

# Hiperaldosteronismo primário redutível pelos glucocorticóides

## Primary hyperaldosteronism sensitive to glucocorticoid treatment

Lourdes Cruz Jesus\*, António Veiga e Moura\*\*, Maria Rosário B. Veiga\*, Mário Rui Ferreira\*\*\*, Manuel Miraldo\*\*\*\*

### Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente com hipertensão arterial secundária a um hiperaldosteronismo primário redutível pelos glucocorticóides. Salientam a sequência dos exames complementares que levaram ao diagnóstico final, e a contribuição que a monitorização ambulatória da pressão arterial de 24 horas teve na avaliação diagnóstica e no controlo da eficácia da terapêutica.

Palavras chave: hipertensão arterial, hiperaldosteronismo, glucocorticóides, monitorização ambulatória de pressão arterial

### Abstract

The authors describe the clinical case of a female patient with arterial hypertension, secondary to primary hyperaldosteronism, which proved to be sensitive to treatment with glucocorticoid steroids. Emphasis is placed on the sequence of complementary tests which lead to the final diagnosis, as well the contribution that ambulatory blood pressure monitoring had, in the process of diagnostic evaluation and efficient therapeutic control.

Key words: arterial hypertension, hyperaldosteronism, glucocorticoids, ambulatory blood pressure monitoring

### Introdução

A associação entre hipertensão arterial (HTA), incidência de doença cerebrovascular (DCV) e de doença coronária (DC) foi investigada em diversos estudos. Uma demonstração particularmente convincente desta asso-

ciação foi fornecida por McMahon e colaboradores, que demonstraram que quanto mais elevada a pressão arterial (PA) maior o risco de DCV, DC e morte prematura<sup>1</sup>. O risco associado à HTA não é imutável, podendo ser reduzido pela terapêutica anti-hipertensiva<sup>2</sup>. Daqui resulta um interesse crescente e generalizado na melhoria da sua detecção, diagnóstico, tratamento e controlo.

Hipertensão, hipocaliemia, actividade da renina plasmática suprimida e excreção aumentada de aldosterona caracterizam o síndrome de hiperaldosteronismo primário, o qual foi descrito pela primeira vez em 1955. A experiência subsequente identificou vários subtipos desta entidade: adenoma unilateral produtor de aldosterona (APA), hiperplasia adrenal idiopática (HAI), hiperaldosteronismo redutível pelos glucocorticóides, adenoma produtor de aldosterona sensível à angiotensina, hiperplasia adrenal primária e carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona<sup>3</sup>.

O hiperaldosteronismo redutível pelos glucocorticóides é uma forma rara de hiperplasia adrenal, na qual a hipersecreção de aldosterona pode ser revertida pela terapia glucocorticóide<sup>4,5</sup>. Os indivíduos normais sintetizam aldosterona na zona glomerulosa, mas não na zona fasciculata ACTH-sensível. Pelo contrário, nos doentes com hiperaldosteronismo redutível pelos glucocorticóides, a produção de aldosterona ocorre na zona fasciculata ACTH-sensível. O defeito primário na maioria das famílias que têm esta doença é um gene híbrido no cromossoma 8, que contém, na região reguladora da 11- $\beta$ -hidroxilase (enzima que promove a conversão de deoxicortisol a cortisol), as sequências codificadas do gene da aldosterona sintetase<sup>6-10</sup>.

### Caso clínico

Doente do sexo feminino, de 33 anos de idade, casada, cozinheira e residente em Cantanhede, distrito de Coimbra, que recorreu, por iniciativa própria, em 28 de Novembro de 1995, ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar de Coimbra (CHC), por apresentar, de modo paroxístico, palpitações, sudorese, cefaleias, tonturas e desconforto precordial. O exame físico detectou valores tensionais elevados (190/110 mmHg) e sopro diastólico aórtico grau II/VI, e os exames complementares de diagnóstico uma hipocaliemia (3,0 mmol/L).

Referia antecedentes de hipertensão arterial diagnosticada em 1992, altura em que, pelos mesmos sintomas, recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital Central da área de residência, donde, após ter sido observada, teve alta medicada com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) lisinopril 5 mg/dia, associado a um ansiolítico. Dois anos mais tarde, e por indicação do médico assistente, suspendeu a terapêutica. Manteve-se assintomática e, aparentemente, com bom controlo da

\* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

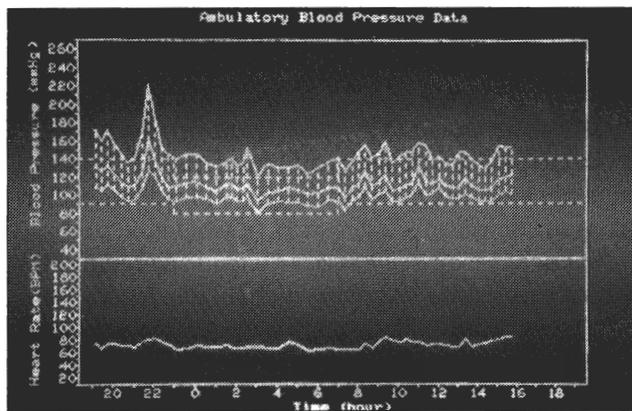
\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

\*\*\*\* Director de Serviço

Centro Hospitalar de Coimbra

Recebido para publicação a 02.09.96



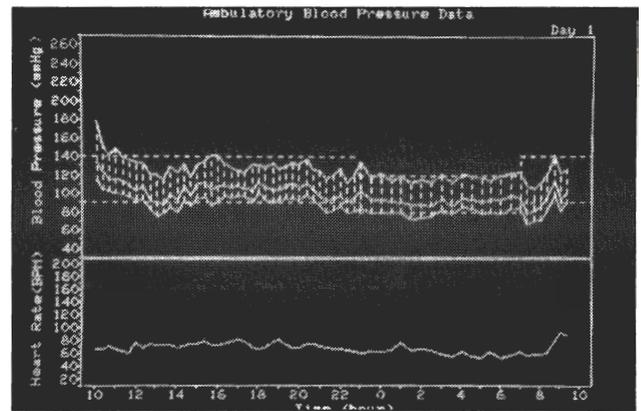
Mapa 1

pressão arterial até uma semana antes de recorrer ao nosso hospital, altura em que surgiu novo episódio sintomático que a levou a recorrer ao serviço de urgência do Hospital Concelhio da zona, donde, após observação, teve alta medicada com um IECA - lisinopril 20 mg/dia. Não referia outros antecedentes pessoais.

Antecedentes familiares: pais e uma irmã sem história de hipertensão arterial. Dois irmãos aparentemente saudáveis, emigrantes de longa data na Suíça e cujo contacto é difícil. Três filhos, dois do sexo feminino e um do sexo masculino, de 15, 8 e 13 anos de idade, respectivamente.

No próprio dia do internamento foi realizada presurometria com o intuito de obter medições seriadas (MAPA nº 1). Verificou-se uma média da pressão arterial sistólica de 146 mmHg, uma média de pressão arterial diastólica de 98 mmHg, um valor máximo de pressão arterial sistólica de 221 mmHg, um valor máximo de pressão arterial diastólica de 128 mmHg e uma carga tensional de 96,5% para a pressão arterial diastólica e de 80,7% para a pressão arterial sistólica.

Os exames complementares, inicialmente realizados, destinaram-se a confirmar a suspeita de hiperaldosteronismo primário (HAP), a excluir outras causas de hipertensão secundária, a avaliar a repercussão a nível dos órgãos-alvo e a despistar outros factores de risco de doença cardiovascular associados: ionograma sérico com valores de sódio de 139 mmol/l e potássio de 3,1 mmol/l; ionograma urinário (urina de 24 h.) com valor de sódio de 87,4 mmol/l e potássio de 40,13 mmol/l; aldosterona sérica 37,8 ng/dl (VN deitado: 1-16 ng/dl) e renina activa 4,4 pg/ml (VN deitado: 3,0-28,2 pg/ml); gasometria arterial sem alterações; creatinina sérica 58 mmol/L (VN:53-115); urina tipo II sem alterações; ecografia renal e supra-renal sem alterações; doseamento de ácido vanilmandélico com valor de 9,67 mg/urina de 24 h (VN<10 mg/24h); fundoscopia sem alterações; microalbuminúria 27,8 mcg/m (VN<15 mcg/min); E.C.G: RS 70/m sem alterações; ecocardiograma: insuficiência



Mapa 2

aórtica ligeira a moderada e boa função sistólica global; glicemia 81 mg/dl; colesterol total 193 mg/dl; triglicéridos 47,8 mg/dl; colesterol HDL 72 mg/dl; colesterol LDL 111 mg/dl; índice de massa corporal, 24,4.

Os exames complementares, efectuados numa segunda fase, destinaram-se a determinar o subtipo de hiperaldosteronismo primário:

Teste postural: *doseamentos em repouso (às 8 horas) de aldosterona sérica de 26,6 ng/dl (VN 1-16 ng/dl), renina activa 12,5 pg/ml (VN 3,0-28,2 pg/ml) e cortisol sérico de 13,7 mcg/dl (VN 5-25 mcg/dl), e 4 horas após ortostatismo (às 12 horas), de aldosterona sérica de 20,4 ng/dl (VN 4-31 ng/dl) e cortisol sérico de 7 mcg/dl.* (Gráfico nº 1)

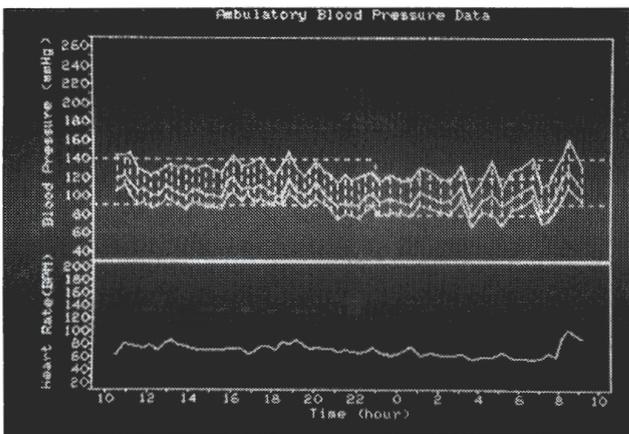
Tomografia axial computadorizada (TC) das glândulas supra-renais: "Ligeiro aumento da porção proximal da supra-renal esquerda, não sendo, contudo, visualizável eventual lesão nodular".

Ressonância magnética nuclear (RMN) das supra-renais: "O estudo efectuado por RMN não revelou, ao nível das supra-renais, alterações morfológicas ou da intensidade de sinal a que se possa atribuir significado patológico, nomeadamente, imagens sugestivas de lesão ocupando espaço".

Teste de supressão com dexametasona: *foi administrada dexametasona (1 mg "per os") às 0 horas e 0,5 mg às 6 horas, e realizada colheita para aldosterona sérica às 8 horas, cujo valor foi de 2,8 ng/dl (aldosterona < 5 ng/dl teste diagnóstico)*<sup>1</sup>.

O resultado do teste postural indicou tratar-se de um HAP, ACTH-sensível. A TC e a RMN não identificaram qualquer adenoma. O teste de supressão com dexametasona foi compatível com um hiperaldosteronismo redutível pelos glucocorticóides.

Para confirmar o diagnóstico, realizou-se uma prova terapêutica com dexametasona (0,5 mg de 6/6 horas), durante três semanas. Durante esse período, a doente manteve-se em vigilância clínica e laboratorial, mediante a realização de ionogramas séricos seriados, me-



Mapa 3

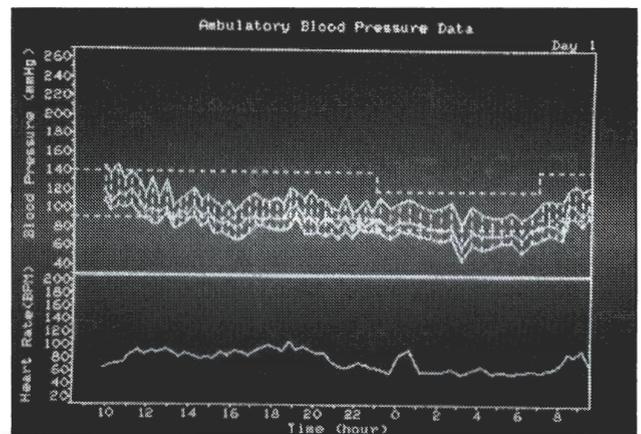
dição de pressão arterial e realização de MAPA ao oitavo e vigésimo primeiro dia de terapêutica (MAPA nº 2 e 3). Verificou-se a normalização do potássio sérico e uma redução significativa dos valores de pressão arterial. Ao 8º dia de dexametasona, o MAPA nº 2 revelou uma média da pressão arterial sistólica de 126 mmHg (redução de 20 mmHg), uma média da pressão arterial diastólica de 87 mmHg (redução de 11 mmHg) e uma diminuição significativa da carga tensional (-62,2% na pressão sistólica e -47,3% na pressão diastólica). Saliente-se ainda que, ao 8º dia da prova, o bloqueio na secreção de ACTH, induzido pela dexametasona, traduzia-se num valor de cortisol sérico <1,0 mcg/dl e de aldosterona sérica de 2,4 ng/ml. A renina activa era 5,4 pg/ml. Ao 21º dia da prova, o MAPA nº 3 confirmou a redução dos valores de pressão arterial (média da pressão arterial sistólica 129 mmHg e da diastólica 89 mmHg) e da carga tensional (-54% na pressão sistólica e -34,8% na pressão diastólica).

No gráfico Nº 2 pode observar-se a evolução da média das pressões sistólica e diastólica, antes, ao 8º e ao 21º dia de dexametasona.

Actualmente, a doente está medicada com espironolactona, 100 mg/dia. Os valores de potássio sérico encontram-se dentro do normal (4,0 mmol/l na última determinação). Para documentar o perfeito controlo tensional verificado nas medições de rotina, realizou-se MAPA após mês e meio de terapêutica diurética (MAPA nº 4). Verificaram-se valores de 112 mmHg para a média da pressão arterial sistólica, 78 mmHg para a média da pressão arterial diastólica e uma carga tensional inferior a 20% para ambas.

## Comentário

*Na população hipertensa, a incidência de hipertensão secundária a um HAP pode ser superior aos 0,05% a 2% inicialmente estimados<sup>1</sup>. Estudos recentes nos quais hipertensos não seleccionados foram triados com base*



Mapa 4

*no ratio aldosterona/renina demonstraram que 60% a 70% dos pacientes com HAP são normocaliêmicos. Alguns centros sugerem, mesmo, que 10% de pacientes não seleccionados com HTA podem ter um HAP<sup>10</sup>.*

Desde a descrição original de Conn, de um paciente com hipertensão, sintomas neuromusculares e hipocaliemia, associados a um adenoma supra-renal produtor de aldosterona, verificou-se que o mesmo quadro clínico e bioquímico pode ser produzido por outras situações, nas quais se verifica um excesso de aldosterona sem a presença de adenoma<sup>10</sup>. É o caso do hiperaldosteronismo redutível pelos glucocorticóides, entidade caracterizada por hipertensão, hipocaliemia, hiperaldosteronismo, supressão da actividade da renina plasmática e corrigível com pequenas doses de terapêutica glucocorticóide. O distúrbio é raro, havendo menos de 100 casos publicados na literatura que cumpram os critérios supracitados<sup>11-13</sup>.

No caso clínico que apresentamos, a hipótese de HAP foi sugerida pela hipocaliemia (3,0 mmol/L), verificada no contexto de uma doente hipertensa. O facto de estar a fazer terapêutica com um IECA acentuava ainda o insólito do achado. Instituímos uma dieta normossalina e suspendemos a toma do IECA, optando por administrar terapêutica anti-hipertensora com nifedipina, apenas no caso de se verificarem valores tensionais que implicassem um risco imediato de complicação hipertensiva. Ao quinto dia de uma dieta normossalina, verificámos a persistência da hipocaliemia (3,1 mmol/L) acompanhada de uma caliurese inapropriada (40,13 mmol/24h).

O diagnóstico de HAP foi confirmado pelos níveis elevados de aldosterona plasmática (37,8 ng/dl), em simultâneo com um valor de renina activa perto do limite inferior do normal (4,4 pg/ml). Impõem-se alguns breves comentários acerca do significado deste valor. Classicamente, a renina activa é determinada de modo indirecto pela sua actividade enzimática, ou seja,

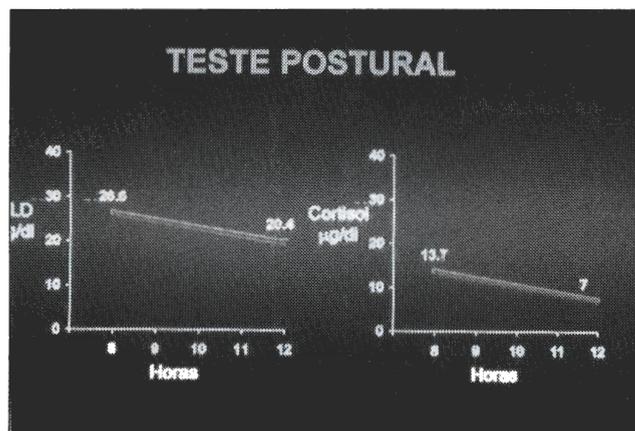


Gráfico 1

pela actividade da renina plasmática (ARP) sendo o resultado expresso em ng/ml/h. Este método, que tem a vantagem de ser o mais difundido e o mais familiar à maioria dos clínicos, tem o inconveniente de ser influenciado por condições várias de incubação e pela quantidade de angiotensinogénio presente no plasma. Há já algum tempo, o laboratório do nosso hospital começou a determinar a renina activa de modo directo, pela sua concentração. Com efeito, a determinação imuno-radiométrica da concentração de renina activa não é dependente do angiotensinogénio, é mais rápida e melhor estandardizada, devendo substituir a ARP para efeitos de diagnóstico. O valor de renina activa assim obtido é expresso em pg/ml e pode ser correlacionado com a ARP pela seguinte equação: renina activa (pg/ml) = ARP (ng/ml/h)  $8,8+6,1^{14}$ .

Deste modo, o valor referido de renina activa (4,4 pg/ml) equivale a um valor teórico de ARP de 0,193 ng/ml/h, o que em termos práticos significa 0 e traduz uma marcada supressão. De igual modo, a renina activa de 12,5 pg/ml verificada em repouso no teste postural equivale a uma ARP de 0,72 ng/ml/h. Considerando o valor obtido de aldosterona (26,6 ng/ml), obtemos uma relação aldosterona/ARP > 20, valor referido na literatura como suspeito de HAP<sup>3</sup>.

Os APA respondem por 64% dos casos de HAP e a HAI por 32% dos restantes, sendo esta distinção fundamental para a adopção de uma terapêutica adequada<sup>3</sup>.

Com este objectivo, foi realizado o teste postural: após uma noite de descanso, obtivemos, às 8h, amostras de sangue para doseamentos de aldosterona, renina activa e cortisol. Após 4h de deambulação, obtivemos novas amostras de sangue para doseamento de aldosterona e cortisol. A redução verificada no cortisol sérico (13,7 7 mcg/dl), após ortostatismo, validou o teste<sup>3,10</sup>. A redução paralela verificada nos valores séricos de aldosterona (26,6 20,4 ng/dl), oposta ao aumento, que é a

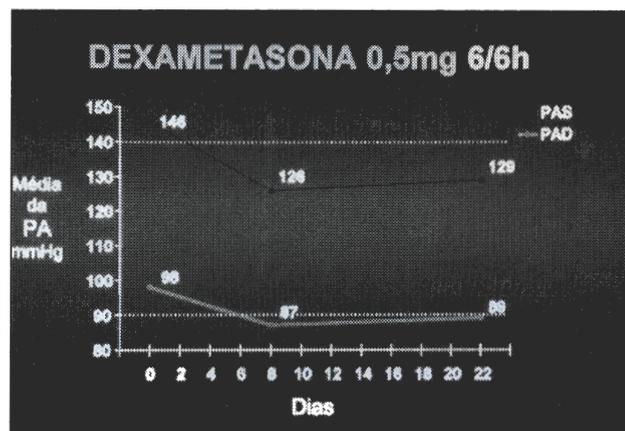


Gráfico 2

resposta fisiológica e que também se verifica nos pacientes com HAI, apontava claramente para um HAP ACTH-sensível, provavelmente um APA que, no entanto, não foi confirmado pelos exames imagiológicos —TC e RMN.

Estes dados, aparentemente contraditórios, são, no entanto, compatíveis com duas formas raras de HAP também ACTH sensíveis: o hiperaldosteronismo suprimível pelos glucocorticóides e a hiperplasia adrenal primária<sup>3,10</sup>.

O teste de supressão com dexametasona, que foi o passo seguinte, revelou um valor de aldosterona sérica claramente abaixo do ponto de corte (<5ng/dl) que separa os doentes com HAP suprimível pelos glucocorticóides daqueles que têm APA<sup>10</sup>. Finalmente, a prova terapêutica com dexametasona, ao normalizar o potássio sérico e os valores de pressão arterial, confirmou o diagnóstico.

A opção de instituir terapêutica crónica com espirolactona ao invés de corticoterapia deveu-se à eficácia sobreponível, com menor risco de efeitos secundários.

A medição ambulatória da pressão arterial foi realizada com aparelhos SpaceLabs 90207. Considerámos um período diurno, das 7 às 23 horas, com registos de 20/20 minutos, e um período nocturno, das 23 às 7 horas, com registos de 30/30 minutos. A carga tensional foi determinada pela percentagem de registos iguais ou superiores a 140/90 mmHg no período diurno e a 120/80 mmHg no período nocturno. A MAPA, ao permitir excluir rapidamente qualquer dúvida que inicialmente pudesse subsistir no que respeita ao diagnóstico de HTA e ao demonstrar, de modo tão evidente, a redução dos valores tensionais sob terapêutica com dexametasona, revelou-se uma técnica preciosa para o diagnóstico. Permitiu ainda determinar que a dose de espirolactona necessária para a obtenção de uma normocaliemia era igualmente eficaz no controlo da pressão arterial.

## Bibliografia

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression of dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
2. MacMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of evidence in 1994. *Trends Vasc Med* 1994; 4(5-6): 265-271.
3. William F Youhg, Jr, Michael J. Hogan., George G. Klee, Clives S. Grant, Jon A. van Heerden Primary aldosteronism: Diagnosis and Treatment. Ch.B. *Mayo Clin Proc* 1990; 65 :96-110.
4. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *An Md Asco J* 1966;95:1109-1119.
5. Kaplan., Burton D Rose New MI, Paternos RE. A Ne form. of congenial adrenal hiperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27:300-305.
6. Rich GM, Ulick S, et al. Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: Clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. *Ann Intern Med* 1992; 116:813.
7. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimeric 11 B-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355:262.
8. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 1992; 2:66.
9. Up To Date in Medicine: Glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism. Kaplan NM, Rose BD. 1997; 5:1.
10. C.R.W. Edwards .Adrenalcortical Diseases.Oxford Textbook of Medicine. Third Edition 1996:1639-1663.
11. Glenn M. Rich, MD; Stanley Ulick, MD; Sandra Cook, RN; Jennifer Z. Wang, MA; Richard P. Lifton, MD, PhD; and Robert G. Dluhy, MD. Glucocorticoid-remediable Aldosteronism in a Large Kindred: Clinical Spectrum and Diagnosis Using a Characteristic Biochemical Phenotype. *Ann Inter Med* 1992; 116: 813-820
12. New MI, Borelli P, eds. Dexamethasone-Suppressible Hiperaldosteronism.Serono Symposia 10. Rome, Italy: Ares: Serono Symposia Via Ravenna; 1986
13. Ulick S. Two uncommon causes of mineralocorticoid excess. *Endoc Metab Clin North Am* 1991;20:269-276.
14. P.- F. Plouin, G. Chatellier, T.-T. Guyene, N. Vicent, P. Corvol. Progrès Récents dans l'exploration clinique du système rénine. *Presse Médicale* 1989; 18(18): 917-921.

## NOTÍCIAS ■

### **Congresso da Sociedade Internacional de Medicina Interna (ISIM)**

O próximo Congresso será em Outubro de 1998. Estava inicialmente prevista a sua realização em Israel, mas, dada a instabilidade política na região, irá realizar-se em Lima, no Peru, onde se deveria ter realizado o Congresso em 1994.