Hiperaldosteronismo Primário Causado por Adenoma Adrenal Produtor de Aldosterona

Primary Hyperaldosteronism Caused by Aldosterone Producing Adrenal Adenoma

DANIEL PANAROTTO – Professor da Disciplina de Fisiologia do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul, Doutor em Endocrinologia pela Universidade de Sherbrooke – Canadá. Professor da Disciplina de Urologia do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul, Mestre em Urologia pela Universidade de São Paulo – SP.
CAETANO S. DE CARLI – Acadêmico do 5º semestre do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
MELISSA CAVAGNOLI – Acadêmica do 5º semestre do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
CLAYTON L.D. MACEDO – Professor da Disciplina de Endocrinologia do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul, Doutor em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo – SP.
LUIS A. ZANETTINI – Professor da Disciplina de Urologia do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul, Mestre em Urologia pela Universidade de São Paulo – SP.
VITOR F. BIASIN – Médico Cardiologista.

Departamento de Ciências Biomédicas – Universidade de Caxias do Sul

✉ Endereço para correspondência:
Daniel Panarotto
Laboratório de Fisiologia da Universidade de Caxias do Sul – Bloco S, Sala 514
Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130
Bairro Petrópolis
CEP 95010-550 Caxias do Sul, RS – Brasil

SINOPSE

Paciente feminina, 59 anos, branca, hipertensa há 20 anos, apresentou hipertensão grave e hipocalemia. Hiperaldosteronismo primário (HAP) foi comprovado após triagem laboratorial, que indicou aldosterona plasmática elevada e renina plasmática baixa. A tomografia computadorizada de abdômen superior detectou a presença de uma massa na glândula adrenal direita. A paciente foi submetida à adrenalectomia por videolaparoscopia. Após a cirurgia, a hipertensão persistiu mas foi controlada com uso de drogas anti-hipertensivas. HAP é uma das formas mais comuns de hipertensão secundária. Pode ser causada por adenoma produtor de aldosterona (APA) ou hiperplasia adrenal bilateral (HAB). A doença é caracterizada principalmente por retenção de sódio, supressão da atividade da renina plasmática e aumento da secreção de aldosterona. O "padrão-ouro" para confirmar o diagnóstico de HAP é a ausência da supressão de aldosterona em resposta à fludrocortisona e/ou à dieta hipersódica. O cateterismo das veias adrenais é o melhor método para diferenciar APA de HAB, uma vez que a presença de uma massa adrenal unilateral nos estudos por imagem não garante o diagnóstico de APA. O tratamento para APA é a adrenalectomia unilateral, que pode ser realizada por videolaparoscopia ou por cirurgia aberta.

UNITERMOS: Aldosteronismo, Hipertensão Arterial, Hipertensão Secundária, Hipopotassemia.

ABSTRACT

A 59-year-old female white patient, hipertensive for 20 years, presented severe hipertension and hipokalemia. Primary hiperaldosteronism (PHA) was confirmed after laboratory screening, which indicated high plasmatic aldosterone and low plasmatic renin. Computerized tomography (CT) of the upper abdomen detected the presence of a mass in the right adrenal gland. The patient underwent a videolaparoscopic adrenalectomy. After surgery, hypertension persisted but was controled by use of anti-hypertensive drugs. PHA is one of the most common forms of secondary hypertension. It can be caused by aldosterone producing adenoma (APA) or bilateral adrenal hyperplasia (BAH). The disease is characterized mainly by sodium retention, supression of plasma renin activity and increased aldosterone secretion. The "gold-standard" to the diagnosis of PHA is the absence of aldosterone supression in response to fludrocortisone and/or high sodium diet. The catheterism of adrenal veins is the best method to differentiate APA from BAH since the presence of a unilateral adrenal mass as confirmed by imaging studies does not warrant the diagnosis of APA. The treatment of APA is unilateral adrenalectomy, which can be performed by videolaparoscopy or open surgery.

KEY WORDS: *Aldosteronism, Arterial Hypertension, Secondary Hypertension, Hyperkalaemia.*

INTRODUÇÃO

Hiperaldosteronismo primário (HAP) é uma das formas mais comuns de hipertensão secundária e também é a causa mais freqüente de hipertensão mineralocorticóide-dependente (HMC). Apenas 5% dos pacientes hipertensos possuem hipertensão secundária, e portanto passível de cura, sendo que a maioria das causas secundárias são devidas às doenças adrenais (1). Os adenomas produtores de aldosterona (APA), como no caso aqui descrito, e as hiperplasias adrenais bilaterais (HAB), também chamadas de hiperaldosteronismo idiopático, são as formas mais comuns de HAP (2-5). Em estudos de grupos de pacientes hipertensos, a prevalência de HAP encontrada entre pacientes normocalêmicos foi de 8,5% a 12%. Entre pacientes em que os níveis séricos de potássio eram desconhecidos antes dos testes, a prevalência variou de 18 a 32% (6). Um outro estudo investigou 49 pacientes hipertensos e hipocalêmicos (pacientes com hiperaldosteronismo secundário foram excluídos), dos quais apenas cinco receberam o diagnóstico de hipertensão essencial. Os outros 44 pacientes tinham HAP, 22 destes por adenoma produtor de aldosterona e 22 por hiperplasia (4). Não temos conhecimento de estudos que relatem a prevalência de aldosteronismo primário em nossa região.

A identificação correta de pacientes hipertensos que apresentam alguma forma de hipertensão secundária é de alta importância, já que muitos deles podem ser curados com uma terapêutica específica. O hiperaldosteronismo primário é considerado a forma mais comum de hipertensão secundária, embora muitas vezes não seja diagnosticado, provavelmente devido à escassez de sintomas

específicos (1). Apresentaremos neste artigo um caso de uma paciente portadora de hiperaldosteronismo primário por um adenoma de adrenal. Discutiremos as peculiaridades do diagnóstico, fisiopatologia e tratamento dessa doença, com o objetivo de despertar o leitor para essa possibilidade diagnóstica.

RELATO DO CASO

L.M.G.T., 59 anos, feminina, branca, hipertensa há aproximadamente vinte anos. Relata nunca ter obtido bom controle da hipertensão. Nos últimos 6 meses vinha apresentando piora dos níveis tensionais, a despeito do uso de três classes de anti-hipertensivos, todos em doses máximas (Atenolol 100 mg/dia; Amlodipina 10mg/dia; Enalapril 40 mg/dia). Sentia também tonturas, perda de equilíbrio, fraqueza muscular e dor em membros inferiores. Os exames iniciais mostraram potássio plasmático baixo e sódio plasmático elevado, além de uma discreta alcalose metabólica (Tabela 1), sugerindo excesso de ação mineralocorticóide. Recebeu então dieta hipersódica com 6 gramas de NaCl por dia, durante 5 dias, com o objetivo de suprimir a secreção de aldosterona. No sexto dia foram dosadas aldosterona e renina plasmáticas, que se mostraram elevada e suprimida, respectivamente (Tabela 1). Esses resultados indicavam que o excesso mineralocorticóide sugerido pelos eletrólitos era decorrente de uma secreção autônoma de aldosterona. Além das dosagens plasmáticas foram medidos a aldosterona e cortisol urinários em coleta de 24 h (iniciada no sexto dia após dieta hipersódica, conforme descrito anteriormente). Os resultados destes últimos exames corroboraram a hipótese de hiperaldosteronismo primário, já que mostraram valores elevados de aldosterona e normais de cortisol (Tabela 1).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, prosseguiu-se a investigação com o fito de fazer o diagnóstico diferencial entre adenoma ou hiperplasia bilateral de adrenal. Os valores basais de aldosterona na paciente em questão foram acima de 30 ng/dL, e sugeriam o diagnóstico de adenoma. Além disso, foi realizado um teste postural conforme descrito previamente (2). Os resultados desse teste encontram-se na Tabela 2, e não sugeriram o diagnóstico de adenoma, já que a aldosterona aumentou (embora o ACTH e o cortisol tenham aumentado, o que prejudica a interpretação do teste). Finalmente, foi realizada tomografia computadorizada do abdômen superior, que mostrou uma massa de 2 × 1,2 cm na glândula adrenal direita.

Após o diagnóstico, a paciente recebeu 400 mg por dia de espironolactona durante um mês, procedimento que resultou na normalização dos eletrólitos (Tabela 1) e melhora clínica. Foi indicada adrenalectomia videolaparoscópica, que transcorreu sem intercorrências. No pós-operatório imediato a paciente manteve níveis tensionais de 145/90 a 165/100. Foi iniciado então o uso de Atenolol 50 mg por dia, o que resultou na normalização da pressão arterial. Os achados do exame anátomo-patológico são mostrados na Figura 2.

DISCUSSÃO

Fisiopatologia

O HAP é caracterizado por retenção de sódio, hipertensão, alcalose metabólica, altos níveis de potássio urinário, supressão da atividade da renina plasmática (PRA) e aumento de produção de aldosterona (2-5). A hipocalemia é encontrada nas formas mais severas da doença, mas alguns autores sugerem que concentrações

Tabela 1 – Exames complementares

	VR*	Exames basais	Dieta hipersódica†	Com espironolactona‡
Reserva alcalina (mmol/L)	23-33	39,4		
pH	7,35-7,45	7,4		
Potássio (mmol/L)	3,5- 5,3	2,7	3,5	4,2
Sódio (mmol/L)	136- 148	149	147	138
Aldosterona plasmática (ng/dL)	até 4§		38,3	
Renina plasmática (ng/mL/h)	0,3 – 1,6¦		<0,15	
Aldosterona urinária (µg/24h)	0,5- 4,0§		18,1	
Cortisol livre urinário (µg/24h)	10,0 a 90,0		62,7	

* Valores de referência. † Após 5 dias de dieta com 6 gramas de sal. ‡ Após 30 dias de espironolactona 400 mg/dia. § Considerando-se uma dieta hipersódica. ¦ Considerando-se o paciente deitado.

Tabela 2 – Teste postural

	VR*	Deitado	Em pé (após 4 h)
Aldosterona plasmática (ng/dL)	até 4†	34,8	45,5
Renina plasmática (ng/mL/h)	(0,3 – 1,6) ‡ (1,5 – 3,5)§	0,10	1,9
ACTH (pg/mL)	12 – 70	18	45,2
Cortisol plasmático (µg/dL)	5-25	8,9	21,7

* Valores de referência. † Considerando-se uma dieta hipersódica. ‡ Considerando-se o paciente deitado.
§ Considerando-se o paciente em pé.

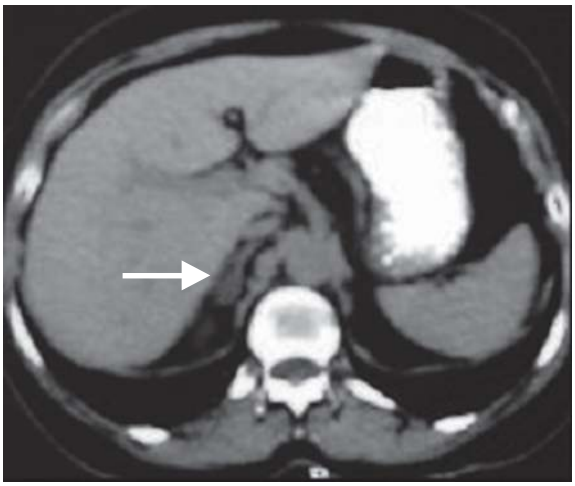


Figura 1 – Lesão expansiva, com contornos regulares e limites precisos, sem calcificações, com aproximadamente 2 × 1,2 cm, causando alargamento e deformação da glândula adrenal direita (seta).

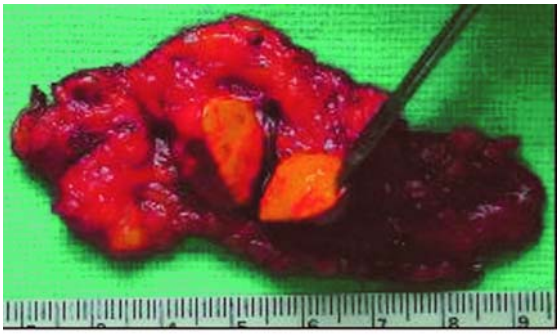


Figura 2 – Glândula suprarenal direita, apresentando nódulo alaranjado, medindo 1,8×1,5×1,5 cm.

normais de potássio podem ser a regra (1). Embora a retenção de sódio seja o evento inicial na fisiopatologia da hipertensão por excesso de mineralocorticóides, o aumento da resistência periférica total prevalece como principal alteração fisiopatológica a longo prazo (7).

Diagnóstico

O atual "padrão-ouro" para confirmação do diagnóstico de HAP é a falha da supressão da aldosterona em resposta à fludrocortisona e/ou à dieta hipersódica (7). Em ambos, o diagnóstico pode ser feito se o nível de aldosterona se encontrar elevado e o de renina suprimido, após administração de dieta hipersódica ou fludrocortisona (1, 3). Nessa paciente foi administrada dieta hipersódica durante cinco dias, sendo que no sexto dia fez-se dosagem de aldosterona e renina no plasma, as quais se mostraram elevada e suprimida, respectivamente. Esses dados corroboraram a hipótese de HAP.

Outro teste feito para comprovação de HAP é a administração de captopril, que pode ser usado para diferenciar HAP de hipertensão essencial. Esse teste é apropriado para casos em que a dieta hipersódica é contra-indicada, como na hipertensão arterial grave e na insuficiência cardíaca subclínica. Ambos os testes de supressão (captopril e dieta hipersódica) exibem sensibilidade e especificidade comparáveis (4).

A determinação da razão entre a aldosterona e a renina é o principal método de triagem para o diagnóstico de HAP (8), e é usada para diferenciar HAP de hipertensão essencial (3, 4, 6). Os pontos-de-corte de 20, 27, 30 e 50 são sugeridos para o diagnóstico sendo que quanto maior o ponto-de-corte maior o valor preditivo positivo do teste (3, 7, 9). Na paciente aqui apresentada, os valores de renina eram indetectáveis, inviabilizando o cálculo dessa razão e indicando grande probabilidade de HAP. Salientamos que a supressão da atividade da renina avaliada isoladamente não é um dado diagnóstico para HAP, visto que está presente em 30% de pacientes com hipertensão essencial (3).

O teste postural é usado para avaliar o nível de supressão da aldosterona através de monitoramento da resposta do cortisol, aldosterona e 18-hidroxicorticosterona plasmáticos à deambulação ou infusão salina em estado de excesso de sódio. Normalmente, a diminuição ou a manutenção dos níveis plasmáticos de cortisol e a queda associada de aldosterona, assim como de 18-hidroxicorticosterona, depois de duas horas de deambulação é sugestiva de APA, mas não de HAB. Uma concentração de aldosterona no plasma de 8,5 ng/dl tem sido usada para excluir APA. A sensibilidade e especificidade desse teste têm valores entre 59 e 72% e 54 e 97%, respectivamente (5). Curiosamente, o resultado desse teste em nossa paciente apresentou um aumento na concentração de aldosterona. Além disso, houve aumento do cortisol e da renina plasmáticos.

Quanto ao diagnóstico por imagem, recomenda-se a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (5). Busca-se a diferenciação diagnóstica entre APA e HAB, procedimento de alta relevância clínica, já que somente o APA deve ser tratado por adrenalectomia (5). Os achados de uma massa unilateral na TC e exames laboratoriais compatíveis de hiperaldosteronismo primário, tal qual a paciente descrita neste artigo, não garantem o diagnóstico de APA. Em efeito, duas séries mostraram que aproximadamente 30% dos pacientes com os achados acima descritos apresentavam HAB associada a uma massa não-funcionante (5, 10). Baseado na alta freqüência de incidentalomas adrenais em pacientes acima de 40 anos, Young et al sugerem a realização de cateterismo de veias adrenais em todos os pacientes, exceto naqueles com menos de 40 anos, uma massa unilateral com mais de 1 cm na TC e uma adrenal contralateral absolutamente normal (9). No

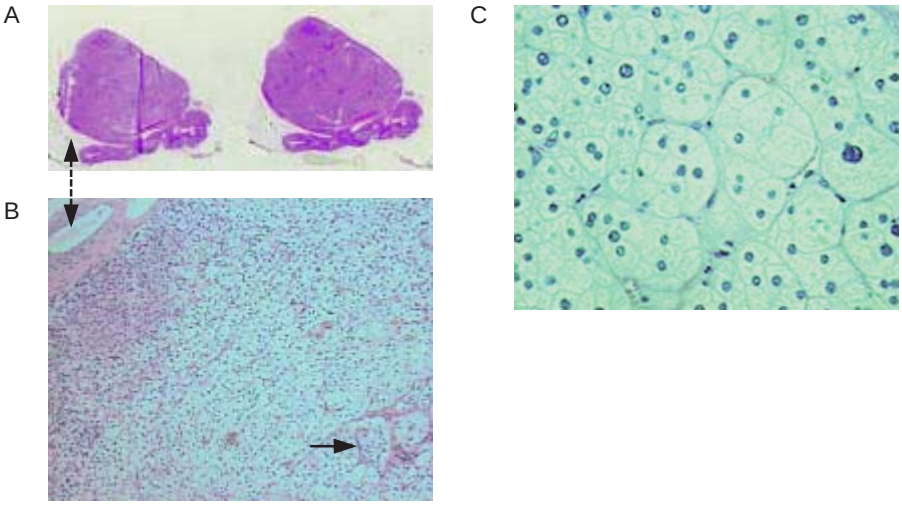


Figura 3 – A. Proliferação nodular, circunscrita e encapsulada (pseudocápsula) (seta pontilhada). Aumento de 2X; coloração por HE. B. Células do córtex da adrenal, com arranjos arquiteturais semelhantes aos da camada glomerulosa. Presença de bandas de tecido conjuntivo (seta negra contínua). Aumento de 25X; coloração por HE. C. Células com citoplasma amplo com vacúolos claros ou levemente eosinofílicos. Observa-se variabilidade de tamanho dos núcleos, que apresentam nucléolos visíveis e proeminentes e pseudo-inclusões nucleares. Aumento de 400X; coloração por HE.

caso aqui descrito, a TC identificou uma lesão com aproximadamente 2 × 1,2 cm, que causava alargamento e deformação da glândula adrenal direita. Mesmo tendo mais de 40 anos, a paciente descrita neste artigo foi encaminhada à cirurgia, pois o tamanho da lesão e a normalidade da adrenal contralateral sugeriam fortemente que o achado tomográfico correspondia à lesão produtora de aldosterona. Além disso, cateterismo seletivo de veias adrenais não é disponível no nosso meio.

Tratamento

O tratamento de APA usado na maioria dos pacientes é a adrenalectomia cirúrgica unilateral (5, 11, 12). Esse procedimento pode ser feito tanto por videolaparoscopia quanto por adrenalectomia aberta. Entre esses dois procedimentos, a videolaparoscopia é a técnica mais indicada, pois, além de apresentar menos complicações pós-operatórias e menor índice de morbidade, as incisões são menores, a dor pós-operatória é diminuída, as hospitalizações são mais curtas (11) e a convalescência é mais rápida (12). Os dois procedimentos mostraram resultados semelhantes no que se refere à melhora da hipertensão e hipocalemia (11). A adrenalectomia não é indicada a pacientes idosos, para os quais é preferido o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos (7). Tumores maiores que 8-10 cm, evidência de invasividade tumoral local ou uma ampla malignidade adrenal primária são contra-indicações de adrenalectomia por videolaparoscopia (12). A paciente em estudo neste artigo foi submetida com sucesso à adrenalectomia por videolaparoscopia.

Em casos nos quais a adrenalectomia não está indicada, como na hiperplasia adrenal bilateral, o tratamento deve ser feito com drogas supressoras da aldosterona e/ou com outros anti-hipertensivos. A espironolactona (antagonista do receptor da aldosterona) pode ser utilizada como tratamento para os efeitos hipertensivos do HAP, porém existe o risco potencial de ginecomastia, irregularidades menstruais, hipercalemia e azotemia (6). Há estudos sobre o uso de eplerenone para tratamento dos efeitos hipertensivos. Esse é um novo antagonista do receptor da aldosterona com especificidade aumentada e menos efeitos colaterais relacionados com os esteróides sexuais (6, 7). Na paciente apresentada aqui, optou-se pelo uso da espironolactona, mais barata e de acesso mais fácil, com bons resultados.

A remoção cirúrgica de um adenoma adrenal produtor de aldosterona resulta na normalização da hipertensão em 65 a 70% dos casos e da hipocalemia em 100% dos casos (2). Em um estudo realizado na Universidade de Washington, foi feito o acompanhamento pós-operatório (por mais de 27 meses, em média) de 26 pacientes (todos com hipertensão e hipocalemia no pré-operatório) que foram submetidos a adrenalectomia laparoscópica para tratamento de APA. Melhora no estado hipertensivo, definida ou por pressão sangüínea diminuída ou por redução da necessidade de anti-hipertensivos, foi alcançada em 24 dos 26 pacientes (92%). Cura do estado de hipocalemia foi relatada em 100% dos pacientes (12). Em estudo que investigou os fatores associados com a normalização da hipertensão após a cirurgia, constatou-se que a adrenalectomia unilateral resolveu a hipertensão em aproximadamente 33% dos casos de APA, quando a hipertensão não era grave o suficiente a ponto de ser necessário o uso pré-operatório de múltiplos agentes anti-hipertensivos e a hipertensão essencial estava ausente. A resolução da hipertensão está associada, independentemente, com a ausência de história familiar dessa enfermidade e o uso pré-operatório de dois ou menos agentes anti-hipertensivos (13). No caso descrito, foi detectada hipertensão residual após a cirurgia. No entanto, o estado hipertensivo da paciente apresentou melhora, pois sua necessidade de medicamentos anti-hipertensivos diminuiu.

CONCLUSÃO

O presente trabalho apresenta o relato de um caso clássico de paciente com hiperaldosteronismo primário. A evolução deste caso demonstra que é necessário um alto grau de suspeita, associada a uma minuciosa investiga-

ção clínica para se chegar ao diagnóstico de hiperaldosteronismo primário. O diagnóstico possibilita a escolha do tratamento mais adequado e, eventualmente, a cura do paciente, reduzindo os riscos de complicações cardiovasculares decorrentes da hipertensão arterial sistêmica.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Guilherme Coelho, médico patologista, e ao Dr. Antônio Carlos Zanettini, médico cardiologista, pelas suas contribuições para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FARDELLA CE, MOSSO L, GOMEZ-SANCHEZ C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1863-7.
2. MONEVA MH, GOMEZ-SANCHEZ CE. Pathophysiology of adrenal hypertension. Semin Nephrol 2002; 22:44-53.
3. VIERHAPPER H. Adrenocortical tumors: clinical symptoms and biochemical diagnosis. Eur J Radiol 2002; 41:88-94.
4. AGHARAZII M, DOUVILLE P, GROSE JH, LEBEL M. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. Hypertension 2001; 37:1440-3.
5. PHILLIPS JL, WALTHER MM, PEZZULLO JC, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:4526-33.
6. STOWASSER M, GORDON RD. Primary aldosteronism: learning from the study of familial varieties. J Hypertens 2000; 18:1165-76.
7. LIM PO, YOUNG WF, MACDONALD TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. J Hypertens 2001; 19:353-61.
8. HIRAMATSU K, YAMADA T, YUKIMURA Y, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. Arch Intern Med 1981; 141:1589-93.
9. YOUNG WF, JR. Primary aldosteronism: A common and curable form of hypertension. Cardiol Rev 1999; 7:207-14.
10. MCALISTER FA, LEWANCZUK RZ. Primary hyperaldosteronism and adrenal incidentaloma: an argument for physiologic testing before adrenalectomy. Can J Surg 1998; 41:299-305.
11. SHEN WT, LIM RC, SIPERSTEIN AE, et al. Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatment of primary hyperaldosteronism. Arch Surg 1999; 134: 628-31; discussion 631-2.
12. BRUNT LM, MOLEY JF, DOHERTY GM, LAIRMORE TC, DEBENEDETTI MK, QUASEBARTH MA. Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for hormonally active adrenal tumors. Surgery 2001; 130:629-34; discussion 634-5.
13. SAWKA AM, YOUNG WF, THOMPSON GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. Ann Intern Med 2001; 135:258-61.