

Hiperaldosteronismo Primário e Tumores Adrenais. Experiência Clínico-Cirúrgica em Nove Pacientes

Luiz Aparecido Bortolotto, Hélio Bernardes Silva, Heno Ferreira Lopes, Fabio Jatene, Adib Jatene, Fulvio Pileggi
São Paulo, SP

Objetivo - Transmitir experiência de nosso serviço no diagnóstico e tratamento de hiperaldosteronismo primário (HAP) como causa de hipertensão arterial, salientando o diagnóstico diferencial entre os diversos tipos.

Métodos - Foram estudados 7 portadores de HAP, 5 por adenoma de supra-renal produtor de aldosterona (APA) e 2 por hiperplasia adrenal idiopática (HAI), além de 2 com tumores adrenais não-secretantes. A diminuição dos níveis de potássio sanguíneo concomitante à elevação de potássio urinário, na ausência de diuréticos foram úteis para a suspeita do diagnóstico de HAP. A confirmação foi obtida através da dosagem sérica da atividade de renina plasmática suprimida, tanto em repouso quanto após deambulação, e da elevação dos níveis plasmáticos de aldosterona. A localização dos tumores e a diferenciação entre APA e HAI foram realizados através da tomografia computadorizada em todos os pacientes e cintilografia com selênio/colesterol em 1 paciente.

Resultados - Com o tratamento cirúrgico nos 7 pacientes com lesões tumorais e clínico nos 2 com HAI, após um período de 1 a 5 anos de evolução, houve normalização dos níveis sanguíneos e urinários em todos os pacientes. Houve cura da hipertensão arterial, isto é, normotensão sem anti-hipertensivos, em 3 pacientes e melhora do controle pressórico com menor número de drogas nos demais.

Conclusão - Apesar de raro, o diagnóstico de HAP deve ser sempre considerado na presença de hipertensão arterial e hipocalemia, pois a cura ou melhora da hipertensão arterial podem ser obtidas através do tratamento cirúrgico ou tratamento clínico apropriado.

Palavras-chave: hiperaldosteronismo primário, tumores adrenais, hipertensão arterial

Primary Aldosteronism and Adrenal Tumors. Clinical and Surgical Experience in Nine Patients

Purpose - To report seven patients with diagnosis of primary aldosteronism, five of them due to aldosterone-producing adenoma (APA) and two due to idiopathic hyperaldosteronism (IHA), and two patients with adrenal non-producing tumors in order to discuss our experience on differential diagnosis and treatment of this hypertensive disease.

Methods - Hypokalemia and higher values of urinary potassium in the absence of diuretics were useful to the screening diagnosis of primary aldosteronism, reinforced by suppressed plasma renin activity either at rest and after deambulation and by higher values of plasma aldosterone. Computerized tomography in all patients and selenium-cholesterol scintigraphy were used to make the localization of tumors and differential diagnosis between APA and IHA.

Results - The patients with adrenal tumors were submitted to surgical treatment and the two patients with IHA were submitted to spironolacone therapy. After 1 to 5 years of follow-up, we observed cure of hypertension and hypokalemia in three patients after surgery and improvement of blood pressure control and normalization of serum potassium in the six others.

Conclusion - The diagnosis of primary aldosteronism is important, besides its rarity, because surgical or appropriated clinical treatment provide cure of hypertension or improvement of blood pressure control in most of patients.

Key-words: primary aldosteronism, adrenal tumors, arterial hypertension

Arq Bras Cardiol, volume 62 (nº 3), 165-169, 1994

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é uma das raras causas de hipertensão arterial (HA), potencialmente curável pela cirurgia, atingindo prevalência menor de 1 entre 200 pessoas de uma população hipertensa¹. Caracteriza-se por produção excessiva de aldosterona e supressão do sistema renina-angiotensina causada por hiperfunção autônoma do córtex adrenal, usualmente por adenoma solitário, com conseqüente HA, hipocalemia e hipercaleiúria².

Descrito por Conn em 1953³, o diagnóstico e tratamento do HAP ficou restrito a poucos centros médicos capazes de realizar testes sofisticados de avaliação hormonal do sistema renina-angiotensina⁴. Mais recentemente, com o aparecimento de novas técnicas de radioimunoensaio e de aquisição de imagens, tais como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, tem-se ampliado o número de casos diagnosticados. Persistem, entretanto, algumas dificuldades de ordem prática, destacando-se a necessidade de diferenciação entre o HAP de tratamento cirúrgico causado por tumor adrenal daquele produzido por hiperplasia nodular e hiperaldosteronismo idiopático (HAI) de abordagem iminentemente clínica: acima de 60% dos casos de HAP têm como causa adenoma produtor de aldosterona (APA) unilateral que se cura com a exeresse do tumor⁵. Além disso, tumores adrenais não-secretantes devem ser diferenciados, principalmente o adenocarcinoma unilateral que necessita de ressecção cirúrgica.

Cabe ainda ressaltar que a grande maioria dos hipertensos com aumento de secreção de aldosterona são portadores de hiperaldosteronismo secundário a várias situações que incluem, entre outras, o uso de diuréticos, a hipertensão maligna e a hipertensão renovascular. Nestes doentes, ao contrário do que ocorre no HAP, a produção de renina e angiotensina é muito elevada⁵. Neste trabalho, objetivamos relatar a experiência da Unidade de Hipertensão Arterial do Instituto do Coração (INCOR) na abordagem diagnóstica e terapêutica de 7 pacientes portadores de HAP e 2 portadores de tumor supra-renal não-secretante.

Métodos

Entre janeiro de 1985 e novembro de 1992, foram atendidos 6250 pacientes no ambulatório da Unidade de Hipertensão do INCOR. Destes, 7 tiveram o diagnóstico clínico-laboratorial de HAP e 2 de tumor supra-renal não-secretante. Os achados clínicos dos pacientes estão resumidos na tabela I. Nota-se distribuição semelhante de sexo, sendo a maioria da raça branca. Os sintomas mais freqüentemente referidos foram cefaléia e parestesias, com os níveis pressóricos à admissão moderadamente elevados (média $176 \pm 20 / 115 \pm 12$ mmHg). Para o diagnóstico laboratorial foram realizadas dosagens séricas e urinárias de 24h de sódio e potássio, dosagem de creatinina, análise de atividade de renina plasmática (ARP) e aldosterona plasmática (ALD) por radioimunoensaio. Estas duas últimas foram realizadas em repouso de pelo menos 2h com o paciente em posição supina e após deambulação de pelo menos 2h (exercício). O diagnóstico por imagem foi feito através de tomografia computadorizada com cortes de 10mm em todos os pacientes, sendo que nos 2 onde não se detectou imagem tumoral, foram realizadas arteriografia digital de artérias renais e cintilografia adrenal com selênio-colesterol em 1 destes. Foram submetidos a

Paciente	Idade(anos)	Sexo	Raça	Sintomas	PA (mmHg)	Medicação
1	35	M	B	fadiga	150/110	atenolol
2	35	F	B	cefaléia, parestesia	170/120	propranolol
3	37	F	B	parestesia	180/120	-
4	68	M	B	dor precordial	180/90	nifedipina, captopril
5	28	F	B	parestesia, dispnéia	200/125	-
6	27	F	B	parestesia, palpitação	200/130	-
7	42	M	N	cefaléia	200/120	-
8	56	M	B	parestesia	160/120	nifedipina
9	44	F	A	cefaléia	150/100	atenolol, clonidina
Média	41				176/115	
DP	13				20/12	
M-masculino; F- feminino; B- branca; N- negra; A- amarela						

adrenalectomia cirúrgica os 7 pacientes com imagem tumoral e os 2 restantes foram submetidos a tratamento farmacológico, que incluiu entre outras, a espironolactona.

Resultados

Avaliação laboratorial demonstrada na tabela II indica a presença de hipocalcemia (média $3,02 \pm 0,7$ mEq/l) e hipercaliúria em 7 pacientes (exceto nos casos 4 e 9) e função renal preservada em todos (creatinina média $1,06 \pm 0,3$ mg/dl). A ARP revelou-se suprimida em repouso e após estímulo com deambulação em 7 pacientes (exceto nos casos 4 e 9). A dosagem de ALD estava acima dos níveis normais no repouso e suprimida após estímulo em 6 pacientes, normal no repouso e com estímulo em 2 e normal no repouso e aumentado com estímulo em 1 paciente.

Achados tomográficos demonstraram a presença de imagem nodular sugestiva de adenoma em 7 pacientes, confirmados por exame anátomopatológico da glândula após adrenalectomia em 5 pacientes, com associação de adenoma cortical e hiperplasia cortical da supra-renal em 2 (casos 4 e 6) e diagnóstico de adenocarcinoma medular em outro (caso 9) (tab. III). Em 2 pacientes (casos 7 e 8), não houve detecção de imagem nodular à tomografia computadorizada, normal em um e com hiperplasia nodular bilateral em outro. Em ambos realizou-se arteriografia renal que não mostrou lesões arteriais; a dosagem urinária de 17-cetosteróides foi normal e as dosagens séricas de T3, T4, TSH, cortisol e metanefrina urinária também foram normais. Cintilografia adrenal com selênio-colesterol do caso 8, mostrou hiper captação bilateral sem formação nodular. O caso 4 realizou ainda dosagens séricas de cortisol após supressão com dexameta-

Tabela II - Dados laboratoriais na admissão									
Paciente	Sódio (mEq/1)		Potássio (mEq/1)		Creat (mg/dl)	ARP (ng/ml/min)		Aldosterona (pg/ml)	
	S	U	S	U		S	B	E	B
	1	143	148	3,1	59	1,0	22,9	10,7	-
2	144	93	2,4	78	0,8	0	0	67	46
3	141	29	3,1	34	1,0	-	-	-	-
4	136	100	4,5	20	1,6	1,1	-	20	-
5	144	179	2,1	44	0,9	0,5	0	55	40
6	143	105	2,5	54	1,0	0,2	0	120	54
7	140	16	2,9	34	0,8	0,5	1	105	28
8	148	140	3,1	65	1,3	0,1	0,1	13	49
9	141	100	3,5	25	1,1	0,7	-	8,5	-
Média	142	100	3,0	45	1,0	3,2	1,9	55	43
DP	3	52	,7	19	,3	8	4	44	9

S-sérico; U- urina de 24h; (-) não dosado; Creat- creatinina (normal até 1,5mg/dl); ARP- atividade renina plasmática; ARP-B- basal (normal 1,31 a 2,8ng/ml/h); E- exercício (normal 1,33 a 3,95ng/ml/h); aldosterona-B- basal (normal 1 a 16ng/dl); E- exercício (normal 4 a 31ng/dl); potássio S- (normal 3,5-5mEq/1); Urina (normal 16 - 40mEq).

Tabela III - Achados tomográficos e intra-operatórios			
Paciente	Tomografia	Cirurgia	Anátomo-patológico
1	nódulo 1,5cm SRE	exeresse TU SRE	neoplasia SRE indiferenciada
2	nódulo 1cm SRD	adrenalectomia D	adenoma cortical
3	nódulo 1,6cm SRE	adrenalectomia E	denoma cortical
4	nódulo 2cm SRD	adrenalectomia D	hiperplasia cortical/medular
5	nódulo 2cm SRD	adrenalectomia D	adenoma cortical
6	nódulo 1,2cm SRE	adrenalectomia E	adenoma cortical, hiperplasia focal
7	hiperplasia bilateral nodular	-	-
8	normal	-	-
9	tumor 9cm SRD	adrenalectomia D	adenocarcinoma

SRE/SRD- supra-renal esquerda/direita

sona normais e níveis de androsterona, testosterona e DHEA diminuídos. A avaliação pós-operatória precoce mostrou PA<140/90mmHg sem medicação (cura) em três

dos 6 pacientes com adenoma submetidos a cirurgia e PA<140/90mmHg com menor número de drogas que à internação (melhora) nos demais (tab. IV). Na portadora de carcinoma adrenal (caso 9), a PA permaneceu normal sob efeito de 2 drogas anti-hipertensivas, semelhantes à internação. Nos 2 pacientes, onde foi firmado o diagnóstico de hiperplasia bilateral, houve controle adequado da PA durante a fase hospitalar com a administração de 300mg diários de espironolactona. Houve normalização dos níveis séricos de potássio, tanto nos portadores de adenoma quanto naqueles com hiperplasia. Em três pacientes com APA submetidos a cirurgia, foram repetidas as dosagens de renina e aldosterona no pós-operatório, sendo observados aumentos dos níveis basais de atividade de renina plasmática (0,6, 1,0 e 1,5, respectivamente) e diminuição dos níveis basais de aldosterona (36, 4,4 e 15) nos 3 pacientes. Resposta normal ao estímulo com deambulação foi observada nos pacientes 2 e 5 que apresentavam resposta anômala no pré-operatório.

Tabela IV - Avaliação pós-operatória							
Paciente	Alta				Evolução		
	PA (mmHg)	Nas/Ks (mEq/1)	Nau/Ku (mEq/1)	Medicação	Tempo (anos)	PA (mmHg)	Medicação
1	130/90	135/5,0	92/17	-	5	140/90	-
2	120/80	142/4,2	98/35	-	5	135/85	-
3	130/90	139/4,2	102/31	tiaz	4	145/90	tiaz
4	170/100	139/4,5	100/27	tiaz	4	170/90	tiaz BB
5	140/100	140/5,2	64,81	tiaz BB	3	140/95	tiaz BB IECA
6	120/80	140/4,5	62/30	-	1	120/80	-
7	160/100	142/3,5	37/19	espr BB	5	170/90	espr IECA ACC
8	140/90	140/3,9	43/18	espr ACC	1	140/90	tiaz amil ACC
9	130/85	140/4,5	-/-	tiaz BB	1	140/85	tiaz BB
Média	137/90	139/4,4	74/32		3,5	145/88	
± DP	17/8	2/0,5	26/20		1,6	17/4	

Tiaz- tiazídicos; BB- betabloqueadores; amil- amiloride; IECA- inibidores enzima de conversão; espr- espironolactona; ACC- antagonista canais cálcio; s- sérico; u- urinário

Evolução pós-operatória tardia (média $3,5 \pm 1$ anos) mostra todos os portadores APA normotensos, sendo 4 com cura e 2 com melhora. Os pacientes com HAI mantêm-se normotensos com 300mg de espironolactona associado a doses menores de outros anti-hipertensivos. A paciente com carcinoma mantém-se normotensa, mas com número de drogas semelhantes ao pré-operatório. Salientamos, ainda, nesse grupo de pacientes, a regressão de hipertrofia ventricular esquerda presente em 3 pacientes anteriormente à cirurgia.

Discussão

Neste trabalho são descritos 7 pacientes com tumores adrenais (5 ativos e 2 inativos do ponto de vista hormonal) e 2 com hiperplasia adrenal bilateral, onde se destacam dois pontos principais de interesse para discussão.

O primeiro deles, objeto de várias publicações prévias⁵⁻⁸ é a diferenciação dos dois principais subtipos de HAP, quais sejam, APA e HAI, que têm importância fundamental na terapêutica e evolução a longo prazo do paciente com HAP. Estudos anteriores⁹⁻¹¹ têm demonstrado que 80% dos pacientes com APA se beneficiam do tratamento cirúrgico através da adrenalectomia, com normalização da PA e da volemia. No nosso grupo de pacientes, dos 5 com adenoma cortical diagnosticados ao anatomopatológico, incluindo caso 1 com neoplasia indiferenciada, 3 (60%) tiveram normalização da PA sem uso de anti-hipertensivos na alta hospitalar, permanecendo normotensos na evolução a longo prazo, enquanto que 2 (40%) necessitaram de drogas para manter o controle da PA, mas em quantidade e dosagem menor que previamente à cirurgia. Por outro lado, estudos demonstraram¹² que os pacientes com HAI não são curados por adrenalectomia total ou subtotal, necessitando de tratamento com drogas anti-hipertensivas, com exceção de uma variante descrita mais recentemente como hiperplasia unilateral que mostra boa resposta à adrenalectomia unilateral¹³. Dos pacientes aqui descritos, 2 apresentavam características compatíveis com HAI e obtiveram melhora do controle pressórico e da hipocalemia após associação de espironolactona na dose de 300mg/dia, demonstrando empiricamente o mecanismo fisiopatológico envolvido na gênese da hipertensão. A HAI é uma forma de aldosteronismo autônomo com hiperplasia bilateral ou unilateral e tem as características clínicas de um adenoma, apresentando níveis plasmáticos de 18-OHB e DOC geralmente elevados na mesma faixa de aumento apresentada pelos adenomas¹.

Um dos primeiros testes bioquímicos usados para diferenciar APA e HAI foi a estimulação postural¹, onde se realizam dosagens de atividade de renina plasmática (ARP), aldosterona e cortisol, às 8h da manhã após, pelo menos, 2h de repouso, repetindo-se após 2 a 4h de deambulação. Em pacientes com APA, a ARP permanece su-

primida e a aldosterona cai em resposta à diminuição de ACTH, enquanto que em pacientes com HAI, a ARP não é tão suprimida e a aldosterona aumenta após o estímulo em resposta ao pequeno aumento de ARP⁸. Dos 4 pacientes com adenoma, 3 realizaram o teste e mostraram supressão da ARP e queda da aldosterona, enquanto que, dos 3 pacientes com hiperplasia bilateral, 2 realizaram o teste, com supressão da ARP e elevação da aldosterona em 1 e aumento da ARP e diminuição da aldosterona em outro. Alguns autores¹⁴ mostram intercâmbio de padrões de resposta, principalmente nos pacientes com HAI, semelhante aos padrões encontrados em nossos pacientes. Nestes, o diagnóstico diferencial foi realizado através de tomografia computadorizada, que demonstrou presença de nódulo em 6 deles e hiperplasia nodular bilateral em 1. No único paciente no qual a tomografia não demonstrou alterações na adrenal, houve comprovação laboratorial de HAP e HAI conforme descrito acima, e cintilografia com selênio/colesterol mostrou hiper captação bilateral de adrenais. A tomografia computadorizada tem sido eficaz na localização do adenoma quando presente, mas tem limitações em nódulos pequenos e em hiperplasia bilateral¹. Desta forma não pode ser considerada para o diagnóstico inicial, sem evidências bioquímicas definitivas. A cintilografia com iodo/colesterol na localização de pequenos tumores ou nos casos de hiperplasia bilateral tem mostrado sensibilidade de até 85%, conforme alguns autores¹⁵, mas seu uso deve ser reservado para avaliação após a tomografia. Em nosso relato, apenas em 1 paciente foi necessária a realização desta técnica.

Em casos onde as manobras diagnósticas são inconsistentes, é recomendada por alguns autores, a cateterização bilateral de vasos adrenais com coleta de aldosterona¹⁵. Este procedimento requer técnica e treinamento apropriados nem sempre disponíveis. Exame histológico da adrenal removida pode não ser capaz de revelar um diagnóstico mais preciso do predomínio de adenomas ou nódulos. Em nossos pacientes submetidos a cirurgia, em apenas um caso não se conseguiu diferenciar a neoplasia supra-renal, mas a boa evolução clínica do paciente condiz com o diagnóstico de adenoma.

Em conclusão, o diagnóstico de HAP deve ser cogitado em todo paciente hipertenso que apresenta hipocalemia persistente mesmo após suspensão de diurético-terapia, quando esta é usada. Os procedimentos diagnósticos devem incluir coleta de renina e aldosterona basais e após manobras deambulatórias, além de tomografia computadorizada de abdômen. Na ausência do diagnóstico de adenoma, devem ser realizados, quando possível, cintilografia radioisotópica de adrenais e/ou teste terapêutico com espironolactona para melhor definição diagnóstica. Se o tumor é não produtor de aldosterona, deve-se observar sinais de possível progressão para malignidade, como o tamanho e presença de calcificações ou necrose, sendo nestes casos indicada a cirurgia.

Referências

1. Noth RH, Biglieri EG - Primary aldosteronism. *Med Clin North Amer* 1988; 72: 1117-31.
2. Kaplan NM - *Clinical Hypertension*. Baltimore, 5th ed - Wilkins, Williams 1990; 368-85.
3. Conn JW - Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 43: 6-17.
4. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM - Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1964; 107: 159-66.
5. Weinberger MH - Primary aldosteronism: diagnosis and differentiation of subtypes. *Ann Intern Med* 1984; 100: 300-7.
6. Carey RM - Screening for surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1594-9.
7. Muratani H, Abe I, Tomita Y et al - Is single oral administration of captopril beneficial in screening for primary aldosteronism? *Am Heart J* 1986; 112: 361-6.
8. Vetter H, Fischer M, Galanski et al - Primary aldosteronism: diagnosis and noninvasive lateralization procedures. *Cardiology* 1985; 72(suppl 1): 57-63.
9. Groth H, Vetter V, Stimpel M et al - Adrenalectomy in primary aldosteronism: a long-term follow-up study. *Cardiology* 1985; 72(suppl 1): 107-16.
10. Clarke D, Johnston IDA, Wilkinson R, Hacking PM, Haggith JW - Severe hypertension in primary aldosteronism and good response to surgery. *Lancet* 1979; 1: 482-5.
11. Herwig KR - Primary aldosteronism: experience with thirty-eight patients. *Surgery* 1979; 86: 470-4.
12. Auda SP, Brenan MF, Gill JR - Evolution of the surgical management of primary aldosteronism. *Ann Surg* 1980; 191: 1-7.
13. Ganguly A, Zager PG, Luetscher JA - Primary aldosteronism due to unilateral hyperplasia. *J Endocrinol Metab* 1980; 51: 1190-4.
14. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP et al - The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983; 74: 641-51.
15. Gross MD, Shapiro B, Grekin et al - Scintigraphic localization of adrenal lesions in primary aldosteronism. *Am J Med* 1984; 77: 839-44.