

ภาวะฮอร์โมนอัลโดสเตอโรนสูงจากต่อมหมวกไต (Primary Aldosteronism)

เป็นโรคที่พบรายงานตั้งแต่ปี 1955¹ เกิดจากการที่ร่างกายสร้างฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน (Aldosterone) จากต่อมหมวกไต (adrenal gland) ในปริมาณที่มากผิดปกติ ไม่สัมพันธ์กับการควบคุมจาก renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) เป็นผลให้เกิดอาการต่างๆ ผลจากฮอร์โมนที่สูงขึ้น เช่น ความดันโลหิตสูง เกือบแฉะผิดปกติ

ระบาดวิทยา

จากข้อมูลปัจจุบัน พบว่า Primary Aldosteronism (PA) เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง 5-10% ของจำนวนผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั้งหมด²

ชนิดของ Primary Aldosteronism

1. Aldosterone-producing adenoma (APA) พบประมาณ 30% ของ PA ทั้งหมด
2. Bilateral idiopathic hyperplasia (IHA) พบประมาณ 60% ของ PA ทั้งหมด
3. Primary (unilateral) adrenal hyperplasia พบประมาณ 2% ของ PA ทั้งหมด
4. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma พบ <1% ของ PA ทั้งหมด
5. Familial hyperaldosteronism (FH)
 - a. FH type I (CYP11B1/CYP11B2 germline chimeric gene) พบ <1% ของ PA ทั้งหมด อาจเรียกว่า Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism (GRA)
 - b. FH type II (germline CLCN2 mutations) พบ <6% ของ PA ทั้งหมด
 - c. FH type III (germline KCNJ5 mutations) พบ <1% ของ PA ทั้งหมด
 - d. FH type IV (germline CACNA1H mutations) พบ <0.1% ของ PA ทั้งหมด
6. Ectopic aldosterone-producing adenoma or carcinoma พบ <0.1% ของ PA ทั้งหมด

กลไกการเกิดโรค

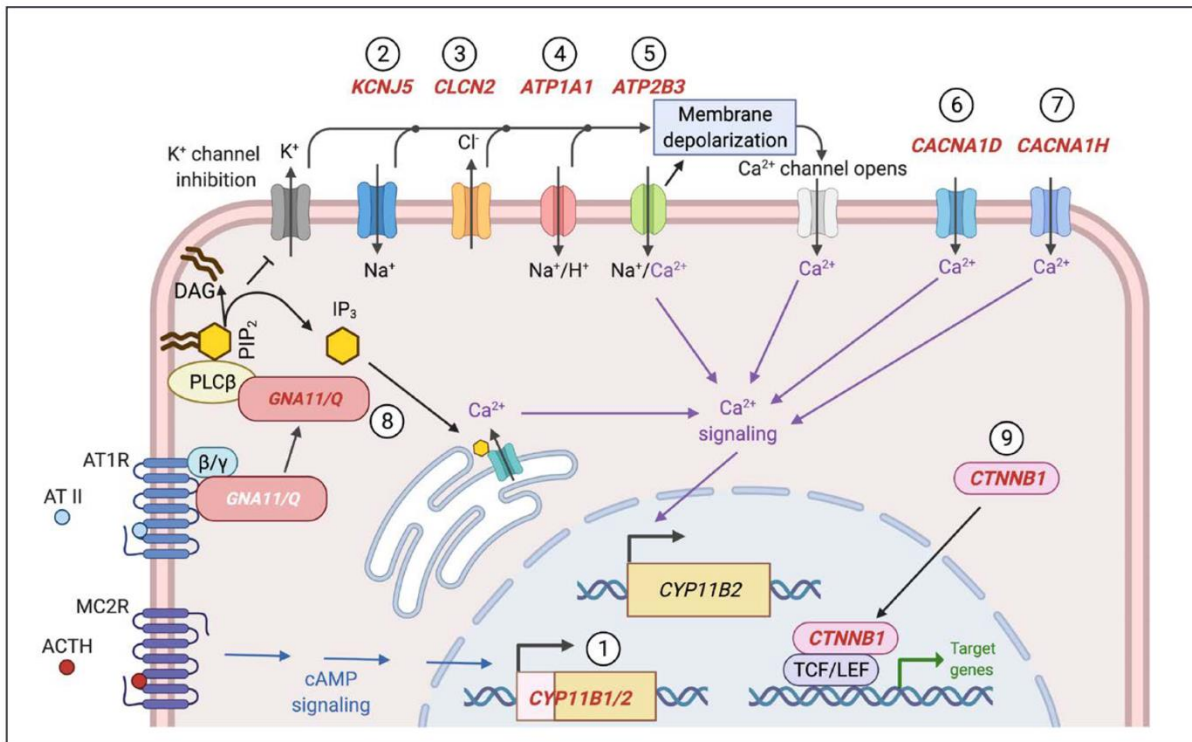
แต่เดิมพยาธิกำเนิดยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ปัจจุบันมีการศึกษาค้นพบว่า PA เกิดจากพยาธิกำเนิดทางยีน ซึ่งโดยส่วนใหญ่เป็นการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดความผิดปกติบริเวณ ion channels เช่น KCNJ5, CLCN2, ATP1A1, ATP2B3, CACNA1D, CACNA1H ทำให้เกิดกลไกการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่าน calcium signaling ทำงานมากผิดปกติ นำไปสู่การกระตุ้นการทำงานของยีน CYP11B2 ซึ่งควบคุมสร้างเอนไซม์ aldosterone synthase ทำให้มีการสร้าง aldosterone ที่มากขึ้นผิดปกติ ดังแสดงในภาพที่ 1

ความผิดปกติดังกล่าวสามารถเกิดได้ 2 ลักษณะ³ คือ

1. Somatic mutation เกิดความผิดปกติโดยเริ่มจากเซลล์เดี่ยว (Single cell) เกิดการกลายพันธุ์ของยีน (somatic mutation) เนื้อเยื่อของต่อมหมวกไตเกิดความผิดปกติ เติบโตขึ้นเป็น nodules และ adenoma เกิดการสร้างฮอร์โมนผิดปกติตั้งแต่ระดับน้อยๆ ไม่มีอาการ (subclinical) จนเกิดเป็นอาการ

แสดงที่เห็นได้ชัดเจน (Overt primary hyperaldosteronism) หรืออาจกล่าวอีกนัยหนึ่งว่าความผิดปกติเกิดแบบค่อยเป็นค่อยไป ทำให้อาการของโรคค่อยๆแสดงขึ้น (continuum of the disease)

2. **Germline Mutation** เป็นความผิดปกติของยีนที่ได้รับถ่ายทอดมาจากพ่อแม่ ทำให้เกิดอาการได้เร็วกว่า มักพบอาการแสดงในคนที่อายุน้อย (early onset) ความผิดปกติของยีนลักษณะนี้เป็นความผิดปกติหลักที่ทำให้เกิดเป็น Familial aldosteronism ที่กล่าวมาข้างต้น



ภาพที่ 13 ความผิดปกติของยีนบริเวณ ion channels ทำให้เกิดกลไกการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผิดปกติ นำไปสู่การกระตุ้นการทำงานของยีน CYP11B2 ซึ่งควบคุมสร้างเอนไซม์ aldosterone synthase ทำให้มีการสร้าง aldosterone ที่มากขึ้นผิดปกติ

อาการแสดง

อาการแสดงแรกอาจไม่จำเพาะ ผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงของภาวะโปแตสเซียมต่ำ เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแอ (muscle weakness) ตะคริว (cramping) ปวดศีรษะ ใจสั่น สามารถพบระดับความดันโลหิตสูงตั้งแต่สูงเล็กน้อย จนถึงสูงมาก

ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการแสดงทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery disease) การทำงานของหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) ภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation โรคเส้นเลือดสมองตีบหรือแตก (stroke) อาการแสดงทางระบบไต เช่น การทำงานของไตที่ลดลง ภาวะไตวาย ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน ภาวะโรคอ้วน ภาวะนอนกรนจากทางเดินหายใจอุดกั้น (obstructive sleep apnea)

สำหรับอาการทางแสดงด้วยหัวใจเต้นผิดปกติ มักเกิดจากการเต้นผิดปกติของหัวใจห้องบน atrial fibrillation⁴⁻⁵ สำหรับการเต้นผิดปกติที่เกิดจากการเต้นผิดของของหัวใจห้องล่าง (ventricular arrhythmia) นั้นตามทฤษฎีสามารถเกิดได้จากการกระตุ้นผ่าน severe hypokalemia แต่ปัจจุบันจากการสืบค้นข้อมูลบนฐานข้อมูล PubMed พบรายงานผู้ป่วย PA ที่มาด้วยภาวะ ventricular arrhythmia เพียง 14 ราย⁶

การวินิจฉัย

อ้างอิงแนวทางการรักษาของ Endocrine Society ปี 2016² ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงควรได้รับการคัดกรองหาภาวะ PA

1. ความดันโลหิตสูงเกินกว่า 150/100 มิลลิเมตรปรอท จากการวัด 3 ครั้งในวันที่ต่างกัน
2. ความดันโลหิตสูงเกินกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท โดยใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่า 3 ชนิดขึ้นไป (รวมยาขับปัสสาวะ) หรือ 4 ชนิดขึ้นไป
3. ความดันโลหิตสูง ร่วมกับภาวะโปแตสเซียมต่ำ ทั้งที่ตัวเอง และที่ต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะ
4. ความดันโลหิตสูง ร่วมกับตรวจพบก้อนโดยบังเอิญที่ต่อมหมวกไต (adrenal incidentaloma)
5. ความดันโลหิตสูง ร่วมกับภาวะทางเดินหายใจอุดกั้นขณะนอนหลับ (sleep apnea)
6. ความดันโลหิตสูง ร่วมกับประวัติคนในครอบครัวความดันโลหิตสูงตั้งแต่อายุน้อย หรือมีโรคเส้นเลือดสมองตั้งแต่อายุน้อยกว่า 40 ปี
7. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็น Primary Aldosteronism

อย่างไรก็ตาม การตรวจคัดกรองหาภาวะ PA ในผู้ป่วยบางกลุ่ม ยังเป็นที่กังขาอยู่เช่น ในผู้ป่วยที่มีภาวะทางเดินหายใจอุดกั้นขณะนอนหลับ (sleep apnea) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ Atrial Fibrillation (AF)⁷

ในภาวะ OSA มีข้อมูลจากการศึกษาของ Buffolo ในปี 2023⁸ พบว่า aldosterone level สัมพันธ์กับ severity ของ OSA ในกลุ่มผู้ป่วยผิวขาว (white patients) แต่ในทางกลับกันผู้ป่วยที่มีภาวะ OSA ไม่ได้เสี่ยงต่อ PA มากขึ้นกว่าคนทั่วไป

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ AF มีการศึกษา PAPPHY (Prospective Appraisal of the Prevalence of Primary aldosteronism in Hypertensive patients) study พบว่า prevalence ของ AF ในผู้ป่วยที่ PA สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็น PA เกือบ 4 เท่า⁹ แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจาก AF เป็นภาวะ arrhythmia ที่พบได้ค่อนข้างบ่อยในประชากรทั่วไป จึงมีความกังวลเกี่ยวกับ cost effectiveness ในการ screen ผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะดังกล่าว⁷

ตามคำแนะนำของ British and Irish Hypertension Society ปี 2024⁷ จึงแนะนำให้ ตรวจคัดกรองหาภาวะ PA ในผู้ป่วย 4 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

1. ความดันโลหิตสูงที่เริ่มเป็นเมื่ออายุน้อยกว่า 40 ปี
2. ความดันโลหิตสูง ร่วมกับภาวะโปแตสเซียมต่ำ ทั้งที่ตัวเอง และที่ต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะ
3. ยังมีความดันโลหิตสูง แม้ใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่า 3 ชนิดขึ้นไป (รวมยาขับปัสสาวะ)
4. ความดันโลหิตสูง ร่วมกับมี adrenal incidentaloma

การคัดกรอง (case detection)

ส่งตรวจ plasma aldosterone concentration พบค่ามากกว่า 10 ng/dL ร่วมกับ plasma renin activity น้อยกว่า 1 ng/mL/hr¹⁰

มียาหลายชนิดที่มีผลกับ renin-aldosterone-angiotensin axis เช่น ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), beta-adrenergic blockers, ยากลุ่ม diuretics, mineralocorticoid receptor (MR) antagonists (spironolactone, eplerenone) และยาในกลุ่ม epithelial sodium channel (ENaC) inhibitors (amiloride, triamterene) ในทางทฤษฎีจึงควรหยุดยาที่รบกวนเหล่านี้อย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนการประเมินผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม การหยุดยาในกลุ่มดังกล่าวอาจทำได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วยมักเป็นกลุ่มที่มีความดันสูง และ ยากลุ่มอื่นมักจะมีฤทธิ์ความดันโลหิตที่น้อยกว่า ปัจจุบันจึงมีคำแนะนำจาก Dogra and Young (2023)¹⁰ ว่าสามารถตรวจ screening ผู้ป่วยได้โดยไม่ต้องปรับยาความดันโลหิต (ยกเว้นในกรณีที่สามารถปรับยาได้โดยง่าย) หากในการตรวจพบว่าค่า renin สูงโดยที่ยังมี clinical ที่น่าสงสัย PA จึงค่อยหยุดยากลุ่มดังกล่าวในภายหลัง และตรวจซ้ำใหม่อีกครั้ง

ยาที่มีผลรบกวนต่อ renin-aldosterone-angiotensin axis น้อย สามารถใช้ได้ในช่วงการตรวจ screening เช่น ยากลุ่ม calcium channel blockers (nifedipine, verapamil), alpha1-adrenergic antagonists (prazosin, doxazosin) และ hydralazine

ตารางที่ 17 ผลของยาและภาวะต่างๆที่มีผลต่อ aldosterone concentration (PAC), renin level and aldosterone renin ratio (ARR)

ปัจจัยรบกวน	ผลต่อ PAC	ผลต่อ renin	ผลต่อ ARR
hypokalemia	↓	→↑	↓
Potassium loading	↑	→↓	↑
Sodium restriction	↑	↑↑	↓
Sodium loading	↓	↓↓	↑
NSAIDs	↓	↓↓	↑
SGLT2-i	→	↑	↓
SSRI	↑	↑↑	↓
Oral contraceptives	↑	↑↓	↑↓
Beta blockers	↓	↓↓	↑
DHP calcium channel blockers	→↓	→	↓
Non-DHP calcium channel blockers	→	→	→
Alpha1-antagonists	→	→	→
Hydralazine	→	→	→
Moxonidine	→	→	→
Clonidine, alpha-methyldopa	↓	↓↓	↑
ACEI	↓	↑↑	↓
ARB	↓	↑↑	↓
Direct renin inhibitors	↓	↑↓	↑↓

K sparing diuretics	↑	↑↑	↓
K wasting diuretics	→↑	↑↑	↓

การตรวจยืนยัน (Confirmatory Tests)

อาศัยหลักการผ่าน aldosterone suppression ซึ่งอาจทำได้โดยวิธีต่างๆต่อไปนี้

1. Oral sodium loading test ให้ทาน NaCl 5000 mg/day เป็นเวลา 3 วัน ในวันที่ 3 เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หากตรวจพบ urine 24 hrs aldosterone มากกว่า 12 ไมโครกรัม แสดงว่ามีภาวะ aldosterone สูง
2. Intravenous saline infusion test ให้ normal saline solution 2 ลิตรในช่วงเวลา 4 ชั่วโมง จากนั้นตรวจ plasma aldosterone concentration หากพบว่ามีค่ามากกว่า 10 ng/dL ถือว่ามี aldosterone สูง
3. Fludrocortisone suppression test ให้ fludrocortisone 0.1 mg ทุก 6 ชั่วโมง นาน 4 วัน ร่วมกับ NaCl 2g วันละ 3 ครั้ง เข้าวันที่ 4 หากตรวจพบ plasma aldosterone concentration มากกว่า 6 ng/mL ถือว่ามี aldosterone สูง

การส่งตรวจเพื่อหาชนิดของ PA (subtype studies)

เนื่องจาก PA แต่ละชนิดมีวิธีการรักษาแตกต่างกัน ดังนั้น จึงมีการตรวจเพิ่มเติม เพื่อให้ทราบถึงตำแหน่งต่อมหมวกไตที่ผิดปกติ โดยการทำการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ต่อมหมวกไต (Computed Tomography of the adrenal glands) หากผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 35 ปี และตรวจพบ solitary unilateral lipid-rich macroadenoma (>1 cm) และพบว่าต่อมหมวกไตอีกข้างไม่พบลักษณะที่ผิดปกติร่วมกับมีผลเลือดที่แสดงถึง aldosterone สูงชัดเจน (spontaneous hypokalemia และ plasma aldosterone concentration มากกว่า 30 ng/mL) อาจให้การรักษาด้วย unilateral adrenalectomy แต่หากเป็นผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 35 ปี หรือ CT พบว่า adrenal gland ปกติ, พบต่อมหมวกไตที่หนาตัว ไม่เป็นก้อนชัดเจน (adrenal limb thickening), ก้อนเดี่ยวขนาดเล็ก (unilateral microadenoma ≤1cm) หรือ พบก้อนใหญ่ทั้งสองข้างของต่อมหมวกไต (bilateral macroadenomas) ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาตำแหน่งที่หลังฮอร์โมน aldosterone ที่สูงผิดปกติที่แน่นอน

การตรวจ Adrenal Venous Sampling (AVS) เป็นการตรวจเพื่อชี้แยกภาวะฮอร์โมนที่ผิดปกติจากต่อมหมวกไตข้างเดียวหรือทั้งสองข้าง (Unilateral or bilateral disease) โดยเป็นการเก็บเลือดจาก Inferior Vena Cava (IVC) และ adrenal vein จากทั้งด้านซ้ายและด้านขวา นำมาวัดค่า aldosterone และ cortisol โดยหาก adrenal vein-to-cortisol gradient สูงกว่า 5:1 ขึ้นไปแสดงถึงว่าเป็นการเก็บเลือดในตำแหน่งที่ถูกต้อง (Successful catheterization) ค่าที่ได้จาก AVS สามารถแปลผลได้โดย¹¹

1. Lateralization index (LI) โดยใช้ ค่า cortisol-corrected aldosterone ratio (สัดส่วนของ plasma aldosterone/cortisol จากด้าน dominant ต่อด้าน nondominant) หากสัดส่วนดังกล่าว

มากกว่า 4:1 แสดงว่าข้างที่ dominant เป็น unilateral aldosterone excess แต่หากค่าดังกล่าว <3:1 แสดงถึง bilateral aldosterone hypersecretion

2. Contralateral suppression index โดยใช้ค่า nondominant aldosterone-cortisol (A/C) ratio ทารด้วย IVC A/C ratio หากค่าที่ได้ <1 แสดงว่า aldosterone จากข้าง nondominant ถูกกดอย่างมากจากด้านตรงข้าม การแปลผลวิธีนี้ สามารถใช้ได้ในการแปลผลการกระทำ AVS ที่เข้าสำเร็จเพียงข้างเดียว

การรักษา

1. Surgical treatment: adrenalectomy มักทำในกรณี unilateral primary aldosteronism
2. Pharmacological treatment: ใช้รักษากรณี bilateral idiopathic hyperplasia โดยยาหลักที่ใช้ในการรักษา คือ spironolactone อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก spironolactone นั้น ไม่ได้ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ mineralocorticoid receptor เท่านั้น แต่ยังสามารถมีฤทธิ์ antagonism ต่อ androgen receptor ทำให้เกิดผลข้างเคียง painful gynecomastia, erectile dysfunction ความต้องการทางเพศลดลงในผู้ชาย และมีฤทธิ์ agonist ต่อ progesterone receptor ทำให้เกิดประจำเดือนที่ผิดปกติในผู้หญิง ปัจจุบัน มียา eplerenone ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ antagonism แบบจำเพาะต่อ mineralocorticoid receptor สำหรับผู้ป่วย Familial hyperaldosteronism type I (GRA) ก่อนเริ่มการรักษา ควรได้รับการยืนยันด้วยการตรวจยีน โดยโรคนี้อาจให้การรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์ glucocorticoid หรือ ยาในกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist ก็ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Conn JW. Primary aldosteronism. J Lab Clin Med. 1955;45(4):661-4.
2. 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(5):1889-916.
3. Scholl UI. Genetics of Primary Aldosteronism. Hypertension. 2022;79(5):887-97.
4. Wan S, Zheng C, Chen T, Tan L, Tang J, Tian H, et al. Characteristics of cardiac arrhythmia and heart rate variability in Chinese patients with primary aldosteronism. Endocr Connect. 2023;12(12).
5. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. Hypertension. 2013;62(2):331-6.
6. Hirose R, Tsurutani Y, Nakatsue T, Hirataka A, Nakai K, Saito J. Lethal Arrhythmia Induced by Severe Hypokalemia with Primary Aldosteronism: A Case Report and Literature Review. Intern Med. 2024;63(10):1405-13.
7. Faconti L, Kulkarni S, Delles C, Kapil V, Lewis P, Glover M, et al. Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in patients with hypertension: a practical approach endorsed by the British and Irish Hypertension Society. J Hum Hypertens. 2024;38(1):8-18.

8. Buffolo F, Li Q, Monticone S, Heinrich DA, Mattei A, Pieroni J, et al. Primary Aldosteronism and Obstructive Sleep Apnea: A Cross-Sectional Multi-Ethnic Study. *Hypertension*. 2019;74(6):1532-40.
9. Seccia TM, Letizia C, Muiesan ML, Lerco S, Cesari M, Bisogni V, et al. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: results of the Prospective Appraisal on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive (PAPPHY) Study. *J Hypertens*. 2020;38(2):332-9.
10. Dogra P, Bancos I, Young WF, Jr. Primary Aldosteronism: A Pragmatic Approach to Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2023;98(8):1207-15.
11. Naruse M, Tanabe A, Yamamoto K, Rakugi H, Kometani M, Yoneda T, et al. Adrenal Venous Sampling for Subtype Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(5):965-73.