

RESISTANT HYPERTENSION

What is it
and How to Treat ?

R. Zimlichman
Wolfson Medical Center
19.3.2015

Definition:

Blood pressure that remains above goal in spite of the concurrent use of 3 antihypertensive agents of different classes.

Ideally, 1 should be a diuretic and all agents should be prescribed at optimal doses.

Resistant hypertension

Inadequate medication 45-60%

Improper use of diuretics

Secondary hypertension 5-20%

Chronic Kidney Disease

Renal artery stenosis

Hyperaldosteronism

Thyroid disease

Hyperadrenalism

Pheochromocytoma

Non-compliance/non-adherence 16-60%

Whitecoat Hypertension 20-25%

Sleep apnea 83%

Adapted from Resistant Hypertension. Larochelle, presented at the CHC 2011

Resistant Hypertension

```
graph TD; A[Resistant Hypertension] --> B[Pseudo-Resistant HTN]; A --> C[True Resistant HTN];
```

Pseudo-Resistant HTN

Error in BP Measurement

- Improper cuff size

- Improper measurement technique

White coat Hypertension

Non Adherence

- Patient factors

- Physician factors

Interference by medications or other
exogenous agents

True Resistant HTN



III. Assessment of the overall cardiovascular risk

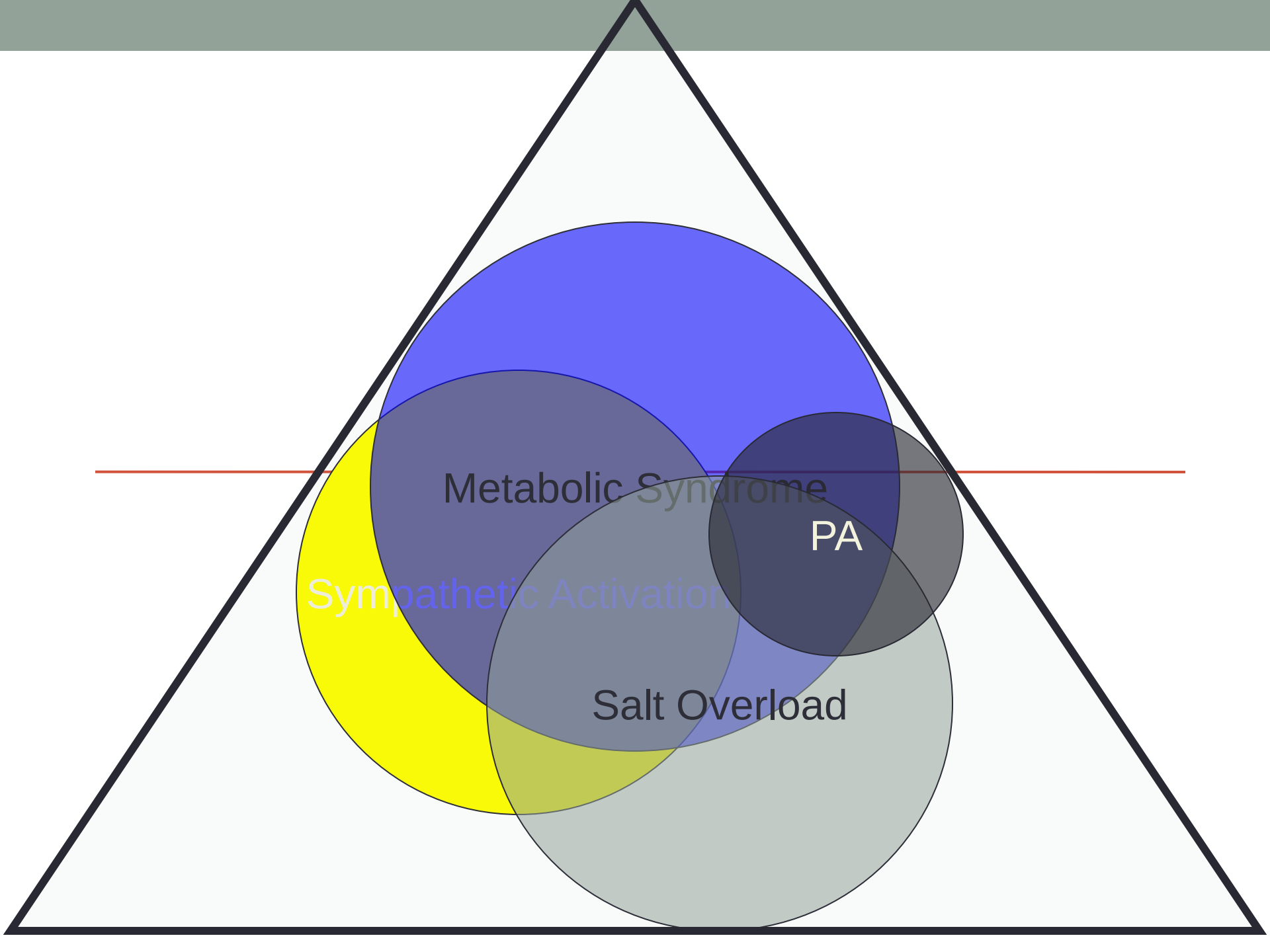
Search for exogenous potentially modifiable factors that can induce/aggravate hypertension

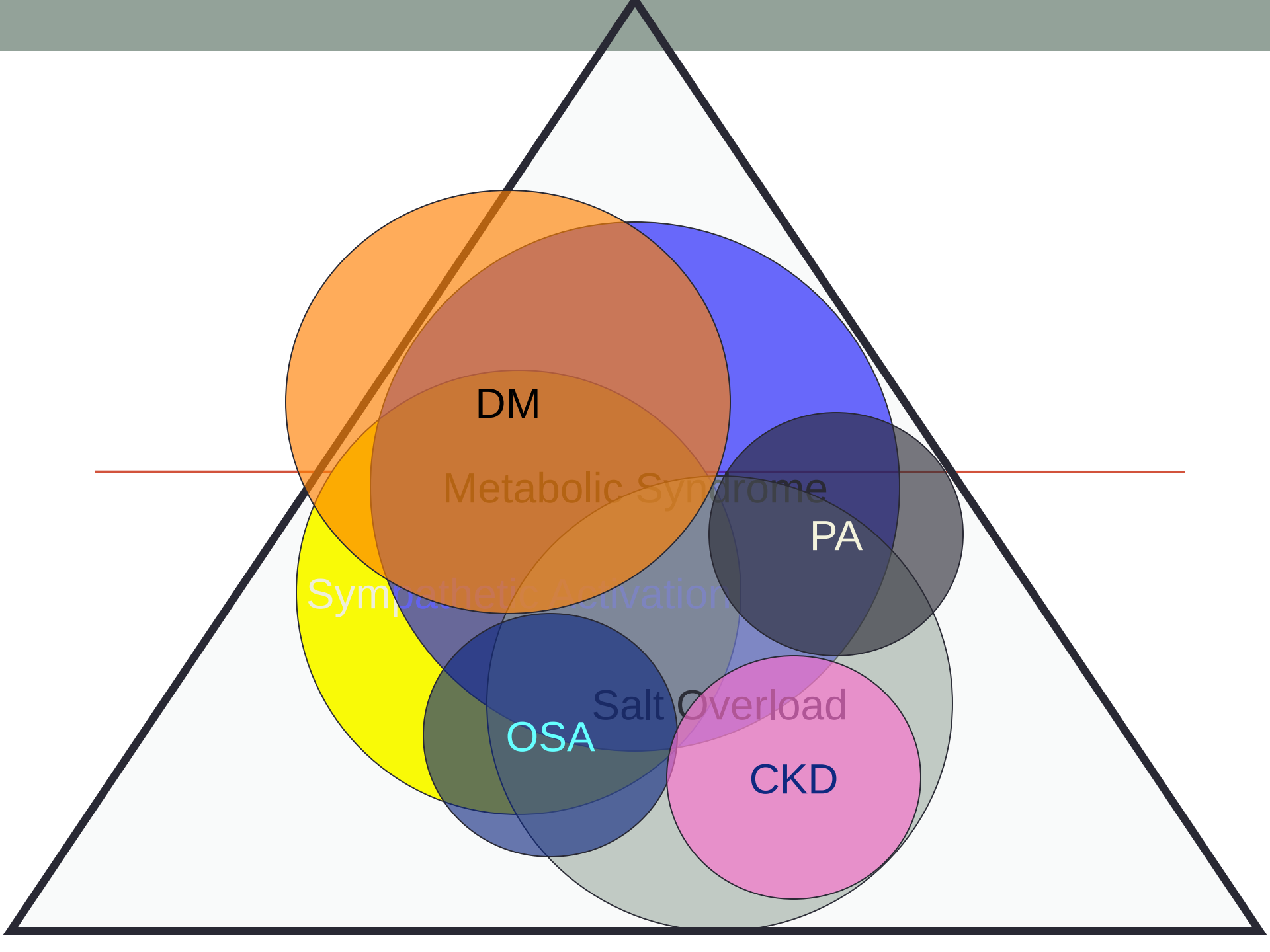
- **Prescription Drugs:**

- NSAIDs, including coxibs
- Corticosteroids and anabolic steroids
- Oral contraceptive and sex hormones
- Vasoconstricting/sympathomimetic decongestants
- Calcineurin inhibitors (cyclosporin, tacrolimus)
- Erythropoietin and analogues
- Antidepressants: Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), SNRIs, SSRIs
- Midodrine

- **Other:**

- Licorice root
- Stimulants including cocaine
- Salt
- Excessive alcohol use





PRIMARY ALDOSTERONISM

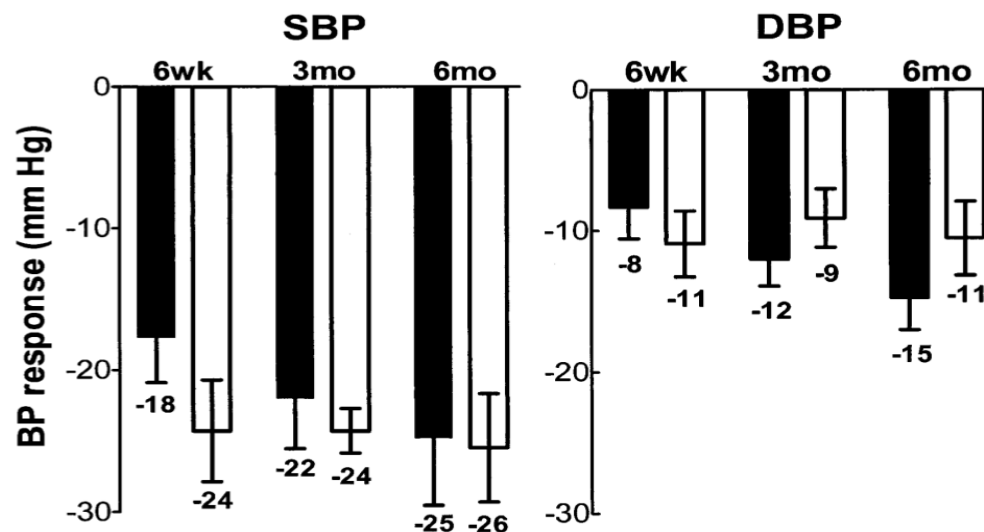
Primary Aldo is common in Resistant hypertension:
20%

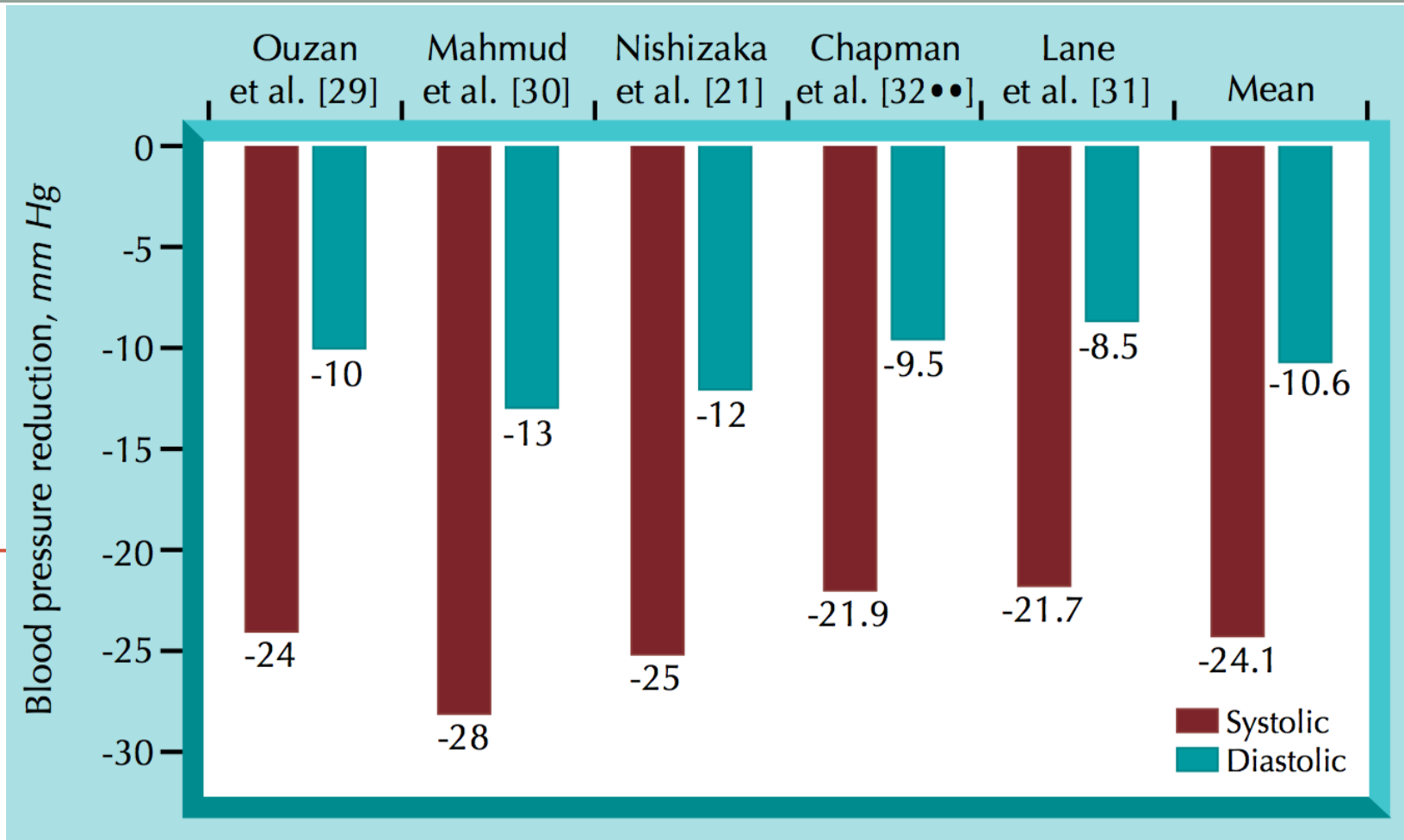
Obesity and metabolic syndrome are very common
in IHA, but not APA

– 3β Hydroxysteroid dehydrogenase is over-expressed in
zona glomerulosa cells of adrenals from IHA pts and may
have a role in aldosterone synthesis

Table 1. Baseline characteristics of evaluated subjects

Characteristic	Total	PA	non-PA
<i>N</i>	76	34	42
Age (y)	55 ± 12 (30–82)	52 ± 11	58 ± 13*
Male/female	31/45	21/13	10/32*
Race: African American/non-African American	45/31	21/13	24/18
BMI (kg/m ²)	33.6 ± 8.7 (19.6–62.5)	35.0 ± 7.7	32.4 ± 9.5
Systolic BP at baseline (mm Hg)	163 ± 18 (134–230)	164 ± 22	162 ± 15
Diastolic BP at baseline (mm Hg)	91 ± 14 (62–124)	95 ± 13	88 ± 15*
Number of antihypertensive medications	4.0 ± 1.0 (3–6)	4.2 ± 1.1	3.7 ± 0.8*
Serum potassium (mEq/L)	4.0 ± 0.5 (2.8–5.2)	3.8 ± 0.4	4.1 ± 0.4*
Serum sodium (mEq/L)	139 ± 2.6 (134–147)	140 ± 2.7	138 ± 2.4*
PAC (ng/dL)	15.0 ± 8.5 (2.0–41.0)	19.0 ± 8.4	11.8 ± 7.2*
PRA (ng/mL/h)	0.8 ± 1.0 (0.2–5.6)	0.4 ± 0.3	1.1 ± 1.2*
ARR	43.3 ± 39.8 (23–155)	61.6 ± 436.5	27.7 ± 36.1*
Ualbo (μg/24 h)	14.9 ± 9.1 (3.0–43.0)	21.1 ± 9.0	9.2 ± 4.1*
Random UNa (mEq/24 h)	189 ± 75 (58–361)	208 ± 77	173 ± 70
Potassium excretion (mEq/24 h)	68 ± 27 (19–133)	77 ± 18	56 ± 34*
Final dosage of spironolactone (mg/d)	30.8 ± 13.0 (12.5–50)	36.0 ± 14.7	26.6 ± 10.1*





Pimenta E, et al. Curr Hypertens Rep 2007; 9:353-9

Spironolactone induced BP reductions in studies of Resistant Hypertension

OTHER EVIDENCE SUPPORTING A ROLE OF MINERALOCORTICOIDS IN RESISTANT HYPERTENSION:

Table 3. Risk of an Increase in Blood Pressure and the Development of Hypertension According to Baseline Serum Aldosterone Level.*

Aldosterone	Increase in Blood Pressure†		Hypertension‡	
	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value
Log-transformed aldosterone level (per 1-SD increase)§	1.17 (1.05–1.31)	0.005	1.20 (1.03–1.41)	0.023
Sex-specific aldosterone quartile				
First (lowest)	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Second	1.15 (0.84–1.58)	0.37	1.19 (0.76–1.87)	0.45
Third	1.26 (0.94–1.68)	0.12	1.31 (0.86–1.99)	0.21
Fourth (highest)	1.60 (1.19–2.14)	0.002	1.61 (1.05–2.46)	0.03
Trend across quartiles	1.16 (1.06–1.27)	0.002	1.17 (1.02–1.34)	0.03

* Odds ratios were adjusted for age, sex, baseline blood-pressure category, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate, body-mass index, percentage weight gain, diabetes, and smoking status. CI denotes confidence interval.

† An increase in blood pressure was defined as an increment of at least one blood-pressure category (as defined by the sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure).

‡ Hypertension was defined as a systolic blood pressure of 140 mm Hg or higher, a diastolic blood pressure of 90 mm Hg or higher, or the use of antihypertensive medications.

§ For the natural-log-transformed aldosterone level, 1 SD=0.50.

**Vasan RS. Framingham Offspring Study
NEJM 2004;351: 33-41**

Table 5 | Putative molecular mechanisms of MR-associated hypertension

Molecular mechanisms	Pathological states
<i>Increased MR gene transcription</i>	
Unknown	Cerebral ischemia
Unknown	Diabetes mellitus
Unknown	Chronic kidney disease
<i>Increased MR sensitivity</i>	
Desumoylation	Oxidative stress
Phosphorylation by cyclin-dependent kinase 5	Neurodegenerative diseases
<i>MR stabilization</i>	
MR mRNA stabilization through reduction of Tis11b	Osmotic hypotonicity
Deubiquitylation	Hypercytokinemia (EGF, angiotensin II, leptin etc.)
Phosphorylation by PKC β	High glucose
O-linked- β -N-acetylglucosamine modification	High glucose
<i>MR overstimulation by other factors</i>	
Rac1-mediated MR nuclear translocation	Excessive salt intake
<i>Activating mutation of the MR gene (S810L)</i>	Pregnancy-induced hypertension

EGF, epidermal growth factor; MR, mineralocorticoid receptor; mRNA, messenger RNA; PKC β , protein kinase C β .

Pathogenesis of MR-associated hypertension.

Elevated plasma aldosterone levels

- Primary aldosteronism
- Aldosterone-associated hypertension
- Aldosterone breakthrough (escape) phenomenon
- Obesity
- Obstructive sleep apnea
- Sleep disorders

- Excessive salt intake
- Inadequate suppression of aldosterone levels

↓ “Adipocyte-derived factors”

→ Pathological MR activation

- Obesity
- Diabetes mellitus
- Chronic kidney disease
- Polycystic ovary syndrome
- High serum or tissue cortisol

Normal plasma aldosterone levels

Resistant hypertension

Cardiovascular complications

Table 2 | MR-associated hypertension with normal plasma aldosterone levels

Definition

MR antagonist–responsive hypertension

Normal plasma aldosterone levels

Pathologic state

Obesity

Diabetes mellitus

Chronic kidney disease

Polycystic ovary syndrome

High serum or tissue cortisol levels

MR, mineralocorticoid receptor.

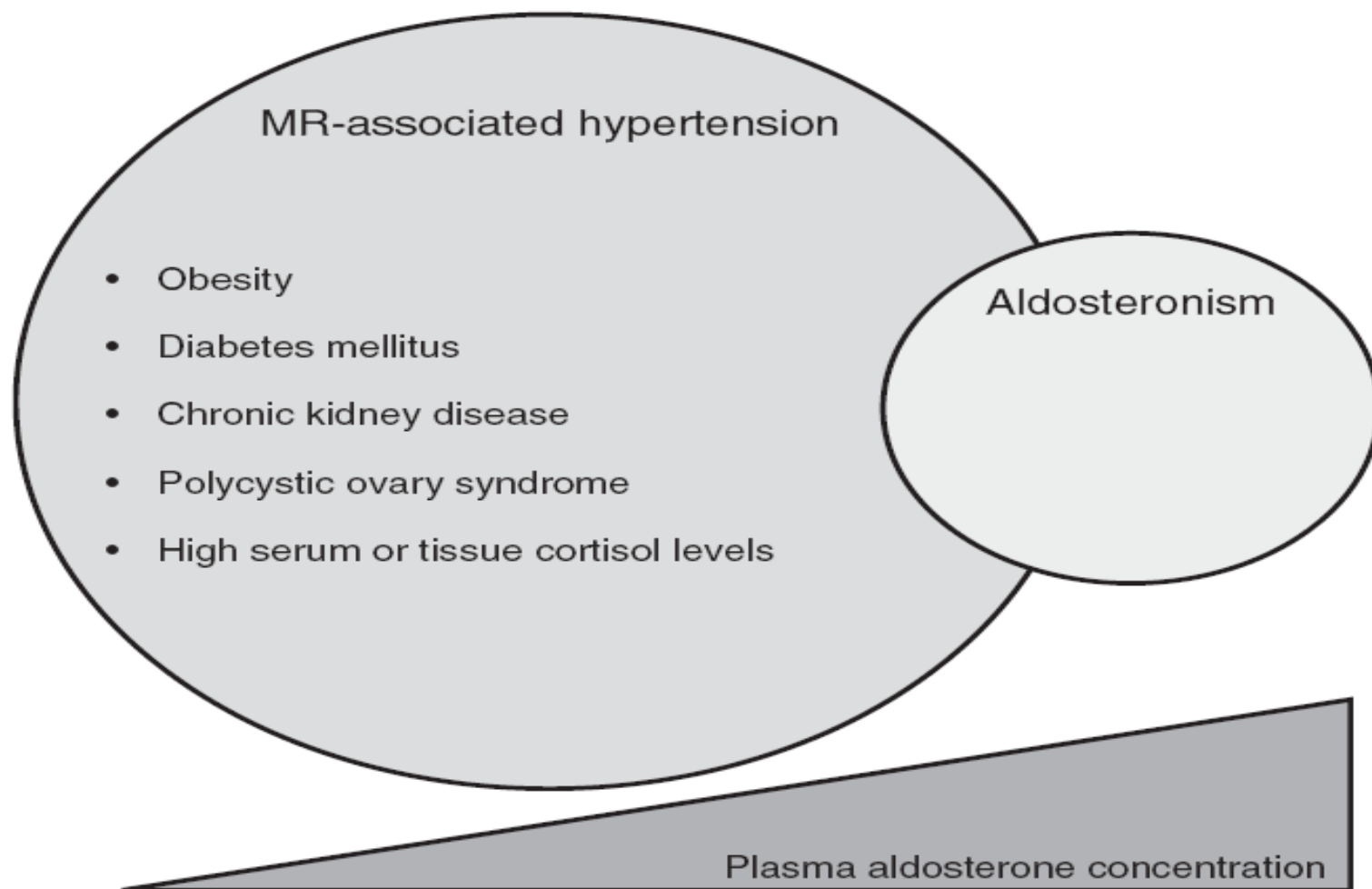


Figure 2 | MR-associated hypertension and putative diseases.
MR, mineralocorticoid receptor.

Table 1 | MR-associated hypertension with elevated plasma aldosterone levels

Definition

MR antagonist-responsive hypertension

High plasma aldosterone levels (usually greater than 150 pg/ml) in proportion to plasma renin activity

Pathologic state

Primary aldosteronism

Aldosterone-associated hypertension

Aldosterone breakthrough (escape) phenomenon

Obesity

Obstructive sleep apnea

Sleep disorders (insomnia, sleep deprivation, shift working)

MR, mineralocorticoid receptor.

Aldosterone-Associated Hypertension

Definition: Hypertension with an **elevated ARR**, an **elevated plasma aldosterone** level, but **suppress normally** with salt or Captopril testing (i.e., not Primary Aldosteronism)

Clinical: BP control is achieved in many of these patients after treatment with an aldosterone antagonist

Aldosterone Escape or Aldosterone Breakthrough

Definition: Increased concentrations of aldosterone and resistance to BP-lowering treatment following a period of use of an ACE-I or an ARB. Originally described in CHF and chronic kidney disease where it occurs in 10-53% of these patients.

Clinical: An aldosterone antagonist should be added for most indications in patients on an ACE-I or an ARB

HOW TO TREAT:

Salt country.....

Sodium recommended: **2300**
mg or less/day

Food

Sodium

Commercial Broth	900 mg/cup
Canned Soup	550-1000 mg/cup
Canned Tomato Sauce	1000 mg/cup
Frozen Meals	Up to 1500 mg/portion
Delicatessen	500-1000 mg/2-3 cuts
Pasta with seasoning	500-1000 mg/cup

Optimize The Diuretic Treatment

Chlorthalidone PK properties:

longer $t_{1/2}$, 3-fold greater potency/duration of action

Clinical trials:

HDFP, ALLHAT, SHEP with chlorthalidone; multiple trials with HCTZ in a combination product

Comparison chlorthalidone vs HCTZ:

greater 24 hour BP lowering effect at night

Ernst ME et al. Hypertension 2006;47:352-8

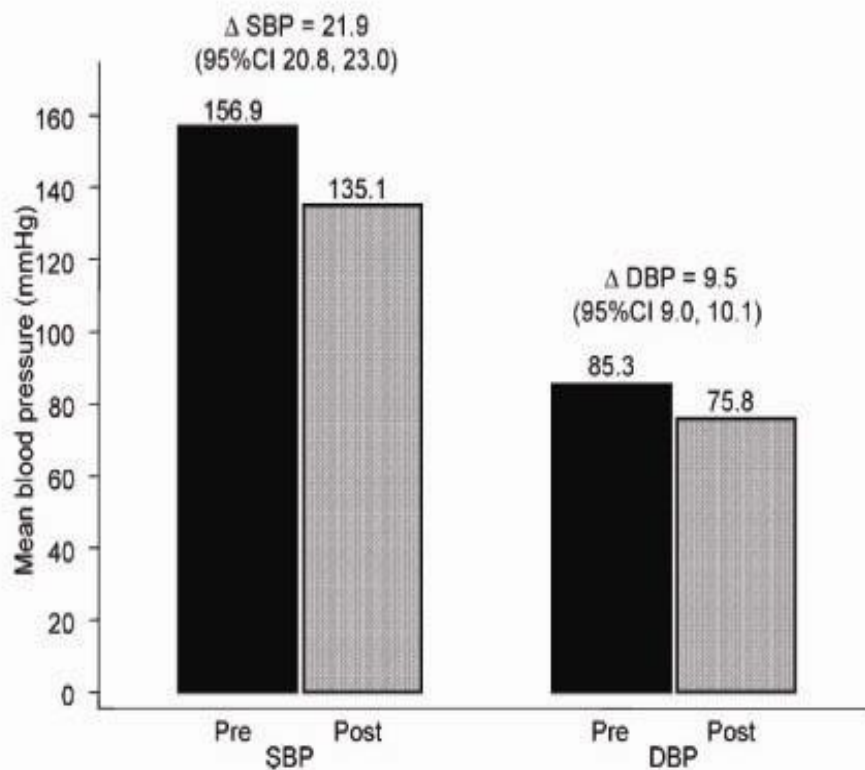


Figure 2. Mean BP before and during spironolactone treatment. Effect in 1411 ASCOT participants who received spironolactone for treatment of high BP with available BP measurements before (pre-), and during (post-), spironolactone treatment.

Chapman N et al. Hypertension
2007; 49: 839-845

2010 Cochrane Review:

- five crossover RCTs
- mean BP decreases of 20/7 mmHg
- no DRAE at Spironolactone doses below 100 mg/day
- no data on clinical outcomes

RHTN Rx: Lower on the list of combinations

CEB

Clonidine

Beta-blockers

Often may be used for other indications

eg, CAD, HF

These are renin blockers

Labetalol has added α_1 -blockade

Aliskiren

Alpha blockade:

Doxazosin: Caveat - withdrawn from ALLHAT

Adapted from Resistant Hypertension, presented by Zarnky
Rocky Mountain/ACP Internal Medicine Meeting 2011

Results of ALTITUDE

Variable	Aliskiren (N=4283)	Placebo (N=4296)	Total (N=8579)	HR	95% CI	P-value
Primary composite outcome	581 (13.6%)	542 (12.6%)	1123 (13.1%)	1.09	(0.97, 1.22)	0.1663
Secondary composite outcome - CV	444 (10.4%)	396 (9.2%)	840 (9.8%)	1.14	(0.99, 1.30)	0.0664
Secondary composite outcome - renal	166 (3.9%)	180 (4.2%)	346 (4.0%)	0.93	(0.76, 1.15)	0.5178
Component event:						
CV death	179 (4.2%)	162 (3.8%)	341 (4.0%)	1.12	(0.90, 1.38)	0.3110
Resuscitated sudden death	13 (0.3%)	8 (0.2%)	21 (0.2%)	1.64	(0.68, 3.95)	0.2737
Non-fatal MI	90 (2.1%)	88 (2.0%)	178 (2.1%)	1.03	(0.77, 1.39)	0.8302
Non-fatal stroke	112 (2.6%)	85 (2.0%)	197 (2.3%)	1.34	(1.01, 1.77)	0.0439
Unplanned hospitalization for heart failure	150 (3.5%)	155 (3.6%)	305 (3.6%)	0.98	(0.78, 1.23)	0.8716
Onset of ESRD/renal death	72 (1.7%)	60 (1.4%)	132 (1.5%)	1.22	(0.87, 1.72)	0.2518
Doubling of baseline serum creatinine	141 (3.3%)	159 (3.7%)	300 (3.5%)	0.90	(0.71, 1.12)	0.3431
Death from any cause	297 (6.9%)	277 (6.4%)	574 (6.7%)	1.08	(0.92, 1.27)	0.3661

Steps in the Investigation and Treatment of RHTN

1. Confirm the BP measurement
2. Evaluate non-adherence
3. Identify interfering medications, other agents
4. Screen for secondary causes of HTN
5. Identify abnormal lifestyle issues
6. Optimize antihypertensive therapy
 - Add or switch to chlorthalidone 25 mg/d
 - Add an aldosterone antagonist (12.5-50 mg/d spironolactone)
7. Follow, follow and follow up, again ...



MALIGNANT HYPERTENSION ? SLE ? CARCINOID TUMOR ?

THE LONG ROAD TOWARDS A
CORRECT DIFERENTIAL DIAGNOSIS

מחלקת פנימית ו'
פרופ'ראובן צימליכמן
ד"ר אריה וינטרוב

Case Report

- בן 32 באשפוזו האחרון במוסדנו בשנת 2009, נ+2, לא עובד, פרמדיק ומהנדס לביוטכנולוגיה במקצועו .
- אינו מעשן, אינו נוטל אלכוהול, אינו משתמש בסמים לפי דבריו.
- לא ידוע על אלרגיות
- ללא היסטוריה משפחתית של סכרת, יתר לחץ דם, דיסליפידמיה או מחלת לב איסכמית.
- ללא היסטוריה של ממאירויות במשפחה.
- ידוע על כריתה חלקית של הריאה ב 2009 בשל ממצא גידולי.
- ברקע OBESITY עם BMI 33.7 וסכרת מסוג 2 מאוזן בדיאטה בלבד, לדבריו ללא צורך בטיפול תרופתי,
- ידוע על היפרטריגליצרידמיה.

- סיפור רב שנים (מגיל 17) של כאבי ראש, דפיקות לב ולחצים בבית החזה,

- בדיקות חוזרות של לחצי דם מוגברים עד ל-
220/110 mmHg

- במעקב רפואי מגיל צעיר, בשל אותן תלונות שהפכו להיות כרוניות.

- בשלב ראשון בוצע בירור כללי פשוט, שלא הראה פגיעה באיברי מטרה.

- לאור לחצי דם גבוהים מאד במרפאה וגם בבית הוחל טיפול תרופתי באופן הדרגתי ותוך כדי מעקב לחצי הדם. קיבל שילוב של ACEi, CCB + משתן במינונים גבוהים.

- לא עבר בירור מעמיק של לחץ דם שניוני בשנים הראשונות "בשל שיפור בתסמינים".
- לציין שלפי ביקורים חוזרים של החולה בקופת חולים עדיין היו תלונות של לחצי דם מוגברים לסירוגין למרות הטיפול התרופתי.
- מדידות לחצי הדם של המטופל בשלב זה של המחלה:

לחץ דם	תאריך
170/110	05.01.2007
160/100	30.04.2007
160/110	03.05.2007
160/90	21.05.2007

- בין השנים 2007 ועד 2009 תלונות החולה הלכו והחמירו, כאבי הראש היו חזקים יותר וציין כי גם מדידות לחצי הדם עלו בהתאם:

תאריך	לחץ דם
18.05.2008	180/100
01.03.2009	196/120
22.04.2009	192/110
19.05.2009	220/110
28.06.2009	220/110

- בשלב זה בוצע בירור חוזר.
- אק"ג הראה, קצב סינוס, סדיר וללא סימני איסכמיה, וללא סימני LVH.
- אקו לב עם כותרת של תפקוד תקין וללא היפרטרופיה - ללא פרטים במסמכים הרפואיים.

- איסוף שתן לחלבון הראה **פרוטאינוריה קלה** שגברה מעט 500 מ"ג, **CCT תקין** ב 02.09, איסוף **לקטכולאמינים** תקין בגבול עליון של הנורמה, **HIAA-5** תקין.

- אוראה, קראטינין ואלקטרוליטים בגדר הנורמה.

- פרופיל ליפידים עם כולסטרול טוטלי עד 250 עם LDL 132, **וטריגליצרידים** מוגברים סביב 450.

- הפרעה הפטוצלולארית קלה עם AST-ALT פי 2-3 מהנורמה ללא הפרעה חסימתית. השלים US כבד וסוכם כ **FATTY LIVER**.

- יש לציין **בצילום חזה** ב 2008 בקהילה נמצא בריאה שמאלית עליונה נודול עם גבולות חדים ללא ביטוי קליני כלשהו, בשאלה של קרצינואיד, בוצע **CT** עם חומר ניגוד, באונה עליונה הודגם נודול ריאתי פריפרי בעל גבולות חדים עם מספר היסטיידיות זעירות בתוכו של כ-17 מ"מ.

- במרפאתנו המלצנו לעקוב אחר הממצא בלא פעולות חודרניות.

- ב 15/03/09, לאחר אישפוז ב"איכילוב", עבר ניקור ראות תחת CT התשובה ההיסטופטולוגית הלא סופי מתאימה ל- ANTHRACOSIS אך לא היה סיפור לחשיפה לפחם.
- צוין סיבוך של פנאומוטורקס עם צורך בהכנסת נקז.

- החולה מציין אז כי הייתה עוד דגימה חיובית ל **CARCINOID** שבשל הבלגן והסיבוך האבחנה לא נקלטה במערכת.

- בשל לחצי דם מוגברים גם באותו האשפוז בוצע **CT אנגיו של עורקי הכליות** שהיה תקין.

- חודש בירור ללחץ דם משני, שוב איסופי שתן לחלבון, קטכולמינים, ו- 5 HIAA כולם חזרו תקינים.

- נעשו בדיקות ל- Renin, Aldosterone, Endothelin הכול חזר תקין.

- בוצעה בדיקת Fundus באשפוז שגם הייתה תקינה, אק"ג שוב ללא דינמיקה איסכמית, וללא סימני LVH.

- בשלב זה הוספו מספר תרופות לטיפול הקבוע של החולה:

- RAMIPRIL 5MG *1 PER DAY
- AMLODIPINE 10MG*2 PER DAY
- CLONIDINE 0.15MG*3 PER DAY
- BISOPROLOL 10,G*1 PER DAY
- ALDOSPIRON 25MG 1*1 PER DAY
- CADEX 4MG *2 PER DAY
- CANDESARTAN 16 MG*1 PER DAY
- DISOTHIAZIDE 12.5MG*1 PER DAY

- בשל לחצי דם שהיו עדיין מוגברים תחת טיפול זה, אושפז לצורך מדידת לחץ דם תוך עורקית, בוצעה קטטריזציה עורקית של רדיאליס ופמוראליס, נמצאו לחצי דם מעט מוגברים עד 160/100 ממ"כ שצנחו מייד עם מתן ניטרופרוסיד במינון מינימאלי.

- החולה השתחרר במצב יציב, עדיין עם לחצי דם מוגברים לצורך מעקב אמבולטורי במרפאת לחץ דם.

- **בינתיים פנה עצמונית, לפי דבריו, למנתח חזה**, שבשל חשד "לקרצינויד" בריאה ניתח את החולה, לפי דבריו גם הביופסיה הפעם הייתה חיובית לקרצינואיד אך לא היו פרטים על כך במערכת.

- לאחר כחודשיים החולה חזר לאשפוז שוב עם תלונות של כאבי ראש חזקים וערכי לחץ דם מוגברים מאוד 240/140, תחת טיפול תרופתי מכסימאלי, שוב חודש בירור ללחץ דם שניוני כולל קטכולמינים ו HIAA-5 ושוב הבדיקות היו תקינות.

• באותו האשפוז התלונן החולה על תופעה חדשה של תפרחת עורית אריטמטית, בולוזית, כואבת, באיזורים החשופים לאור. כגון דורסום של כפות הידיים, מצח, פנים וכו.

• הוזמן יעוץ רופא אור שהתרשם קלינית שמדובר ב- **Bullous Lupus Erythematosus**, לציין כי באותו אשפוז הושלם בירור ראומטולוגי שכלל:

- ANA
- RF
- ANTI ds DNA
- Anti RO Anti La
- ESR
- Anti Histone
- C3 –C4

• הבדיקות היו תקינות למעט CRP מוגבר מעט.

- החולה שוחרר לצורך מעקב אמבולטורי עם טיפול מקסימאלי ללחץ הדם שהמשיך להיות גבוה.

- בשל תלונותיו העוריות הופנה ליעוץ במרפאת עור בבי"ח איכילב ואושפז לבירור.

- בבירור שנעשה במחלקת עור בבי"ח איכילוב בוצעו מספר **ביופסיות** שסיכמו:

- “Subepidermal bullous dermatitis with small vessel wall fibrinoid changes may suggest porphyria or burn effect”

כל התרביות כולל לפטריות חזרו שליליות, אם כי החולה טופל אנטיביוטית בשל זיהום משני של הנגעים.

במחלקת העור טופל ב **דפסון וסטרואידים** בהמשך בשל חוסר שיפור הופסק דפסון והוחל טיפול **בפלקאוניל** לפי המלצת ראומטולוג.

לציין ש: בטא 3 גליקופרוטאין, אנטיקרדיוליפין ו- VDRL חזרו שליליים.

- בוצעה בדיקת **פורפירינים** ב 16.03.10 - הבדיקה הייתה תקינה.

- בשל זאת הופסק טיפול בפלקאוניל סיסטמי ובסטרואידים מקומיים, למרות שהחולה ציין שיפור ניכר תחת טיפול זה.

- בוצע Patch Test בשאלה של אלרגיה, הבדיקה חזרה תקינה.

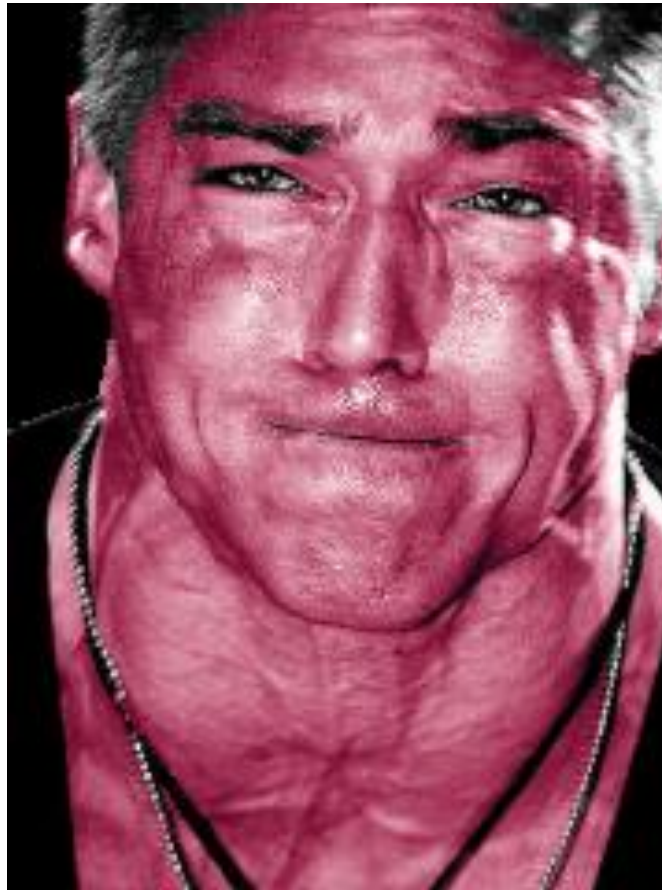
- באותו האשפוז המשיך החולה עם תלונות על **כאבי ראש ולחצי דם מוגברים**, לכן בוצע שוב בירור בסיסי שכלל בדיקת FUNDUS תקין, אק"ג ללא שינויים, ואיסופי שתן עם חלבון מעט מוגבר סביב 380 מ"ג ליממה ו-CCT תקין.

אז מה כעת ?

- החולה ממשיך עם תלונות של כאבי ראש, לחצי דם גבוהים מאד, וחלבון עם מעט דם בשתן.
- החולה עבר כריתה ריאתית חלקית (לובקטומיה) בשל חשד לקרצינויד.
- החולה ממשיך עם נגעים בולואריטמטוטיים עוריים, מטופל כעת ב- UV ללא שיפור.
- החולה תחת טיפול מקסימאלי ללחץ הדם ועדיין לא מרגיש טוב ולחץ דמו גבוה מאד.



THE VALSALVA MANOUEVER



Physiological response

- **Initial pressure rise**
 - On application of expiratory force, pressure rises inside the chest **forcing blood out of the pulmonary circulation into the left atrium**. This causes a **mild rise in stroke volume**.
- **Reduced venous return and compensation**
 - Return of systemic blood to the heart is impeded by the pressure inside the chest. The fall in stroke volume reflexively **causes blood vessels to constrict with some rise in pressure (15 to 20 seconds)**. **This compensation can be quite marked with pressure returning to near or even above normal**. During this time the pulse rate increases (compensatory tachycardia).

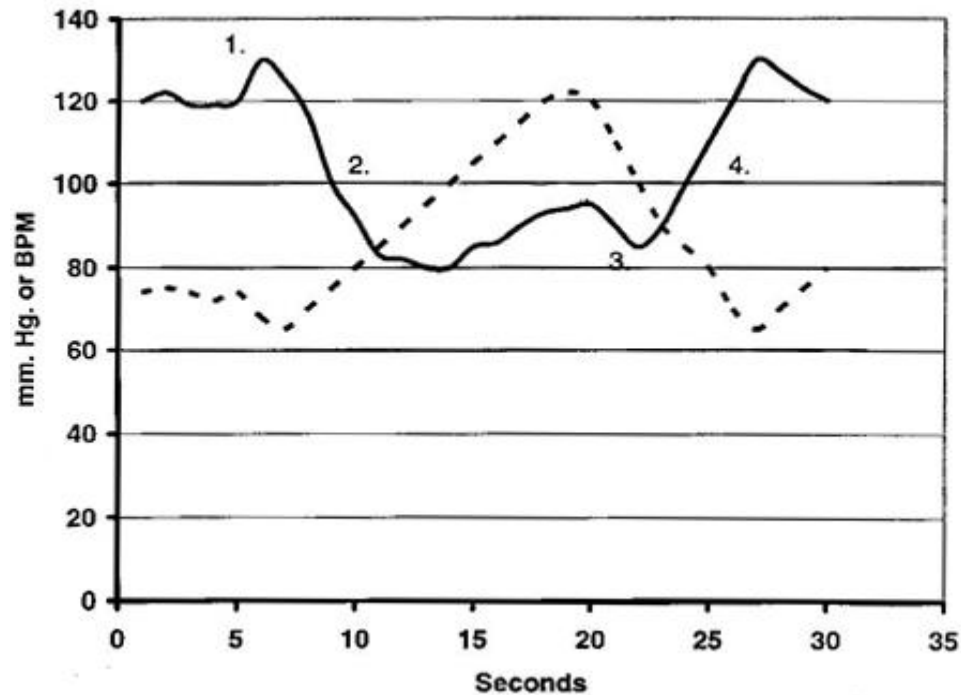
- **Pressure release**

- The pressure on the chest is released, allowing the pulmonary vessels and the aorta to re-expand. Venous blood can once more enter the chest and the heart, **cardiac output begins to increase.**

- **Return of cardiac output**

- Blood return to the heart is enhanced by the effect of entry of blood which had been dammed back, **causing a rapid increase in cardiac output (24 seconds on). The stroke volume usually rises above normal before returning to a normal level.** With return of blood pressure, the pulse rate returns towards normal.

Blood pressure (systolic) and pulse rate during a normal response to Valsalva's maneuver. Forty millimeter mercury pressure is applied at 5 seconds and relieved at 20 seconds



Factitious Pheochromocytoma: Novel Mimickry by Valsalva Maneuver and Clues to Diagnosis

*Mala T. Kailasam, Robert J. Parmer, Richard A. Stone, Stewart Shankel, Brian P. Kennedy,
Michael G. Ziegler, and Daniel T. O'Connor*

Factitious pheochromocytoma usually occurs in patients surreptitiously ingesting adrenergic medications. We encountered a case of factitious pheochromocytoma wherein the subject mimicked hemodynamic (profound hypertension) and biochemical (plasma catecholamine elevation) manifestations of the illness by consciously altering autonomic function with Valsalva maneuver. Clues to this presentation included visible performance of Valsalva maneuver, marked disparity between blood pressures recorded in the presence and absence of the subject's knowledge, normal urinary catecholamine and metabolite excretion, and normal plasma chromogranin A. We reproduced, in part, the hemodynamic and biochemical manifestations of this presentation with Valsalva maneuver in healthy subjects. Am J Hypertens 1995;8:651-655

ATTEMPT TO REENACT THE PATHOPHYSIOLOGY IN CONTROLS

Because Valsalva maneuver and resistance exercise commonly coexist,¹¹ and may have additive or synergistic effects on blood pressure and catecholamine release,¹² six healthy supine volunteers were instructed to perform simultaneously, for 1 min, a prolonged Valsalva maneuver along with isometric handgrip exercise (Table 1). Blood pressures rose significantly ($P < .001$) at 1 min.

Parameter	Time (min)		
	0	1	5
Blood pressure (mm Hg)			
Systolic	142 ± 6	206 ± 15	135 ± 5
Diastolic	74 ± 3	117 ± 4	71 ± 6
Mean	97 ± 3	146 ± 4	92 ± 4
Heart rate (beats/min)	75 ± 5	85 ± 5	67 ± 4
Plasma norepinephrine (pg/mL)	299 ± 45	401 ± 83	273 ± 42
Plasma epinephrine (pg/mL)	34 ± 8	40 ± 9	18 ± 4
Plasma chromogranin A (ng/mL)†	22.7 ± 3	23.1 ± 3	25.4 ± 3

חזרה לחולה שלנו...

ABPM

1. יל"ד אקססורני - ידוע מזה שנים. עבר מספר ברורים מקיפים בעברו. ללא ממצא מכוון. ללא עדות לפגיעה באברי מטרה, ללא רטינופתיה היפרטנסיבית באשפוז נוכחי וקודם, ללא הפרעה בתפקוד כליותיו. בישיבה משותפת עם צוות אנדוקריןולוגיה. הוחלט על ביצוע הברור הבא:

* הולטר ל"ד, שבוצע ב 17.11.10 - לחץ דם גבוה ביותר במדידות עם אפקט בוטה ביותר של החלוק הלבן. בזמן המדידה ניכרת הפעלה רצונית של שרירי היד שבה מתבצעת הבדיקה תוך הרעדתה. פעולה זו יכולה להעלות את לחץ הדם באופן ניכר אך איננו בטוח שהיא מסבירה את לחץ הדם במלואו. לחץ הדם ירד, "צנח" לנורמה בזמן שנת הצהריים אך לא ירד בלילה. בלילה הנבדק מדווח על שינה בהפסקות.

בסיכום: עדות להתערבות פעילה בתהליך הניטור. אין ביטחון שהיא מסבירה את התופעה במלואה.

* עקב המטוריה, בוצעה בדיקת שתן למיקרוסקופיה חוזרת. תחת השגחה ב- 15.11.10 - חלבון 70 מ"ג/דל, ללא כדוריות אדומות, 2-5 לויקוציטים, 0-2

* איסוף שתן חוזר למטנפרינים 4.11.10 - תקין 0.24

* אקו לב - normal LV size and global systolic function - mild LVH, normal atria size, no evidence of significant valvulopathy

2. מכיוון שבקבלתו המטופל הציג כי עבר כריתה של קריצינואיד
ריאתי ואינו נמצא במעקב, בוצע ברור לסטטוס הקריצינואיד.
בקבלת תשובה פתולוגית
מהביופסיה - התגלה כי מדובר בהמרטומה. בשיחה עם רופא
משפחה שטיפל באותו זמן, האבחנה ההיסטולוגית היתה ידועה לו
ואף הוסברה למטופל.

בישיבה משותפת עם המטופל, רופאים מטפלים וצוות פסיכולוגי,
הממצאים הוצגו בפני המטופל.
הועלתה אפשרות להמשך ברור והערכה פסיכולוגית.
בעקבות הדיון החולה נבדק ע"י פסיכיאטר ופסיכולוגית, אשר
חוו והעלו השערה כי מדובר באבחנה מבדלת בין factitious
disorder לבין malinger.

Malingering: An Unusual Cause of Resistant Hypertension

Joel Handler, MD

A 45-year-old man with a history of chest pain, headache, narcotic dependency, and uncontrolled hypertension presented to the emergency department at Lakeview Hospital, in Anaheim, California, with a 3-day history of worsening chest pain and headache. He completed a 3-day hospitalization with negative objective findings a month previously when he presented with headache and chest pain. Initial emergency department blood pressure was 229/143 mm Hg.

“When the nurse brought a flashlight into the room, and asked the patient to open his mouth she saw that he patient had pocketed the pills in his cheek and turned his head aside”

Once medication ingestion was regularly confirmed, blood pressures were consistently approximately 120/70 mm Hg on lisinopril 20 mg and labetalol 200 mg twice a day. Headaches resolved.

Munchausen syndrome: a novel cause of drug-resistant hypertension

Achille C. Pessina^a, Valeria Bisogni^a, Ambrogio Fassina^b, and Gian Paolo Rossi^a

- A young patient presented with a history of resistant arterial hypertension, associated with disabling symptoms. He was subjected to an enormous number of tests to identify a pheochromocytoma that was never found. He was eventually discovered to make factitious use of **amphetamine** to mimic this condition in order to gain medical attention.
- Munchausen syndrome was thus diagnosed.

Differentiation of Malingering From Factitious Disorder

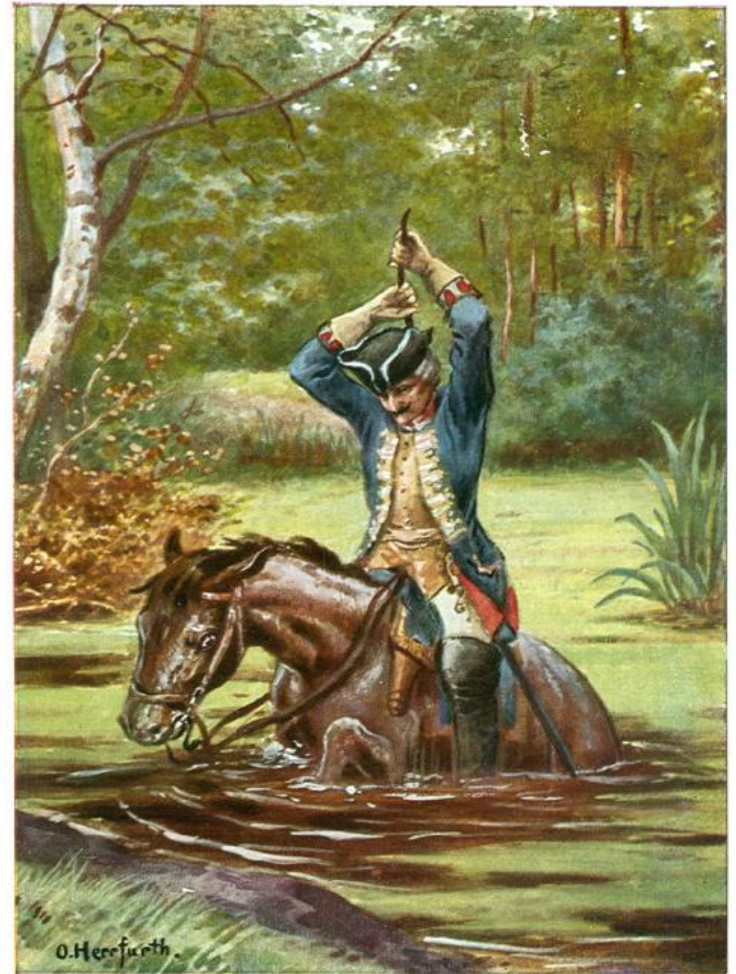
- Factitious disorders, of which the most notorious example is **Munchausen's syndrome**, is characterized by the “intentional production of physical or psychological signs or symptoms”. In contrast to malingering, the motivation is “**a psychological need to assume the sick role.**”
- The subtype of **factitious disorder** “with predominantly physical signs and symptoms” includes feigned or self-produced pain, impaired wound healing, hypoglycemia, anemia, seizures, diarrhea, and fever.

DSM-IV-TR diagnostic criteria for factitious disorder are:

- **Intentional production** or feigning of physical or psychological signs or symptoms.
- Motivation for the behavior is **to assume the sick role**.
- Absence of external incentives for the behavior.
- Because the differentiation of malingering and factitious disorder relies on the **reason** for the behavior as interpreted by the physician, there is a spectrum of uncertainty, overlapping conditions, and bias leading to mistaken diagnosis.

למה מינכהאוזן?

Baron Munchausen is a fictional German nobleman in literature and film, loosely based on a real baron, Hieronymus Karl Friedrich, Freiherr von Münchhausen. The fictional Baron Munchausen is a braggart soldier, most strongly defined by his comically overexaggerated boasts about his own adventures during the Russo-Turkish War (1735–1739).



Münchhausen

O. Herfurth pinx

עדכונים לגבעי החולה שלנו...

- החולה אובחן מזה זמן רב כסובל מסכרת מסוג 2, הוחל טיפול במטפורמין פעמיים ביום עוד בשנת 2009, HBA1C האחרון שבמערכת ב 24.01.2013 הוא **9.8**, עם טריגליצרידים **474**, וקראטינין 0.72, איסוף לחלבון שתן לא מגיע לסף.

- למרות שקיבל מרשמים באופן קבוע מעולם לא קנה מטפורמין בבית המרקחת לפי הרשום בתרופות שנפקו בקופת החולים.

מה לגבי תפרכת העורית

8.2.2012

הפסיק מעקב באיכילוב, לאחרונה אושפז שם לברור לאחר הביקור המתועד לעיל, לדבריו טרם נקבע האבחנה הסופית לגבי הבעיה בעור. אינו נוטל כל טיפול תרופתי היום לעור כולל פלקווניל שהפסיק לפני שנה, תרופות קבועות אחרות ליל"ד - כולל מינוקסידיל, אלדקטון, נורווסק, אטקנד, נורמופרסאן, סמבקור וקדקס. כ"כ סוכרת במעקב פרוטאינוריה אצל הרופאה המטפלת.

מזה חודשיים אודם מגרד על פני הלחיים דו צדדית, בבדיקה אריתמות עם שוליים קשתיים בולטים עם מעט מאד קשקשת היקפית. יש נגיעות קלה גם בקרקפת. לציין בגב ידיים הצטלקויות לאחר בולות שהיו באזור (למיטב הבנתי נשללה אז גם פורפיריה). תכנית:

1. יביא את סיכום הברור מאיכילוב
2. טיפול לפני בקרם MENTAX כל יום פעם ביום ושמפו אגיספור למשך 3 שבועות - גם לקרקפת.
3. הטוכים יבדקו על ידי וטרינר לשלול פטרת.
4. יחזור לביקורת עוד 3 שבועות.

• TINEA CORPORIS Suspected

MENTAX CR 10G - { למשך 30 ימים } X 1

AGISPOR SHAMPOO 100ML - { למשך 30 ימים } X 1

מה לגבי לחץ הדם...

- נבדק ע"י נפרולוג בקופת חולים ב-21.02.2013, בביקור לחץ דם 170/105, מציין טיפול עדכני ב- Cadex, Norvasc, Atacand, Aldospirone, Normopressan

סכום והמלצות:

1. הוא מטופל על ידי פרופ. צימליכמן ללחץ דם גבוה עם היסטוריה של טיפול במשך שנים ולכן אני לא ממליץ לשנות כרגע. אבל כתבתי מחשבות בדעיון בקשר לטיפול שאולי יש מקום לשנות שוב לתרופות שכן קבל בעבר.
2. הוא מקבל כבר שילוב של ARB and aldactone להורדת חלבון בשתן ואין לדעתי מקום לשנות מזה כולצל אין מקום לשילוב עם ACE inhibitor.
3. יתכן שתהיה הטבה גם בלחץ דם וגם בחלבון בשתן לאחר הניתוח וירידה במשקל
4. בהמשך יש מקום להחליט על טיפולים חדרניים יותר ללחץ דם כמו צריבה עצבים .

* לציין כי החולה אינו במעקב של פרופ' צמליכמן מאז 2009

סיכום בעיות כרוניות מרופא המשפחה

בעיות מופסקות:

מאפיין: Lt,S/P אבחנה: MASS LUNG
הערות: OPERATED- SUSP. CARCINOID
ת.הפסקה: 13/01/2011 סיבה: לאחר בירור חוזר

אבחנה: LUPUS ERYTHEMATOSUS
הערות: BULLOUS

ת.הפסקה: 13/01/2011 סיבה: אבחנת עור לא ברורה כנראה לא לופוס

אבחנה: HYPERTENSION
ת.הפסקה: 20/07/2011 סיבה: כתוב כבר

אבחנה: PROTEINURIA
ת.הפסקה: 03/02/2013 סיבה: 56

פניה האחרונה של המטופל לרופא קופת חולים, ביקור ראשון אצל גורם מטפל זה

סיבת הפניה: ברקע יל"ד קיצוני ערכים סיסטולים סביב 200 מגיל צעיר, בלתי נשלט ע"י מספר סוגי תרופות. במעקב נפרולוגי. ללא פגיעה באיברי מטרה. לאחרונה יש מעט שיפור בערכים סביב 160 סיסטולי בנוסף סכרת הותחל לאחרונה טיפול בגלוקומין, היפר TG בימים האחרונים עם מחלה ויראלית. הבוקר, אירוע של דיספדיה, מצב בלבולי, ואובדן הכרה למספר שניות.

גורם משלם: 1 ביקור רגיל

אבחנות:

- HYPERTENSION
- SYNCOPE

קוד	בדיקות/הפניות	חדר מיון
99865		

* אין במערכת סיכום ביקור במיון בתאריך זה.

בעיה חדשה.

תאריך ייעוץ: 30/06/2014

תחום: כירורגיה

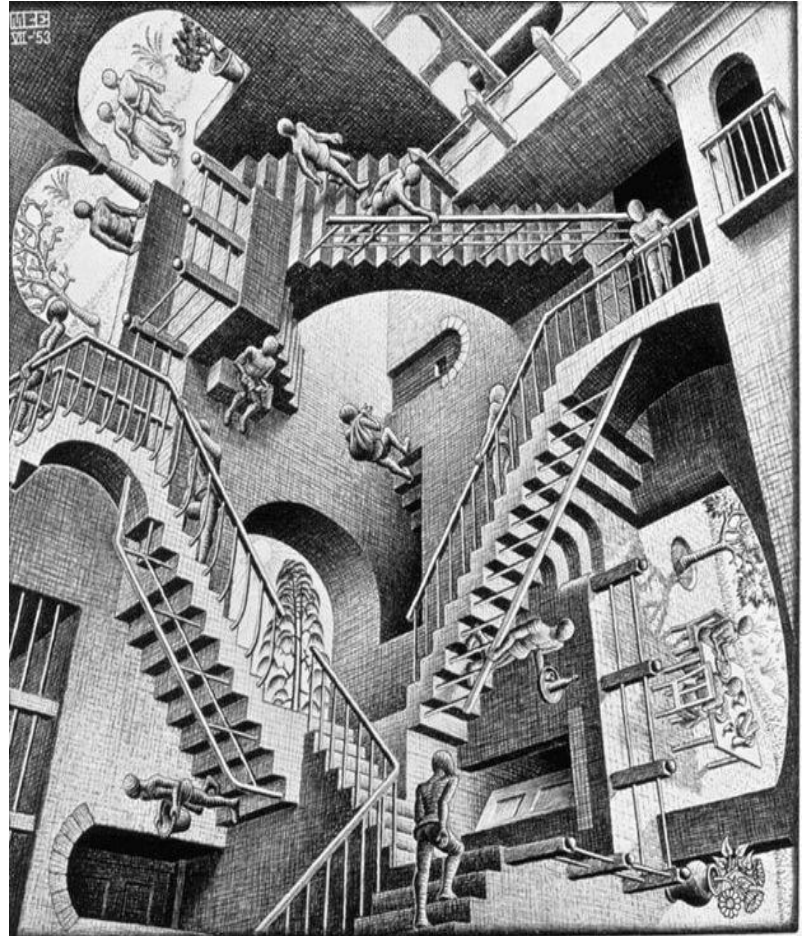
כאבים לסרוגין ודימום ביציאה מכחודש
ללא ספור דומה מעברו
דימום אחרון הבוקר- במי האסלה
ללא עצירויות
ללא ספור מישפחתי של CRC

בדיקה רקטלית וניסיון לאנוסקופיה- טחור פנימי, ללא פיסורה, לא ניתן לבדוק עקב כאבים אין
דם טרי- יופנה לקולונוסקופיה!

- RECTAL BLEEDING
- HEMORRHOIDS INTERNAL
grade-1

Anoscopy - proctoscopy

A
photodistributed
rash in a young
patient with
carcinoid &
malignant
hypertension

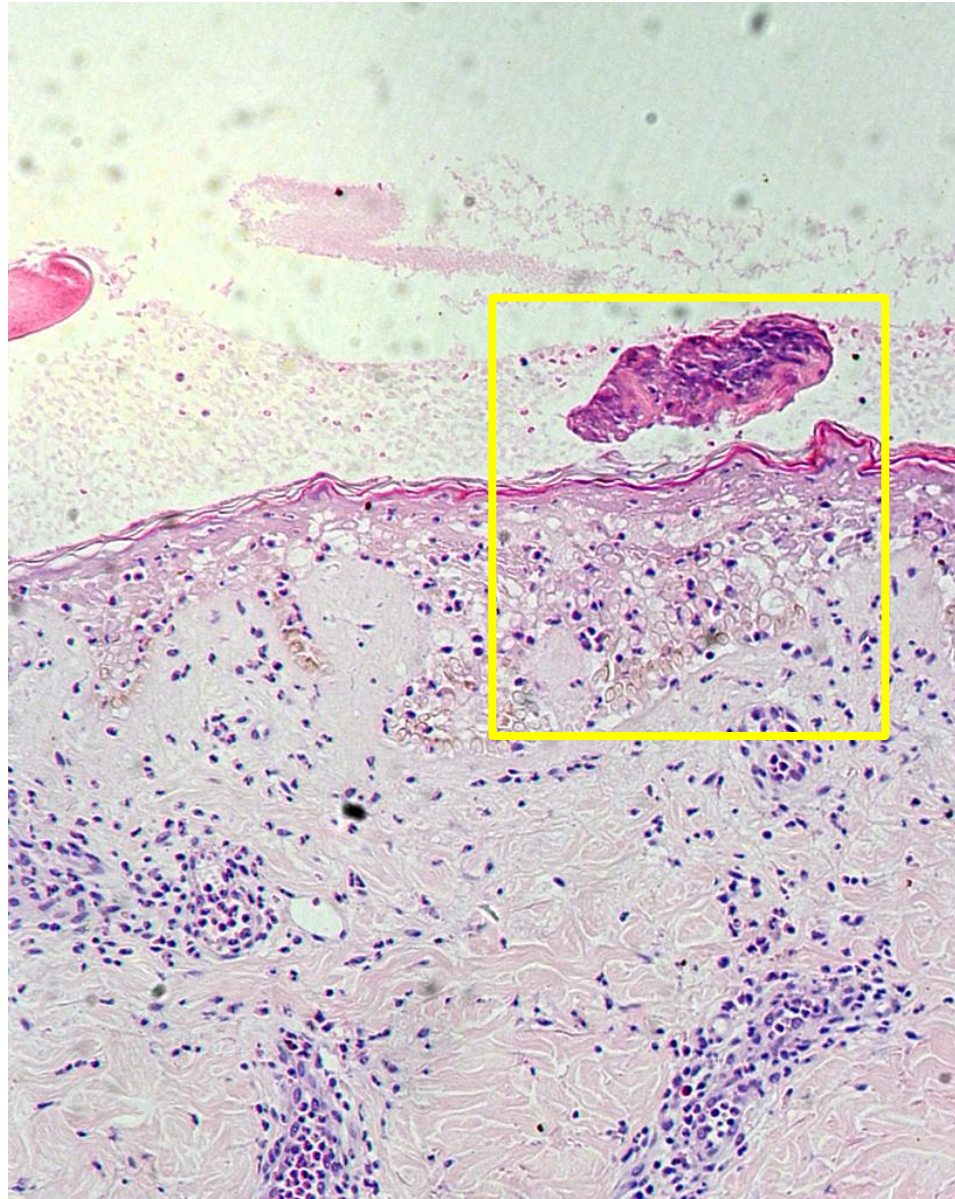






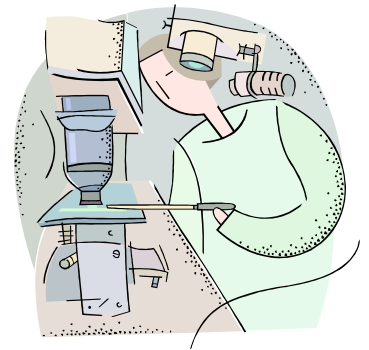


Biopsy



Immunofluorescence

- Direct Immunofluorescence - Negative



Photosensitivity

- MED – 0.6 J
- MPD – 1.5 J



Photosensitivity

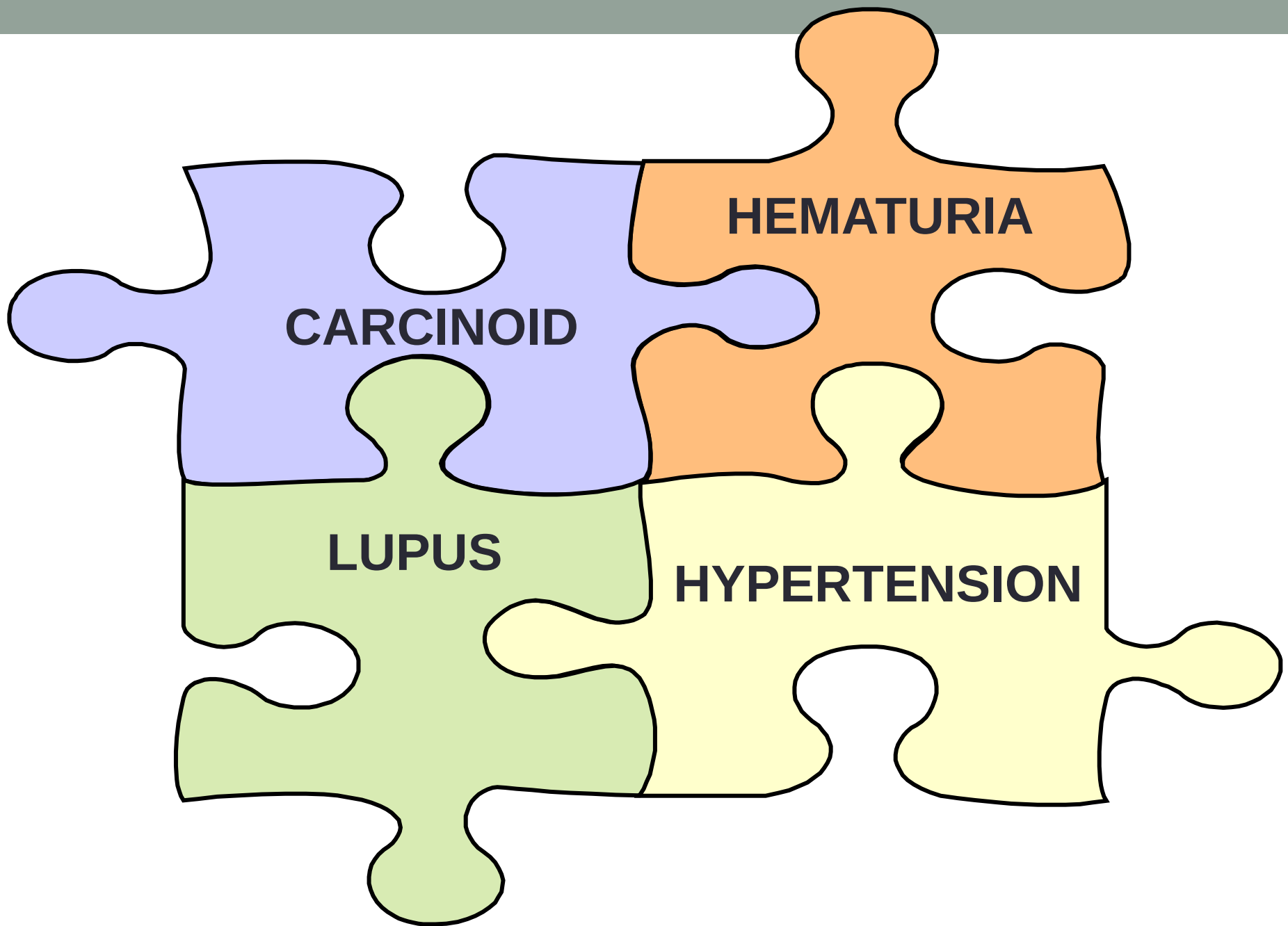
An additional diagnostic test was performed that established the diagnosis -

What was the test?

What is the diagnosis?

Photoprovocation test





CARCINOID

HEMATURIA

LUPUS

HYPERTENSION