões em órgão-alvo, retinopatia ou história recente de acidente vascular cerebral (AVC), cardiopatia isquêmica ou insuficiência cardíaca. O paciente descrito apresentava história de EIT e não foi submetido ao “teste da infusão salina”.

Para confirmação etiológica, pode se utilizar a dosagem da aldosterona sérica, o “teste postural”, o “teste com dexametasona” e os exames de imagem. O nível sérico de aldosterona pode auxiliar na determinação da causa do HAP, já que níveis muito elevados são compatíveis com APA, enquanto dosagens menores são encontradas na hiperaldosteronismo idiopático (HAI). A determinação de aldosterona superior a 20 ng/dl sugere fortemente o diagnóstico de APA. O “teste postural” deve ser realizado em vigência de dieta adequada em sódio (150 mEq/dia). O paciente deve permanecer em repouso durante a noite, com coleta de sangue às 8 horas da manhã, para dosagem de aldosterona, renina e cortisol séricos. Após 2 horas de deambulação, nova coleta deve ser realizada. A resposta fisiológica é a ativação do sistema renina-angiotensina, decorrente da posição ortostática, com aumento resultante dos níveis plasmáticos de aldosterona. A aldosterona sérica no APA declina, ou permanece inalterada após 2 horas de deambulação, já que nesses pacientes a atividade de renina é marcadamente suprimida e, portanto, não estimula o aumento da produção de aldosterona. Em contraste, a renina tem um nível

de supressão menor nos casos de HAI. Portanto, no HAI, há elevação dos níveis de aldosterona com a posição ortostática (1). É importante salientar ainda que uma eventual elevação do cortisol sérico dificulta a interpretação do teste, já que há presumível influência do ACTH. Nesses casos, deve-se corrigir a resposta final através da subtração do percentual de aumento do cortisol do percentual de aumento da aldosterona. Um aumento corrigido inferior a 60% dos níveis de aldosterona é considerado ausência de resposta. No caso descrito, não houve elevação da aldosterona sérica, o que corroborou a suspeita de APA. O “teste com dexametasona” é utilizado para diagnosticar o hiperaldosteronismo responsivo à glicocorticóide, quadro incomum que acomete crianças e adolescentes e tem herança autossômica dominante. No teste de overnight, a aldosterona sérica é medida às 8 horas da manhã, após a ingestão de 1 mg de dexametasona à meia-noite e 0,5 mg às 6 horas da manhã. Valores de aldosterona abaixo de 5 ng/dl confirmam o diagnóstico. Atualmente, o diagnóstico do hiperaldosteronismo responsivo à glicocorticóide pode ser feito através de avaliação genética (9).

A TC de adrenais é o exame de escolha após a confirmação do excesso de mineralocorticóide. No HAI, as glândulas adrenais aparecem normais ou com hipertrofia simétrica, com ou sem nodularidades. O aparecimento de lesão solitária de baixa densidade e com diâmetro menor que 2 cm sugere APA, enquanto lesões >3 cm sugerem o diagnóstico de carcinoma adrenal (1). A ressonância nuclear magnética não tem vantagens em relação à TC. O cateterismo de veias adrenais representa o método mais sensível de diferenciação entre APA e HAI. Está indicado nos casos de alta probabilidade de APA (<50 anos, aldosterona sérica >20 ng/dl, aldosterona urinária >30 µg/24 horas, potássio sérico <3,0 mEq/l), mas a TC de adrenais mostra glândulas de aparência normal, com espessamento de ramos ou com anormalidades bilaterais, mesmo que o teste postural seja compatível com HAI, visto que parte dos APA são sensíveis à renina (10,11). O procedimento inclui a infusão de ACTH 50 µg/hora, 30 minutos antes da cateterização, continuando durante o procedimento para minimizar as flutuações da aldosterona mediadas pelo estresse. A cateterização via veia femoral, para obtenção de amostras de sangue das veias adrenal direita, adrenal esquerda e cava inferior, é realizada para medir aldosterona e cortisol. A dosagem de cortisol, maior nas veias adrenais do que na veia cava inferior, mostra que o cateter está posicionado adequadamente. Uma relação aldosterona/cortisol >5:1 é obtida no lado de maior produção de aldosterona. A relação aldosterona/cortisol no lado não afetado é menor que a relação na veia cava inferior, evidenciando, dessa forma, supressão contralateral (10-12).

A adrenalectomia total unilateral é o tratamento de escolha nos casos de APA, carcinoma e hiperplasia adrenal unilateral. A abordagem laparoscópica está associada com menor tempo de internação e menor morbidade. A hipocalcemia é corrigida rapidamente após adrenalectomia por APA, embora a hipertensão possa persistir por alguns meses após o procedimento. Lesões em órgãos-alvo, alterações de tônus vascular, nefrosclerose ou hipertensão essencial podem colaborar para a elevação da

pressão arterial após a cirurgia. O manejo clínico é reservado para pacientes com doença bilateral, com alto risco cirúrgico ou que não desejam se submeter à cirurgia. A terapia medicamentosa nesses casos segue durante o resto da vida. O tratamento clínico consiste em administrar espironolactona (25-400 mg/dia) ou amilorida (10-30 mg); outros anti-hipertensivos (principalmente os antagonistas dos canais de cálcio) são necessários, em geral, para atingir controle de pressão arterial. Não há indicação para uso de potássio suplementar de rotina em conjunto com os outros agentes, pois pode haver hipercalemia. Pacientes com hiperaldosteronismo responsivo à glicocorticóide devem ser tratados com doses baixas de dexametasona (2 mg/dia).

Embora descrita, a presença de DM não é comum (2). A patogênese da alteração glicêmica associada com o HAP é relacionada à redução da secreção da insulina devido à hipocalemia, mas a hiperglicemia resultante é geralmente leve. Sasaki e colegas (13) descreveram o

caso de uma mulher japonesa de 55 anos com DM de longa data, descompensado, e hiperaldosteronismo associados a um adenoma produtor de aldosterona e cortisol. Neste caso, houve melhora do controle glicêmico (sem cura) e da HAS após a retirada do adenoma e a persistência do DM foi associada à presença de história familiar. Em nosso paciente, também de origem japonesa, embora não tenha sido feita avaliação do metabolismo do cortisol, não havia outras características clínicas sugestivas de Cushing.

Dessa forma, embora a prevalência de hiperaldosteronismo em pacientes com DM não seja diferente da população de hipertensos não-diabéticos (2), a sua presença deve ser investigada nos casos de HAS refratária ou quando há hipocalemia. Em pacientes com DM o metabolismo do cortisol também deve ser investigado para afastar a concomitância de hipercortisolismo decorrente de adenoma de adrenal funcionante misto.

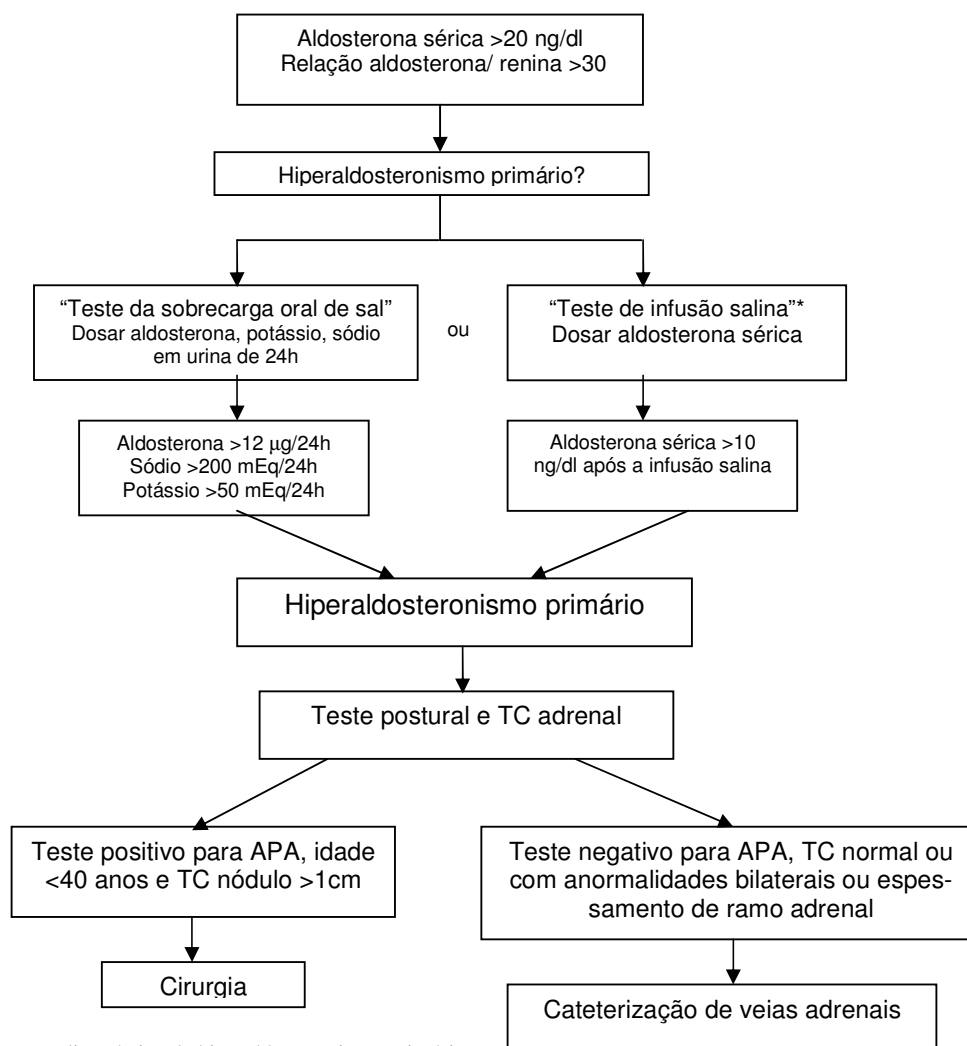


Figura 1. Fluxograma diagnóstico de hiperaldosteronismo primário

APA: adenoma produtor de aldosterona; TC: tomografia computadorizada

* Teste de infusão salina não deve ser realizado naqueles com HAS grave, com lesões em órgão-alvo, retinopatia ou história recente de acidente vascular cerebral (AVC), cardiopatia isquêmica ou insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. Ganguly A. Primary hyperaldosteronism. *N Engl J Med*. 1998;339:1828-34.
2. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D, Palacio A, Temponi D, Luster K, et al. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care*. 2007;30:1699-703.
3. Fardella CE, Mosso L, Gomes-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1863-7.
4. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1045-50.
5. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999;353:1341-7.
6. Gross JL, Leitão CB, Camargo EG, Comim FV, Rodrigues TC. Hiperaldosteronismo primário. In: Gross JL, Silveiro SP e colaboradores. Rotinas diagnósticas em endocrinologia. Porto Alegre: Artmed, 2004: 18-24.
7. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, et al. Roles of clinical criteria, CT scan and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1366-71.
8. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem*. 2005;51:386-94.
9. Mulatero P, Veglio F, Pilon C, Rabbia F, Zocchi C, Limone P, et al. Diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism in primary aldosteronism: aldosterone response to dexamethasone and long polymerase chain reaction for chimeric gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2573-5.
10. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, Toni R, Gallina M, Feltrin GP, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1083-90.
11. Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RB, Knechtges TE, Kehoe ME, et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1066-71.
12. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1366-71.
13. Sasaki N, Iwase I, Arima H, Nohara S, Bandai S, Yao T, et al. Overt diabetes mellitus in a patient with combined primary aldosteronism and Cushing's Syndrome. *Intern Med*. 2006;45:1237-42.