

# Hipertensão de Causa Endócrina: Hiperaldosteronismo Primário por Síndrome de Conn

## *Endocrine Hypertension: Primary Aldosteronism by Conn Syndrome*

Cláudia Matta Coelho<sup>1</sup>, Ana Margarida Monteiro<sup>1</sup>, Vera Fernandes<sup>1</sup>,  
Fernando Manso<sup>2</sup>, Olinda Marques<sup>1</sup>, Selma B. Souto<sup>1</sup>

**Autor Correspondente:**

Cláudia Matta Coelho [claudiadmcoelho@gmail.com]  
Hospital de Braga, Sete Fontes, São Victor 4710-243, Braga, Portugal

### RESUMO

O hiperaldosteronismo primário é uma das principais causas de hipertensão secundária. Caracteriza-se pela produção inapropriada e parcialmente autónoma de aldosterona pela suprarrenal. O diagnóstico pressupõe um rácio aldosterona/renina elevado e, na maioria dos casos, uma prova confirmatória positiva. O tratamento preconizado é a adrenalectomia laparoscópica ou terapêutica médica com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides.

Descrevemos o caso de uma doente de 55 anos com hipocaliemia e hipertensão arterial refratária à terapêutica com 16 anos de evolução. A investigação diagnóstica foi compatível com hiperaldosteronismo primário por adenoma adrenal unilateral. Foi submetida a adrenalectomia laparoscópica direita, com melhoria franca do quadro clínico.

O caso clínico apresentado pretende evidenciar uma causa de hipertensão secundária cuja identificação e orientação adequada pode permitir a resolução da hipertensão.

**PALAVRAS-CHAVE:** Adrenalectomia; Hiperaldosteronismo/complicações; Hipertensão/etiologia

### ABSTRACT

Primary aldosteronism is one of the most prevalent causes of secondary hypertension. It is characterized by inappropriately high and partially autonomous aldosterone production by the adrenal gland. The diagnosis warrants a high aldosterone/renin ratio and, in some cases, a confirmatory test. The treatment is laparoscopic adrenalectomy or medical therapy with mineralocorticoid receptor antagonists.

The authors describe the case of a 55-year-old patient with hypokalemia and hypertension refractory to therapy for 16 years. The investigation was compatible with primary aldosteronism by aldosterone-producing adenoma. The patient underwent right laparoscopic adrenalectomy, with substantial improvement of symptomology.

The case report aims to describe an important cause of secondary hypertension that if detected and managed adequately may allow the resolution of hypertension.

**KEYWORDS:** Adrenalectomy; Hyperaldosteronism/complications; Hypertension/etiology

1. Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal. 2. Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Recebido: 10/10/2016 - Aceite: 03/06/2017

## INTRODUÇÃO

Segundo estudos epidemiológicos realizados na população portuguesa, estima-se que a prevalência de hipertensão arterial (HTA) seja de 42,2%.<sup>1</sup> Na grande maioria dos indivíduos a etiologia da HTA é idiopática, no entanto, em aproximadamente 5 a 10% dos casos é possível identificar uma causa.<sup>2</sup> Nos adultos, as causas mais comuns de HTA secundária são a síndrome de apneia obstrutiva do sono, a doença renal (vascular e parenquimatosa) e o hiperaldosteronismo primário (HAP). De referir que durante a investigação diagnóstica devem ser excluídas causas farmacológicas de HTA e possível incumprimento terapêutico.<sup>2</sup>

O HAP é um distúrbio causado pela produção inapropriada e parcialmente autónoma de aldosterona pela suprarrenal face ao sistema renina-angiotensina.<sup>3</sup> O subtipo mais frequente de HAP é a hiperplasia idiopática bilateral (60-65%), seguida do adenoma produtor de aldosterona (30-35%). Os restantes subtipos como hiperplasia unilateral, carcinoma cortical adrenal ou hiperaldosteronismo familiar são muito raros.<sup>4</sup> Clinicamente manifesta-se por HTA, tipicamente refratária à terapêutica. A hipocaliemia, conhecida como “marcador clássico” ocorre em aproximadamente um terço dos doentes e acompanha-se por sintomas inespecíficos como fraqueza, dor muscular, polidipsia, poliúria, nictúria e parestias.<sup>5</sup> A diabetes *mellitus* (DM) está descrita em alguns casos.<sup>6</sup> Alguns estudos sugerem maior risco cardiovascular nos doentes com HAP comparativamente a doentes com HTA de causa idiopática, nomeadamente maior grau de hipertrofia ventricular esquerda<sup>7</sup> e maior incidência de acidente vascular cerebral, de enfarte agudo do miocárdio e de fibrilação auricular.<sup>8</sup>

O rastreio de HAP é efetuado pelo rácio aldosterona/renina. Se o rácio for elevado, o doente deve ser submetido a uma prova confirmatória de forma a confirmar ou excluir definitivamente o diagnóstico. As linhas de orientação não identificam nenhuma prova confirmatória “gold standard”.<sup>3</sup> O critério de escolha para uma das quatro provas confirmatórias (prova de infusão salina, prova de sobrecarga salina associada à fludrocortisona, sobrecarga salina oral e prova do captopril) decorre da adesão do doente e experiência do centro onde a prova se realiza.<sup>3</sup> Em casos excecionais de hiperaldosteronismo marcado (aldosterona > 20 ng/dL), associado a renina indoseável e hipocaliemia espontânea, a prova confirmatória poderá ser obviada. Após a confirmação do diagnóstico de HAP, o desafio seguinte é distinguir o subtipo em causa através de exames imagiológicos como a tomografia computadorizada (TC) e, idealmente, pelo cateterismo das veias suprarrenais.

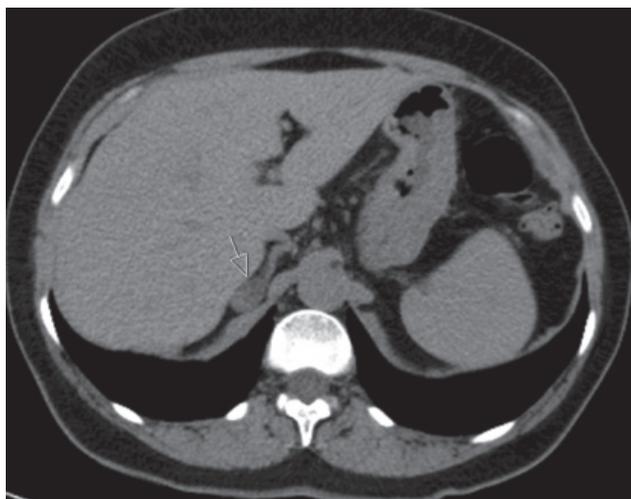
Em caso de doença unilateral, por adenoma ou hiperplasia, preconiza-se a adrenalectomia laparoscópica. Se a cirurgia for a orientação terapêutica pretendida, deve ser ponderado o cateterismo das veias suprarrenais de modo a certificar a unilateralidade da doença. Tal como na prova de confirmação, há casos em que é possível não realizar o cateterismo das veias suprarrenais, nomeadamente doentes com menos de 35 anos, aldosterona > 30 ng/dL, hipocaliemia espontânea e adenoma adrenal aparentemente único por TC.

Por outro lado, se o doente não for candidato a cirurgia, o tratamento recomendado é a terapêutica médica com espironolactona.<sup>3</sup>

O caso clínico apresentado tem particular relevância pela duração da hipertensão refratária à terapêutica farmacológica numa doente jovem, já medicada com um antagonista dos recetores dos mineralocorticoides em dose máxima, e que após a adrenalectomia apresentou uma melhoria franca do quadro clínico. Pretende-se ressaltar a existência de causas de HTA passíveis de cura e, portanto, a importância da sua identificação e orientação adequada.

## CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher de 55 anos, referenciada da consulta externa de Medicina Interna de outro hospital por nódulo da suprarrenal direita, HTA e hipocaliemia. A doente referia HTA desde há 16 anos, refratária à terapêutica com quatro anti-hipertensores: losartan/hidroclorotiazida 100/25 mg, carvedilol 25 mg e espironolactona 100 mg. Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. Sem hábitos tabágicos ou etílicos. Clinicamente, apresentava queixas de astenia e mal-estar generalizado. Ao exame físico sem alterações de relevo. Os valores de pressão arterial (PA), avaliados em consulta e ambulatório mantinham-se entre 150-160 mmHg e 90-100 mmHg, sob cumprimento rigoroso da terapêutica anti-hipertensora. O estudo analítico confirmou hipocaliemia [2,8 mmol/L (valor de referência 3,5-5,1 mmol/L)], pelo que foi medicada com cloreto de potássio 600 mg em dose máxima de 6000 mg/dia e com necessidade de terapêutica endovenosa para obtenção de normocaliemia. Durante o estudo etiológico suspendeu os fármacos com possíveis interferências no eixo renina-angiotensina-aldosterona durante 6 semanas e iniciou verapamil 120 mg, um comprimido por dia, para controlo tensional. O rácio aldosterona/renina revelou-se elevado, 17,86 (valor de referência < 5,7). O restante estudo etiológico não apresentou alterações: função renal, cortisol livre urinário, cortisol após frenação noturna



**FIGURA 1.** Imagem de tomografia computadorizada abdominal com nódulo da suprarrenal direita (23 mm) com características de adenoma (seta).

com 1 mg de dexametasona, DHEA-S, ácido vanilmandélico, catecolaminas, metanefrinas urinárias, função tireoideia e cálcio. Excluíram-se assim outras causas endócrinas de HTA. Foi efetuado o diagnóstico de DM (HbA1c de 6,8%) e iniciou terapêutica com metformina 850 mg, um comprimido por dia. O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal com frequência cardíaca de 66 batimentos por minuto. O ecocardiograma revelou hipertrofia ventricular esquerda ligeira com massa ventricular esquerda de 175,8 g (valor de referência 67-162 g) e diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo de 47 mm (valor de referência 22-42 mm). Sem outras lesões de órgão-alvo, nomeadamente retinopatia hipertensiva ou albuminúria.

Dado que o exame imagiológico prévio não se encontrava disponível, realizou tomografia computadorizada (TC) abdominal que confirmou nódulo sólido de 23 mm compatível com adenoma (densidade espontânea inferior a 10 unidades de Hounsfield) na suprarrenal direita e sem alterações morfológicas na glândula suprarrenal contralateral (Fig. 1). Como prova confirmatória, efetuou a prova de infusão salina, sem supressão da aldosterona às 4 horas - 56,18 ng/dL (valor de referência < 10 ng/dL), confirmando o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

A doente foi submetida a adrenalectomia direita por via laparoscópica retroperitoneal, sem intercorrências. O exame histológico revelou adenoma do córtex suprarrenal.

Após 48 horas da cirurgia, verificou-se normocaliemia (4,1 mmol/L), normalização do rácio aldosterona/renina (2,2) e PA de 141/90 mmHg sem terapêutica anti-hipertensora. Após um mês da cirurgia, as PAs mantinham-se entre 140-150/80-90 mmHg, pelo que iniciou lercanidipina 10 mg, posteriormente titulado para 20 mg. Seis meses após a cirurgia, a doente apresentava franca me-

lhor do estado geral, sem queixas de astenia. Manteve normocaliemia e controlo tensional adequado com lercanidipina 20 mg/dia (PA 134/82 mmHg). Relativamente à DM, manteve-se sem terapêutica até 6 meses após a cirurgia, tendo, contudo, repetido o estudo de diagnóstico de DM. Apresentava critérios de pré-DM pelo que retomou a terapêutica com metformina 850 mg.

## DISCUSSÃO

Neste caso, tal como descrito na literatura, houve um hiato temporal significativo entre o início da HTA e o diagnóstico de HAP.<sup>9</sup> O diagnóstico de HAP é desafiante. O rácio aldosterona/renina deve ser cautelosamente interpretado atendendo aos possíveis fatores confundidores, como a doença renal concomitante, fármacos, caliemia e metodologia laboratorial.<sup>10</sup> Salienta-se que previamente à colheita de aldosterona e renina, a doente manteve uma dieta liberal em sódio, obteve normocaliemia, suspendeu fármacos com possível interferência no eixo renina-angiotensina-aldosterona e iniciou verapamil. Relativamente à prova confirmatória, optamos por realizar a prova de sobrecarga salina visto ser a prova mais frequentemente utilizada no nosso centro. Contudo, a prova não é recomendada em doentes com insuficiência cardíaca e hipertensão não controlada.<sup>3</sup> Além disso, alguns autores questionam a sua execução pela ausência de validação prospetiva e sensibilidade/especificidade variável.<sup>4</sup> Os estudos têm demonstrado que a TC das suprarrenais pode não distinguir doença unilateral de bilateral de forma fidedigna.<sup>4</sup> Assim, o cateterismo das veias suprarrenais é o exame *standard* de forma a distinguir doença unilateral de bilateral, e é particularmente importante se o doente tiver uma idade superior a 35 anos e/ou se a TC for normal ou apresentar massas bilaterais ou de características atípicas.<sup>3</sup> A doente não realizou o cateterismo das veias suprarrenais, dada a escassa experiência e os resultados insatisfatórios dos cateterismos das veias suprarrenais em Portugal.<sup>9</sup> O tratamento instituído foi a adrenalectomia laparoscópica atendendo à doença aparentemente unilateral por TC e pela hipertensão refratária em doente já medicada com espironolactona 100 mg. Como descrito na literatura, pode ocorrer melhoria ou normalização da HTA um a seis meses após a cirurgia. Os fatores preditivos de cura de HTA, que ocorre de 30 a 60% dos casos, estão relacionados com o número de fármacos anti-hipertensores usados previamente, a duração de hipertensão, a resposta à espironolactona, a idade, o sexo, o rácio aldosterona/renina prévio, a história familiar e o índice de massa corporal.<sup>4</sup> Neste caso, verificou-se uma melhoria franca da HTA com necessidade de apenas um fármaco para controlo tensional após seis meses.

Pretendemos destacar a importância da avaliação e da orientação por uma equipa multidisciplinar na obtenção de bons resultados terapêuticos no HAP. Atendendo ao maior risco cardiovascular nos doentes com HAP e possibilidade de cura da HTA é fundamental que haja uma elevada suspeição clínica para esta entidade em todos os doentes hipertensos.

**CONFLITOS DE INTERESSE:** Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

**CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação de dados de doentes.

**PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

**CONFLICTS OF INTEREST:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**FINANCIAL SUPPORT:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**CONFIDENTIALITY OF DATA:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**PROTECTION OF HUMAN AND ANIMAL SUBJECTS:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

## REFERÊNCIAS

1. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazaré J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal. *J Hypertens*. 2014;32:1211-21.
2. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35:1245-54.
3. 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;101:1889-916.
4. Harvey AM. Hyperaldosteronism. Diagnosis, Lateralization, and Treatment. *Surg Clin North Am*. 2014;94:643-56.
5. Thomas RM. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. *World J Hypertens*. 2015;5:14-27.
6. Detanico AB, Pedrini RO, Silveiro SP. Relato de caso hiperaldosteronismo primário. *Rev HCPA* 2008;28:54-8.
7. Pimenta E, Gordon RD, Ahmed AH, Cowley D, Leano R, Marwick TH, et al. Cardiac dimensions are largely determined by dietary salt in patients with primary aldosteronism: Results of a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2813-20.
8. Milliez P, Gierard X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1243-8.
9. Fernandes V, Silva T, Martins D, Gonçalves D, Almeida R, Monteiro AM, et al. Hiperaldosteronismo primário: resultados do primeiro estudo multicêntrico português realizado pelo Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab*. 2016;11:163-70.
10. Galati S-J. Primary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44:355-69.