

Primary aldosteronism

วรัญญา เลิศวีระศิริกุล, พบ*
 ชวศักดิ์ กนกกันทาพงษ์, พบ **

Primary aldosteronism เป็นภาวะที่มีการสร้าง aldosterone มากกว่าปกติ ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำและการลดลงของ plasma renin activity

ภาวะนี้พบได้ประมาณร้อยละ 0.05-2 ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ในบางรายงานพบได้ถึงร้อยละ 5-12⁽¹⁾ อายุที่พบบ่อยอยู่ในช่วง 30-50 ปี สาเหตุต่าง ๆ ของ Primary aldosteronism แสดงดังตารางที่ 1

Aldosterone producing adenoma (APA)

เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในผู้ใหญ่ ส่วนมากจะมีขนาดน้อยกว่า 2 เซนติเมตร การหลั่ง aldosterone จะถูกควบคุมโดย ACTH จึงมีลักษณะเป็น circadian rhythm ตามการเปลี่ยนแปลงของ

ระดับ ACTH แต่ในบางรายอาจถูกควบคุมด้วย angiotensin II ตามปกติ เรียกว่า angiotensin II-responsive adenoma

Idiopathic hyperaldosteronism (IHA)

เป็นสาเหตุที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 ในผู้ใหญ่ และพบบ่อยที่สุดในเด็ก เกิดจาก hyperplasia ของชั้น zona glomerulosa ของ adrenal gland ทั้ง 2 ข้าง อาจมี micro-nodular หรือ macronodular ร่วมด้วยก็ได้ การหลั่ง aldosterone จะถูกควบคุมโดย angiotensin II เชื่อว่ากลไกการเกิด hyperplasia เกิดจากการที่ชั้น zona glomerulosa ของ adrenal gland มีความไวต่อ angiotensin II มากขึ้น⁽³⁾ ซึ่งความรุนแรงของอาการ ระดับ aldosterone การลดลงของโปแตสเซียม และ plasma rennin activity มัก

ตารางที่ 1 สาเหตุของ Primary aldosteronism ²

ชนิด	ความชุก (ร้อยละ)
Aldosterone producing adenoma (APA)	60
Idiopathic hyperaldosteronism (IHA)	34
Aldosterone producing carcinoma	5
Angiotensin II- responsive adenoma	<1
Primary adrenal hyperplasia (PAH)	<1
Glucocorticoid remediable- hyperaldosteronism (GRA)	<1

* แพทย์พี่เลี้ยง กลุ่มงานอายุรกรรม

** หน่วยโรคไต กลุ่มงานอายุรกรรม

น้อยกว่าในกลุ่ม aldosterone producing adenoma
Primary adrenal hyperplasia (PAH)

มีลักษณะเป็น unilateral หรือ bilateral hyperplasia แต่มี biochemical profiles คล้ายกับ Aldosterone producing adenoma สามารถรักษาให้หายด้วย unilateral หรือ bilateral adrenalectomy⁽¹⁾

Glucocorticoid remediable hyperaldosteronism (GRA)

เกิดจากการที่มี unequal crossing over ระหว่าง 2 genes ทำให้เกิด gene ใหม่ที่มี promotor sequence เป็น ACTH response และ coding sequence เป็น aldosterone synthase ทำให้การสร้าง aldosterone ขึ้นกับ ACTH ผู้ป่วยมักมีความดันโลหิตสูงตั้งแต่อายุน้อย มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant

อาการและอาการแสดง

ผลของ aldosterone ต่อไตทำให้มีการเพิ่มจำนวน open sodium channels ใน luminal membrane ของ principal cell ใน cortical collecting tubule (CCT) ทำให้มีการดูดซึม โซเดียมกลับเพิ่มขึ้น ประจุใน lumen เป็นลบมากขึ้น เกิด electrical gradient เพิ่มการขับโปแตสเซียมเข้ามาใน lumen ผ่านทาง K^+ channel ใน luminal membrane ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงดังต่อไปนี้

1. ความดันโลหิตสูง

สาเหตุเกิดจากภาวะ hypervolemia นอกจากนั้นการที่มี persistent hypervolemia ยังเพิ่ม systemic vascular resistance ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงด้วย ระดับความดันโลหิตมักสูงระดับปานกลางมีบางรายงานที่มี malignant hypertension⁽⁶⁾ หรือระดับความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติได้⁽⁵⁾

ถึงแม้ว่า aldosterone จะทำให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือ แต่ร่างกายจะเกิด spontaneous diuresis

หรือเรียกว่าภาวะ aldosterone escape เพื่อขับน้ำส่วนเกินออกจากร่างกาย จึงทำให้ไม่เกิดอาการบวม กลไกการเกิด escape phenomenon ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าปัจจัยสำคัญคือการเพิ่มขึ้นของ atrial natriuretic peptide (ANP) และ pressure natriuresis

2. ภาวะ โปแตสเซียมในเลือดต่ำ

การสูญเสียโปแตสเซียมทางปัสสาวะเป็นผลจากการหลั่ง aldosterone เพิ่มขึ้นไปกระตุ้นการขับโปแตสเซียมใน CCT ในผู้ป่วยบางรายอาจพบระดับโปแตสเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติ⁽⁶⁾ ซึ่งกลไกในการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด

อาการสำคัญของโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ได้แก่ อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ตะคริว และยังอาจเกิดภาวะเบาจืด (nephrogenic diabetes insipidus) จาก hypokalemia-induced renal concentrating defect ได้ในกรณีที่ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำมาก

3. ภาวะ metabolic alkalosis

เกิดจากการเพิ่มการขับ hydrogen ทางปัสสาวะจาก ผลของ aldosterone

4. ภาวะ โซเดียมในเลือดสูง

จะพบระดับโซเดียมในเลือดสูงได้เล็กน้อยจากการที่มีภาวะ volume expansion อยู่ตลอดเวลา ทำให้ร่างกายปรับ osmostat ในการหลั่ง ADH และความกระหายน้ำเพิ่มขึ้น

5. ภาวะ แมกนีเซียมในเลือดต่ำ

เกิดจากการสูญเสียแมกนีเซียมทางปัสสาวะ กลไกในการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด⁽⁷⁾

การวินิจฉัย

ควรสงสัยภาวะ hyperaldosteronism ในผู้ป่วยที่มี triad ของความดันโลหิตสูง ภาวะ โปแตสเซียมในเลือดต่ำที่หาสาเหตุไม่ได้และ metabolic

alkalosis⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตามอาจพบมีระดับโปแตสเซียมปกติได้ร้อยละ 7-38 ในบางการศึกษาอาจพบได้ถึงร้อยละ 50⁽⁸⁾

การที่ระดับโปแตสเซียมปกติได้ อาจเกิดได้จากการผู้ป่วยที่กินเกลือโซเดียมน้อยทำให้มีการแลกเปลี่ยนของโซเดียมและโปแตสเซียมที่ท่อไตลดลง การมี hemolysis การเจาะเลือดโดยใช้ touniquet รััดแขนนาน ๆ ทำให้มีโปแตสเซียมออกมาจากกล้ามเนื้อ

ดังนั้นการใช้ระดับโปแตสเซียมในเลือดอาจไม่สามารถตรวจกรองหาผู้ป่วยได้ทั้งหมด การตรวจหา primary aldosteronism โดยดูความผิดปกติของอัตราส่วนระหว่าง plasma aldosterone concentration (PAC)/ plasma rennin activity (PRA) อาจพบผู้ป่วยที่มีความผิดปกติได้สูงถึงร้อยละ 10 ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั้งหมดในบางการศึกษา

ผู้ป่วยที่ควรได้รับการ screening โดยใช้ PAC/PRA ratio⁽⁹⁾

1. ความดันโลหิตสูงที่มีระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำที่หาสาเหตุไม่ได้
2. ความดันโลหิตสูงที่มี diuretic induced

hypokalemia

3. ความดันโลหิตสูงที่ adrenal incidentaloma
4. มีประวัติครอบครัวของ glucocorticoid remediable hyperaldosteronism (GRA)

5. ผู้ป่วยที่สงสัย secondary hypertension เช่น ความดันโลหิตสูงในคนอายุน้อย ความดันโลหิตสูงทันทีทันใดในผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ดีมาตลอด

การตรวจมักทำในเวลาเช้าโดยหลังจากให้ผู้ป่วยเดินไปมาเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเจาะเลือดตรวจ PAC และ PRA ในผู้ป่วยที่มีระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ควรได้รับการแก้ไขให้ปกติก่อนเนื่องจากระดับโปแตสเซียมที่ต่ำอาจกดการหลั่ง aldosterone และก่อนทำการตรวจควรหยุดยาที่มีผลต่อการตรวจวินิจฉัยระบบ renin-angiotensin-aldosterone ดังตารางที่ 2

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงค่อนข้างมาก และจำเป็นต้องใช้ยาลดความดัน ให้ใช้ยาในกลุ่ม a-blocker สำหรับยาในกลุ่ม calcium channel blocker, b-blocker ก็สามารถใช้ได้เนื่องจากไม่มีผลต่อความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁰⁾

ตารางที่ 2 ยาที่มีผลต่อการตรวจวินิจฉัยระบบ renin-angiotensin-aldosterone ⁽²⁾

ยา	ผลของยา	ระยะเวลาที่ควรหยุดยาก่อนทำการตรวจ
Spironolactone	↑PRA, esp. in IHA	6 สัปดาห์
Estrogen	↑Plasma renin substrate	6 สัปดาห์
ACE inhibitors	↑PRA, ↓PAC in IHA and 2° aldosteronism	2 สัปดาห์
Diuretics other than spironolactone	↑PRA	2 สัปดาห์
NSAIDs	retain Na ↓	2 สัปดาห์
β-adrenoceptor blocking	↓PRA	2 สัปดาห์
Calciumchannel blocking	↓ aldosterone	2 สัปดาห์

ในบางกรณีที่ผู้ป่วยที่กินเกลือโซเดียมน้อยกว่า 100 mmol/day อาจมีผลต่อระดับโปแตสเซียมได้ ดังนั้นควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารตามปกติก่อนทำการตรวจ

อัตราส่วน PAC/PRA ratio ในคนปกติและผู้ป่วย essential hypertension จะอยู่ในช่วง 4-10 ในขณะที่ผู้ป่วย primary aldosteronism ส่วนใหญ่จะมากกว่า 30-50 แต่อาจพบอัตราส่วนนี้สูงได้ในผู้ป่วย low-renin essential hypertension ดังนั้นการแปลผลควรดูร่วมกับระดับ plasma aldosterone ที่มากกว่า 15 ng/dl ด้วย

อย่างไรก็ตามค่าอัตราส่วน PAC/PRA ratio ที่ใช้ในการตัดสินใจสำหรับการตรวจวินิจฉัยขั้นต่อไปยังไม่เป็นมาตรฐานแน่นอน การศึกษาหนึ่งพบว่าค่า PAC > 20 ng/dl ร่วมกับ PAC/PRA ratio > 30 จะมี sensitivity และ specificity ประมาณร้อยละ 90 ในการวินิจฉัย APA⁽¹¹⁾

การทดสอบเพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะ

Primary aldosteronism

1. Oral salt loading test

ทำโดยให้ผู้ป่วยกิน high sodium diet เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นตรวจ 24 ชั่วโมง urine sodium และ urine aldosterone กรณีที่ urine sodium มากกว่า 200 mEq/24 ชั่วโมง (บ่งบอกว่ามี adequate sodium loading) urine aldosterone ก็ควรจะต่ำ ถ้า urine aldosterone มากกว่า 14 ug. ใน 24 ชั่วโมง จะเข้าได้กับภาวะ hyperaldosteronism⁽¹²⁾

2. Saline loading test

ทำโดยให้ NSS 2 ลิตรทางหลอดเลือดดำ ใน 4 ชั่วโมง ในคนปกติ PAC จะลดลงต่ำกว่า 6 ng/dl ถ้า PAC ยังมากกว่า 10 ng/dl ถือว่ามีลักษณะของ autonomous secretion เข้าได้กับภาวะ primary aldosteronism

การทดสอบเพื่อแยกสาเหตุของ Primary

aldosteronism

1. Postural test

ทำโดยเจาะ PAC, PRA และ cortisol ในทำนอนเวลา 8.00 นาฬิกา จากนั้นให้ผู้ป่วยอยู่ในท่านยืนประมาณ 2 ถึง 4 ชั่วโมง แล้วเจาะ PAC, PRA และ cortisol ซ้ำ ในท่านยืนเลือดส่วนใหญ่จะไปอยู่ที่ lower extremities เกิดการลดลงของ effective volume ซึ่งจะกระตุ้น renin-angiotensin system และ Angiotensin II มีผลให้หลั่ง aldosterone เพิ่มขึ้น

ในผู้ป่วย IHA ซึ่ง zona glomerulosa ของต่อมหมวกไตมีความไวต่อ angiotensin II มากกว่าปกติจะมีการหลั่ง aldosterone เพิ่มขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วย APA จะไม่มีการเพิ่มขึ้นของ aldosterone เนื่องจากผู้ป่วย APA มี autono-mous hypersecretion ของ aldosterone อย่างไรก็ตามมี ผู้ป่วย APA บางรายที่ตอบสนองต่อ angiotensin II และมีการหลั่ง aldosterone เพิ่มขึ้นในท่านยืน อย่างไรก็ตามผู้ป่วย APA จะมีการตอบสนองต่อ ACTH ทำให้ plasma aldosterone อาจลดลง ได้เมื่อเวลาผ่านไป ตาม diurnal variation การตรวจ cortisol ร่วมไปด้วยจะช่วยแยกว่าระดับ aldosterone ที่สูงขึ้นเกิดจากภาวะ stress หรือไม่

2. Plasma 18-OH corticosterone

ระดับ plasma 18-OH corticosterone มักสูงขึ้นใน APA แต่ใน IHA จะไม่สูงขึ้น⁽¹³⁾

3. Imaging study

computed tomography (CT) และ magnetic resonance imaging (MRI) มีความไวในการวินิจฉัย APA ร้อยละ 50-100 แล้วแต่การศึกษา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยความดันโลหิตสูงอาจพบ adrenal incidentaloma ได้ถึงร้อยละ 20¹⁴ ดังนั้นการแปลผลจึงควรดูผลการตรวจฮอร์โมนร่วมไปด้วย

4. Adrenal vein sampling วัดระดับ aldosterone

ทำได้โดยวัดระดับของ aldosterone เทียบ

กับ ระหว่าง adrenal vein ทั้ง 2 ข้าง ควรทำหลังจากให้ ACTH เนื่องจาก ACTH จะไปกระตุ้นการหลั่ง aldosterone และเพิ่มความแตกต่างของระดับ aldosterone ระหว่าง adrenal vein ทั้ง 2 ข้าง ในกรณีที่มี adrenal adenoma ควรตรวจวัดระดับ cortisol ควบคู่ไปด้วย เพื่อให้แน่ใจว่าเลือดที่ได้นั้นมาจาก adrenal vein ซึ่งระดับของ cortisol จาก adrenal vein ทั้ง 2 ข้างจะใกล้เคียงกัน และมีค่าสูงกว่า peripheral vein ประมาณ 10 เท่า¹⁵

APA จะพบระดับ aldosterone ในข้างที่มีเนื้องอกสูงขึ้นอย่างชัดเจน มักจะสูงกว่า 5 เท่าเมื่อเทียบกับอีกข้างหนึ่ง ในขณะที่ IHA จะมีระดับ aldosterone ใกล้เคียงกันทั้ง 2 ข้าง

มีการศึกษาเทียบความแม่นยำในการวินิจฉัยระหว่าง adrenal vein sampling กับ CT scan พบว่า CT scan ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วย primary aldosteronism ถึงร้อยละ 68⁽¹⁶⁾ adrenal vein sampling จะมีประโยชน์มากในกรณีที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของ adrenal gland จาก CT หรือ MRI หรือพบความผิดปกติของ adrenal gland ทั้ง 2 ข้างแต่ขนาดไม่เท่ากัน อย่างไรก็ตามการทำ adrenal vein sampling ยังมีข้อจำกัดที่สำคัญคือประสบการณ์ของผู้ทำ

การรักษา

APA รักษาด้วยการผ่าตัด adrenalectomy โดยปัจจุบันนิยมใช้วิธี laparoscopic adrenalectomy หลังผ่าตัดพบว่าส่วนใหญ่ระดับ aldosterone ลดลง ความดันโลหิตลดลงและโปตัสเซียมในเลือดกลับสู่ระดับปกติแต่อาจพบว่ายังมีความดันโลหิตสูงอยู่ได้ร้อยละ 40-65⁽⁸⁾ ของผู้ป่วย สาเหตุอาจเกิดจากการที่มีความดันโลหิตสูงอยู่เป็นเวลานานทำให้เกิด hypertensive nephrosclerosis หรือ ผู้ป่วยมี underlying essential hypertension อยู่เดิม

ก่อนการผ่าตัดควรแก้ไขภาวะ hypokalemia โดยให้ยา spironolactone ก่อนผ่าตัด การที่ผู้ป่วยสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ดีด้วย spironolactone ก่อนผ่าตัดเป็นตัวบ่งชี้ว่า หลังจากผ่าตัดความดันน่าจะลดลงมาสู่ระดับปกติ

ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ การให้ potassium sparing diuretic สามารถลดความดันโลหิตและแก้ไขระดับโปตัสเซียมให้กลับมาเป็นปกติได้⁽⁸⁾ นอกจากนั้นการจำกัดเกลือ (sodium intake น้อยกว่า 100 mEq ต่อวัน) หลีกเลี่ยง alcohol ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ยังช่วยให้การรักษาได้ผลดียิ่งขึ้น ยาที่เลือกใช้คือ spironolactone โดยเริ่มให้ 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน อาจเพิ่มขนาดได้ถึง 400 มิลลิกรัมต่อวัน แต่มักทำให้เกิดผลข้างเคียงของยาได้แก่ impotence, decrease libido, gynecomastia, ประจำเดือนผิดปกติ ในกรณีที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยา spironolactone ได้ ให้เปลี่ยนเป็น amiloride⁽¹⁷⁾ โดยเริ่มที่ 10 มิลลิกรัมต่อวัน และเพิ่มได้ถึง 30 มิลลิกรัมต่อวัน ถ้ายังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ ให้เพิ่มยาลดความดันตัวอื่น เช่น low dose thiazide diuretic

IHA รักษาด้วย spironolactone ส่วนใหญ่จะสามารถควบคุมความดันโลหิต และระดับโปตัสเซียมได้ ถ้ายังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ อาจให้ thiazide diuretic หรือ ACEI ร่วมไปด้วย

References

1. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999;353:1341-7.
2. Edwards CRW. Primary mineralocorticoid excess syndrome. In: Degroot LP, Jameson JL, editors. *Endocrinology* 4th ed. WB. Saunders, Philadelphia 2001. p 729-50.
3. Padfield PL, Brown JJ, Davies D, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, et al. The myth of idiopathic hyper-

- aldosteronism. *Lancet* 1981; 2: 83-4.
4. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339: 1824-8.
 5. Zipser RD, Speckart PF. "Normotensive" Primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 1978; 88: 655-6.
 6. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, et al. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983; 74: 641.
 7. Gonzalez-Campoy JM, Romero JC, Knox FG. Escape from the sodium retaining effects of mineralocorticoid : Role of ANF and intrarenal hormone systems. *Kidney Int* 1989;35:767.
 8. Gordon RD. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1994;344: 240.
 9. Litchfield W, Dluhy RG. Primary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin NA* 1995;3:593-611.
 10. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosteronerenin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 699.
 11. Hirohara D, Nomura K, Okamoto T, Ujihara M, Takano K. Performance of the basal aldosteronerenin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4292.
 12. Aharazii M, Douville P, Grose JH, Lebel M. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 2001; 37: 1440.
 13. Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 1993;153:2125.
 14. White EA, Schambelan M, Rost CR, Biglieri EG, MossAA, and KorobkinM. *N Engl J Med* 1980;303: 1503-7.
 15. Young WF JR. Approach to the patient with hypertension and hypokalemia. Up to date 2002. version 10.2.
 16. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De 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.
 17. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Ann Intern Med* 1999;131:105.