

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός: Πρακτική προσέγγιση

Μ. Δούμας¹
Κ. Πετίδης¹
Σ. Δούμας²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός είναι μία συχνή μορφή δευτεροπαθούς υπέρτασης με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών. Η διάγνωση και η αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού εμφανίζει πολλές ιδιαιτερότητες και γεννά σημαντικά κλινικά ερωτήματα: ποιους ασθενείς θα διερευνήσουμε, πώς θα τους διερευνήσουμε, πώς θα γίνει η επιβεβαίωση της διάγνωσης και η διάκριση των μορφών του αλδοστερονισμού, και πώς θα γίνει η αντιμετώπιση των ασθενών. Στην ανασκόπηση αυτή θα παρουσιασθούν συνοπτικά η επιδημιολογία και οι επιπλοκές του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, και θα επιχειρηθεί να δοθούν πρακτικές απαντήσεις στα σημαντικά κλινικά ερωτήματα που προαναφέρθηκαν.

Λέξεις-κλειδιά: Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, δευτεροπαθής υπέρταση, σπειρονολακτόνη, ρενίνη, αλδοστερόνη, καθετηριασμός επινεφριδικών φλεβών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι μία πολυπαραγοντική νόσος που η αιτιολογία της παραμένει άγνωστη στην πλειονότητα των ασθενών και χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής υπέρταση. Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός είναι μία μορφή δευτεροπαθούς υπέρτασης που εμφανίζει ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον, καθώς είναι η συχνότερη δευτεροπαθής μορφή, συνδέεται με μεγάλη αύξηση καρδιαγγειακών επιπλοκών και υπάρχει διαθέσιμη αποτελεσματική και φθηνή εξειδικευμένη φαρμακευτική αγωγή.

Στην καθημερινή κλινική πράξη ο θεράπων ιατρός που αντιμετωπίζει ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση καλείται να απαντήσει σε τρία ουσιαστικά ερωτήματα: ποιους ασθενείς θα διερευνήσει, πώς θα τους διερευνήσει και θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση, και πώς θα τους αντιμετωπίσει^{1,2}.

Στην ανασκόπηση αυτή θα παρουσιασθούν συνοπτικά η επιδημιολογία και οι επιπλοκές του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, και θα επιχειρη-

θεί να δοθούν πρακτικές απαντήσεις στα σημαντικά κλινικά ερωτήματα που προαναφέρθηκαν.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ακριβής επίπτωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση παραμένει ασαφής και υπάρχει μεγάλο εύρος στα αναφερόμενα ποσοστά στη διεθνή βιβλιογραφία που κυμαίνεται από 2% έως 38%. Η μεγάλη διακύμανση στην αναφερόμενη επίπτωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού αντανακλά αφενός τις διαφορές στους υπό μελέτη πληθυσμούς ασθενών και αφετέρου τις διαφορές στην εξειδίκευση των κέντρων και τον τρόπο διερεύνησης και επιβεβαίωσης της διάγνωσης. Στη μεγαλύτερη μελέτη που έγινε σε γενικό υπερτασικό πληθυσμό στην Ιταλία (>1.000 ασθενείς) διαπιστώθηκε πρωτοπαθής αλδοστερονισμός στο 11% των ασθενών³. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι και σε αυτήν τη μελέτη υπήρχαν σημαντικά προβλήματα, καθώς

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ² Γ' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ

✉ **Αλληλογραφία:** Μιχαήλ Δούμας, Κωνσταντινουπόλεως 49, Θεσσαλονίκη 54643 • Τηλ.: 2310-992899 • Fax: 2310-992834
Email: michalisdoumas@yahoo.co.uk

τόσο ο πληθυσμός που μελετήθηκε ήταν σχετικά επιλεγμένος (οι γενικοί ιατροί έστειλαν για έλεγχο σε εξειδικευμένα κέντρα ασθενείς με σοβαρότερη υπέρταση και/ή υποκαλιαιμία) όσο και ο τρόπος που γινόταν η επιβεβαίωση της διάγνωσης ήταν ασυνήθης και γεννά ερωτηματικά. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τις παραμέτρους αυτές φαίνεται ότι το ποσοστό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 3% και 7% του υπερτασικού πληθυσμού.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Στοιχεία από πολλές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφανίζουν περισσότερες βλάβες στα όργανα-στόχους και αυξημένα καρδιαγγειακά επεισόδια σε σύγκριση με ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που έχουν ανάλογα επίπεδα αρτηριακής πίεσης^{1,4,5}. Συγκεκριμένα παρατηρείται αυξημένη εμφάνιση υπερωπίας αριστεράς κοιλίας, μικρολευκωματινουρίας, αρτηριακής σκλήρυνσης, αύξησης του πάχους μέσου/έσω χιτώνα στις καρωτίδες αρτηρίες, αρρυθμιών, κολπικής μαρμαρυγής, στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας. Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών (διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο). Η αυξημένη αυτή επίπτωση βλαβών φαίνεται ότι οφείλεται στις πολλαπλές τροφικές δράσεις της αλδοστερόνης σε όλον τον οργανισμό, οι οποίες επιπροστίθενται στις επιδράσεις της αυξημένης αρτηριακής πίεσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

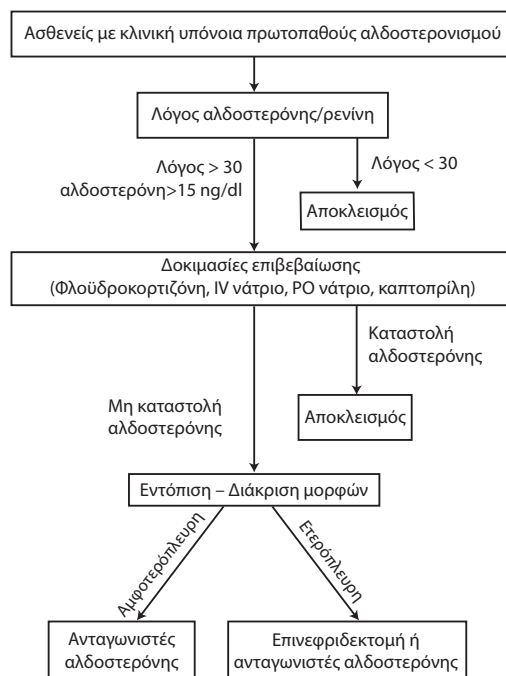
Η διαγνωστική ακολουθία για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό ακολουθεί τους γενικούς κανόνες της ενδοκρινολογίας: διερεύνηση, επιβεβαίωση και εντόπιση. Στον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είναι επίσης ουσιαστικό να επιβεβαιωθεί η μορφή της νόσου (αδένωμα, υπερπλασία, καρκίνωμα, οικογενείς μορφές) (Πίνακας 1), καθώς η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι διαφορετική σε κάθε μορφή. Ο προτεινόμενος διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος παρουσιάζεται στην εικόνα 1.

Ποιους ασθενείς θα διερευνήσουμε

Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το ποιους ασθενείς θα διερευνήσουμε. Στο ένα άκρο του φάσματος υπάρχουν οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ιαπωνικής Εταιρείας Ενδοκρινολογίας⁶ που συνι-

Πίνακας 1. Κύριες μορφές πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού

Αμφοτερόπλευρη υπερπλασία επινεφριδίων
Ετερόπλευρο αδένωμα επινεφριδίου
Καρκίνωμα επινεφριδίων
Οικογενής αλδοστερονισμός
Τύπου I
Τύπου II
Τύπου III



Εικόνα 1. Διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού.

στούν τη διερεύνηση όλων των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση και στο άλλο άκρο του φάσματος υπάρχει η καθημερινή κλινική πρακτική όπου διερευνώνται ελάχιστοι ασθενείς, ακόμη και σε χώρες όπως η Γερμανία και η Ιταλία⁷, όπου υπάρχει θεωρητικά αυξημένη ευαισθητοποίηση των ιατρών και η οικονομική άνεση για τη διερεύνηση των ασθενών.

Η διερεύνηση όλων των υπερτασικών ασθενών, όπως συνιστάται κυρίως από τους ενδοκρινολόγους, γεννά πολλά πρακτικά, οικονομικά και επιστημονικά ερωτήματα⁸. Από πρακτικής άποψης, δεν υπάρχουν αρκετά εξειδικευμένα κέντρα υπέρτασης και αρκετοί επεμβατικοί ακτινολόγοι, καθώς και η ανάλογη κτηριακή υποδομή και ο απαιτούμενος εξοπλισμός, ώστε να καταστεί δυνατή η

Πίνακας 2. Ποιους ασθενείς θα διερευνήσουμε

Ανθεκτική υπέρταση
Σοβαρή υπέρταση
Υποκαλιαιμία (αυτόματη ή επαγόμενη από διουρητικά)
Τυχαίωμα (incidentaloma)
Οικογενειακό ιστορικό πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού

διερεύνηση, η εντόπιση των όγκων και η διάκριση των μορφών στο ένα τρίτο του ενήλικου πληθυσμού που εμφανίζει αρτηριακή υπέρταση. Από οικονομικής απόψεως, δεν υπάρχει η δυνατότητα οικονομικής κάλυψης από το σύστημα υγείας και τους ασφαλιστικούς οργανισμούς, ώστε να γίνει η εργαστηριακή διερεύνηση για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό σε περισσότερο από ένα δισεκατομμύριο άτομα ανά τον κόσμο, ακόμη και στις πλέον ανεπτυγμένες οικονομικά χώρες, καθώς το οικονομικό κόστος είναι δυσθεώρητο. Από επιστημονικής άποψης, η διερεύνηση για ένα νόσημα θα πρέπει να γίνεται όταν υπάρχουν ενδείξεις για το νόσημα αυτό και όχι σε όλα τα άτομα που μπορεί δυνητικά να εμφανίσουν το νόσημα αυτό (για παράδειγμα, δεν υποβάλλουμε σε στεφανιογραφία όλους τους υπερτασικούς ασθενείς, επειδή ενδέχεται να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο, παρά μόνον εάν υπάρχει η ανάλογη συμπτωματολογία).

Φαίνεται λοιπόν περισσότερο λογικό να υποβάλλονται σε έλεγχο για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό (Πίνακας 2) οι ασθενείς με ανθεκτική ή σοβαρή υπέρταση, καθώς και οι ασθενείς με υποκαλιαιμία (αυτόματη ή επαγόμενη από διουρητικά), καθώς στις ομάδες αυτές υπάρχει ισχυρή κλινική υπόνοια πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού⁹⁻¹¹. Ακόμη, θα πρέπει να διερευνώνται οι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού (για αποκλεισμό οικογενών μορφών, σπάνιες περιπτώσεις), ενώ η διερεύνηση όλων των ασθενών με τυχαίωμα (incidentaloma) είναι συνήθως πρακτική και συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες, αλλά μοιάζει άσκοπη σε ασθενείς χωρίς αρτηριακή υπέρταση και/ή υποκαλιαιμία.

Πώς θα διερευνήσουμε τους ασθενείς

Η πλέον διαδεδομένη και αποδεκτή δοκιμασία διερεύνησης των ασθενών είναι ο προσδιορισμός του λόγου αλδοστερόνης προς ρενίνη². Η δοκιμασία αυτή χρησιμοποιείται πλέον εδώ και 3 δεκαετίες και οδήγησε σε μεγάλη αύξηση του αριθμού των διαγνωσμένων περιστατικών με πρωτοπαθή αλδο-

στερονισμό. Η δοκιμασία αυτή βασίζεται στην αυτόνομη έκκριση της αλδοστερόνης, οπότε παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης και χαμηλά επίπεδα ρενίνης, με αποτέλεσμα ο λόγος αλδοστερόνης προς ρενίνη να είναι ιδιαίτερα αυξημένος. Η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν ο λόγος είναι >30 (αλδοστερόνη εκφρασμένη σε ng/dl και δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος εκφρασμένη σε ngAII/ml/h) και θεωρείται ενδεικτική αλλά όχι αποδεικτική της νόσου, ενώ όσο υψηλότερος είναι ο λόγος τόσο πιθανότερη είναι και η διάγνωση της νόσου.

Παρά τη μεγάλη χρησιμότητα και την απλότητα της δοκιμασίας αυτής υπάρχουν πολλοί παράγοντες που περιορίζουν την αξιοπιστία της, όπως είναι η θέση του ασθενούς κατά την αιμοληψία και οι ιδιαιτερότητες μέτρησης της ρενίνης, η πρόσληψη άλατος, οι υπερτασικοί ασθενείς χαμηλής ρενίνης και η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής.

Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της αλδοστερόνης και κυρίως της ρενίνης επηρεάζονται σημαντικά από τη θέση του ασθενούς: χαμηλότερες τιμές στην ύπτια θέση, πολύ υψηλότερες τιμές στην όρθια θέση, ενδιάμεσες τιμές στην καθιστή θέση. Η πλέον αξιόπιστη θέση για τον προσδιορισμό του λόγου είναι η ύπτια θέση είτε μετά από ολονύκτια κατάκλιση (σε νοσηλευόμενους ασθενείς) είτε μετά από κατάκλιση 2 ωρών.

Η μέτρηση της ρενίνης παρουσιάζει ορισμένες ιδιαιτερότητες. Συγκεκριμένα, οι μετρήσεις δεν είναι πολύ ακριβείς όταν τα επίπεδα ρενίνης είναι πολύ χαμηλά, οπότε συνηθίζουμε να χρησιμοποιούμε την τιμή 0,2 ngAII/ml/h που αποτελεί το κατώτερο όριο ακριβείας στις μετρήσεις δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος. Επιπρόσθετα, για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος απαιτείται το δείγμα αίματος να τοποθετείται σε πάγο αμέσως μετά την αιμοληψία και να φυγοκεντρείται σε ψυχόμενη φυγόκεντρο το ταχύτερο δυνατόν. Αντίθετα, όταν προσδιορίζεται η άμεση ρενίνη, ο χειρισμός των δειγμάτων αίματος είναι διαφορετικός (σε θερμοκρασία δωματίου, απαγορεύεται η ψύξη).

Η τιμή του λόγου αλδοστερόνης προς ρενίνη εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις τιμές της ρενίνης που βρίσκεται στον παρονομαστή. Για να καταστεί εφικτή η διάκριση μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση χαμηλής ρενίνης, θα πρέπει οι υψηλές τιμές του λόγου να συνοδεύονται από υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης (>15 ng/dl). Σε

αντίθετη περίπτωση, όταν οι τιμές της αλδοστερόνης είναι φυσιολογικές, οι ασθενείς έχουν υπέρταση χαμηλής ρενίνης, η οποία είναι συνήθως ογκοεξαρτώμενη, και απαντούν πολύ καλά σε θεραπεία με διουρητικά.

Η πρόσληψη άλατος επηρεάζει σημαντικά τον λόγο αλδοστερόνης προς ρενίνη. Συγκεκριμένα, όταν η πρόσληψη νατρίου είναι χαμηλή, τα επίπεδα της ρενίνης αυξάνονται αρκετά και ο λόγος αλδοστερόνης προς ρενίνη ελαττώνεται σημαντικά. Συνεπώς η χαμηλή πρόσληψη άλατος μπορεί να αποκρύψει τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και για τον λόγο αυτό η δοκιμασία διενεργείται με συνθήκες ελεύθερης πρόσληψης νατρίου. Σημαντική είναι και η επίδραση της υποκαλιαιμίας και γι' αυτό πρέπει πάντα να γίνεται αποκατάσταση του καλίου πριν από τον προσδιορισμό του λόγου αλδοστερόνης προς ρενίνη.

Η λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων αποτελεί την κύρια αιτία επηρεασμού του λόγου αλδοστερόνης προς ρενίνη και είναι ο πλέον καθοριστικός παράγοντας δημιουργίας ψευδώς θετικών ή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Συνοπτικά, οι β-αποκλειστές και τα κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά ελαττώνουν τα επίπεδα ρενίνης και αυξάνουν σημαντικά τον λόγο αλδοστερόνης προς ρενίνη, οπότε οδηγούν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Αντίθετα, τα διουρητικά και τα φάρμακα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (α-MEA, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II) αυξάνουν τις τιμές της ρενίνης, ελαττώνουν σημαντικά τον λόγο και οδηγούν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Συνεπώς, η αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη διενέργεια της δοκιμασίας (σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων το διάστημα διακοπής είναι πολύ μεγαλύτερο και φθάνει τις έξι εβδομάδες). Στο διάστημα αυτό, εφόσον απαιτείται αντιυπερτασική αγωγή (η συνηθέστερη περίπτωση), μπορεί να χρησιμοποιηθούν α-αποκλειστές και ανταγωνιστές ασβεστίου (κατά προτίμηση μη διυδροπυριδινικοί) που έχουν αμελητέα ή μικρή επίδραση στον λόγο αλδοστερόνης προς ρενίνη.

Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι ακόμη και εάν ακολουθηθούν ευλαβικά όλες οι προηγούμενες επισημάνσεις, ο λόγος αλδοστερόνης προς ρενίνη ανευρίσκεται ψευδώς θετικός σε σχετικά υψηλό ποσοστό (έως και 50% των περιπτώσεων). Θα πρέπει λοιπόν να ανευρεθεί είτε κάποια συμπληρωματική δοκιμασία είτε κάποια εναλ-

λακτική δοκιμασία που θα αντιμετωπίζει τους υπάρχοντες περιορισμούς του λόγου αλδοστερόνης προς ρενίνη.

Πώς θα γίνει η επιβεβαίωση της διάγνωσης

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού είναι βιοχημική και μπορεί να γίνει με πολλές δοκιμασίες, οι κυριότερες από τις οποίες είναι: α) η δοκιμασία της φλοϋδροκορτιζόνης, β) η ενδοφλέβια χορήγηση νατρίου, γ) η χορήγηση νατρίου από το στόμα και δ) η δοκιμασία καπτοπρίλης.

Η δοκιμασία της φλοϋδροκορτιζόνης γίνεται με τη χορήγηση 0,1 mg φλοϋδροκορτιζόνης 4 φορές ημερησίως για 4 ημέρες, παράλληλα με τη χορήγηση νατρίου και καλίου. Η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν τα επίπεδα της αλδοστερόνης στον ορό είναι >6 ng/dl στο τέλος της δοκιμασίας. Η ενδοφλέβια χορήγηση νατρίου γίνεται με τη χορήγηση 2L φυσιολογικού ορού σε 4 ώρες και θεωρείται θετική όταν τα επίπεδα της αλδοστερόνης στον ορό είναι >5 ng/dl στο τέλος της δοκιμασίας. Η χορήγηση νατρίου από το στόμα γίνεται με τη χορήγηση δίαιτας υψηλής σε νάτριο (300 mmol την ημέρα) για 3 ημέρες και θεωρείται θετική όταν τα επίπεδα της αλδοστερόνης στα ούρα 24ώρου είναι >12 μg στο τέλος της δοκιμασίας. Η δοκιμασία της καπτοπρίλης γίνεται με τη χορήγηση 50 mg καπτοπρίλης και θεωρείται θετική όταν τα επίπεδα της αλδοστερόνης στον ορό είναι >8,5 ng/dl δύο ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Συνοπτικά, η δοκιμασία της φλοϋδροκορτιζόνης θεωρείται η πλέον αξιόπιστη μέθοδος, ενώ η δοκιμασία της καπτοπρίλης και η χορήγηση νατρίου από το στόμα είναι οι πλέον απλές και ασφαλείς. Παρ' όλα αυτά η δοκιμασία της φλοϋδροκορτιζόνης εμπεριέχει τον κίνδυνο της υποκαλιαιμίας (στα περισσότερα κέντρα απαιτείται νοσηλεία των ασθενών), ενώ η δοκιμασία της καπτοπρίλης και η χορήγηση νατρίου από το στόμα έχουν πολλούς περιορισμούς στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και δεν είναι τόσο αξιόπιστες. Για τους λόγους αυτούς, η ενδοφλέβια χορήγηση νατρίου είναι η πλέον διαδεδομένη στα περισσότερα εξειδικευμένα κέντρα ανά τον κόσμο.

Πώς θα γίνει η εντόπιση του όγκου και η διάκριση των μορφών

Για την εντόπιση του όγκου και τη διάκριση μεταξύ των διαφορετικών μορφών πρωτοπαθούς αλδοστε-

ρονισμού είναι διαθέσιμες τρεις μέθοδοι: α) ο απεικονιστικός έλεγχος με αξονική ή μαγνητική τομογραφία, β) το σπινθηρογράφημα με ιωδο-χοληστερόλη και γ) η εκλεκτική δειγματοληψία από τις επινεφριδικές φλέβες.

Η αξονική τομογραφία των επινεφριδίων χρησιμοποιείται ευρέως για την εντόπιση των όγκων, αλλά εμφανίζει τρία σημαντικά μειονεκτήματα: α) συχνά δεν μπορεί να απεικονίσει τα πολύ μικρά αδενώματα, β) δεν μπορεί να αποκλείσει με βεβαιότητα την υπερπλασία στο άλλο επινεφρίδιο και γ) δεν παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες για τη λειτουργικότητα των όζων. Η μαγνητική τομογραφία των επινεφριδίων έχει το πλεονέκτημα της αποφυγής έκθεσης στην ιονίζουσα ακτινοβολία, αλλά δεν φαίνεται να υπερέχει της αξονικής τομογραφίας ως προς τα μειονεκτήματα που προαναφέρθηκαν, ενώ έχει και μεγαλύτερο κόστος.

Η εκλεκτική δειγματοληψία από τις επινεφριδικές φλέβες συνίσταται στον εκλεκτικό καθετηριασμό των επινεφριδικών φλεβών και τη λήψη δειγμάτων αίματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων της αλδοστερόνης, με σκοπό την ανάδειξη ετερόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης νόσου. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της κορτιζόλης χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση του επιτυχούς καθετηριασμού, όπως και η λήψη δειγμάτων αίματος από την κάτω κοίλη φλέβα. Η δοκιμασία αυτή θεωρείται ως η πλέον ακριβής και αξιόπιστη για τη διάκριση μεταξύ ετερόπλευρης και αμφοτερόπλευρης νόσου. Εμφανίζει βέβαια και αυτή σημαντικά μειονεκτήματα, όπως: α) είναι επεμβατική και συνεπώς η διεξαγωγή της εμπεριέχει τους κινδύνους μίας επεμβατικής πράξης, οι οποίοι είναι μεν σπάνιοι (0,5-2,5% των περιπτώσεων) αλλά υπαρκτοί (αιμάτωμα στην περιοχή του καθετηριασμού, επινεφριδική αιμορραγία, διαχωρισμός της επινεφριδικής φλέβας και οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία), β) απαιτείται πολύ έμπειρος επεμβατικός ακτινολόγος για τον επιτυχή καθετηριασμό και των δύο επινεφριδικών φλεβών (ο καθετηριασμός της δεξιάς επινεφριδικής φλέβας είναι δύσκολος καθώς εκβάλλει απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα) και γ) η ερμηνεία των αποτελεσμάτων δεν είναι πάντοτε ξεκάθαρη. Η διάγνωση με ACTH χρησιμοποιείται σε ορισμένα κέντρα για την ελάττωση της συχνότητας ανεύρεσης αμφιλεγόμενων αποτελεσμάτων, με άλλοτε άλλη επιτυχία.

Το σπινθηρογράφημα με ¹³¹I-6β-ιωδομεθυλ-19-νορχοληστερόλη (ιωδο-χοληστερόλη) έχει το πλεο-

νέκτημα της απλότητας, καθώς και της απεικόνισης λειτουργικών αδενωμάτων (σε αντίθεση με τις ακτινολογικές απεικονιστικές μεθόδους που δεν παρέχουν αξιόπιστες πληροφορίες για τη λειτουργικότητα των όγκων) και τρία σημαντικά μειονεκτήματα: α) ο ασθενής εκτίθεται σε ακτινοβολία, β) δεν απεικονίζονται τα αδενώματα όταν είναι μικρότερα από 1,5-2 εκατοστά, και γ) δεν είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα τα τελευταία έτη, καθώς δεν γίνεται εισαγωγή του ραδιοφαρμάκου.

Θα πρέπει να τονισθεί με ιδιαίτερη έμφαση ότι η απόφαση για χειρουργική επέμβαση δεν θα πρέπει να βασίζεται μόνον στα ευρήματα του απεικονιστικού ελέγχου. Δύο μελέτες που συνέκριναν τα ευρήματα της αξονικής και/ή μαγνητικής τομογραφίας με τα ευρήματα του εκλεκτικού καθετηριασμού των επινεφριδικών φλεβών παρέχουν σχετικές πληροφορίες. Η πρώτη μελέτη έδειξε ότι τα ευρήματα του ακτινολογικού απεικονιστικού ελέγχου συμφωνούσαν με τα ευρήματα του εκλεκτικού καθετηριασμού στις μισές μόνον περιπτώσεις, ενώ στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων δεν θα γινόταν επέμβαση παρά το ότι χρειαζόταν και στο άλλο τέταρτο των περιπτώσεων θα γινόταν επέμβαση παρά το ότι δεν χρειαζόταν¹². Η δεύτερη μελέτη έδειξε ότι επέμβαση που δεν χρειαζόταν θα γινόταν στο 15% των ασθενών, επέμβαση που χρειαζόταν δεν θα γινόταν στο 20% των ασθενών και, το πλέον εντυπωσιακό, στο 4% των ασθενών θα γινόταν επέμβαση στο λάθος επινεφρίδιο¹³.

Ποια θα είναι η αντιμετώπιση των ασθενών

Η αντιμετώπιση των ασθενών εξαρτάται από τη μορφή του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Οι ασθενείς με αδένωμα ή καρκίνωμα επινεφριδίου αντιμετωπίζονται χειρουργικά, ενώ οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων αντιμετωπίζονται συντηρητικά με ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων.

Η επινεφριδεκτομή μπορεί να διενεργηθεί με ανοικτή ή λαπαροσκοπική επέμβαση και να είναι ολική ή μερική, ανάλογα με την εμπειρία και την προτίμηση του χειρουργού. Θεραπεία της υπέρτασης επιτυγχάνεται στους μισούς περίπου ασθενείς, οπότε στους ασθενείς αυτούς δεν απαιτείται χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής και τα επίπεδα του καλίου παραμένουν φυσιολογικά. Στους υπόλοιπους ασθενείς απαιτείται αντιυπερτασική θεραπεία, γεγονός που οφείλεται είτε στη συνύπαρξη ιδιοπαθούς υπέρτασης είτε σε δομικές αλλαγές των αγγείων που προκλήθηκαν από τα μακρο-

χρόνια αυξημένα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και την περίσσεια της αλδοστερόνης.

Οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων (σπειρονολακτόνη, επλερενόνη) χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων, σε ασθενείς με αδένωμα για προεγχειρητική προετοιμασία, καθώς και σε ασθενείς με αδένωμα που δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν να χειρουργηθούν. Όπως και με την επινεφριδεκτομή, έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με μονοθεραπεία επιτυγχάνεται στις μισές περίπου περιπτώσεις, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς χρειάζονται επιπλέον αντιυπερτασική θεραπεία⁹.

Χρήσιμες πρακτικές λεπτομέρειες

Η έναρξη των ανταγωνιστών αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων γίνεται σε υψηλές δόσεις (π.χ. 200-400 mg σπειρονολακτόνης) και ακολουθεί τιτλοποίηση της δόσης προς τα κάτω, έως ότου βρεθεί η χαμηλότερη δυνατή δόση που εξασφαλίζει έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων του καλίου στον ορό.

Απαιτείται συχνή παρακολούθηση του καλίου στον ορό και της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια, για την αποφυγή επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ή εμφάνιση υπερκαλιαιμίας.

Η επλερενόνη είναι λιγότερο αποτελεσματική και περισσότερο ακριβή από τη σπειρονολακτόνη, οπότε καλό είναι να χρησιμοποιείται μόνον σε περιπτώσεις επώδυνης γυναικομαστίας με τη σπειρονολακτόνη.

Η έγκαιρη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού είναι απαραίτητη ακόμη και στους ασθενείς στους οποίους επιτυγχάνεται η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με τα κλασικά αντιυπερτασικά φάρμακα, αφενός επειδή η ρύθμιση μπορεί να γίνει με οικονομικότερο τρόπο και λιγότερα φάρμακα και αφετέρου (κυρίως) επειδή με τον τρόπο αυτό θα αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες δράσεις της περίσσειας αλδοστερόνης (όπως προαναφέρθηκε οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό έχουν πολύ περισσότερες βλάβες στα όργανα-στόχους και καρδιαγγειακά επεισόδια).

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν δείξει ότι οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων είναι εξίσου αποτελεσματικοί στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και στους ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό¹⁴⁻¹⁶. Θα πρέπει όμως να γίνει κατανοητό ότι υπάρχει μία ουσιώδης διαφορά. Στους ασθενείς με ανθεκτική

υπέρταση η σπειρονολακτόνη είναι αποτελεσματική όταν χορηγείται επιπρόσθετα σε πολλαπλή αντιυπερτασική αγωγή, ενώ αντίθετα στους ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό η σπειρονολακτόνη είναι αποτελεσματική ως μονοθεραπεία ή με ελάχιστη επιπλέον αγωγή⁹.

Την τελευταία δεκαετία αναπτύχθηκαν επεμβατικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης, όπως η συμπαθητική απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών και η διέγερση των καρωτιδικών τασεο-υποδοχέων^{17,18}. Και οι δύο αυτές μέθοδοι έχουν ως πρωταρχικό στόχο την καταστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Καθώς η αποτελεσματικότητα και των δύο μεθόδων αμφισβητείται έντονα τελευταία^{19,20}, καθίσταται ακόμη επιτακτικότερη η ανάγκη της αναγνώρισης των ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, ώστε να αποκλείονται από τις νέες αυτές επεμβατικές μεθόδους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός είναι η συχνότερη μορφή δευτεροπαθούς υπέρτασης, ανευρίσκεται σε περίπου 5% των υπερτασικών ασθενών και συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα βλαβών στα όργανα-στόχους και καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η διερεύνηση για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με ανθεκτική και σοβαρή υπέρταση, καθώς και σε ασθενείς με υποκαλιαιμία. Η αρχική διερεύνηση γίνεται με τον προσδιορισμό του λόγου αλδοστερόνης προς ρενίνη και η επιβεβαίωση της διάγνωσης κυρίως με μεθόδους καταστολής. Η διάκριση των μορφών του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού δεν θα πρέπει να βασίζεται στις απεικονιστικές μεθόδους αλλά σε λειτουργικές, όπως ο καθετηριασμός των επινεφριδικών φλεβών. Η αντιμετώπιση του αδενώματος και του καρκινώματος είναι επεμβατική, ενώ η αντιμετώπιση της αμφοτερόπλευρης υπερπλασίας είναι συντηρητική, με τη χρήση ανταγωνιστών των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων. Γενικά η διάγνωση και η αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού είναι περίπλοκη και έχει πολλές γκρίζες περιοχές και γι' αυτό φαίνεται κατάλληλο η υπόνοια και η αρχική διερεύνηση των ασθενών να γίνεται στην πρωτοβάθμια υγεία, ενώ η επιβεβαίωση της διάγνωσης και η αντιμετώπιση να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα υπέρτασης.

SUMMARY

Doumas M, Petidis K, Douma S

Primary aldosteronism: a practical approach*Arterial Hypertension* 2017; 26: 19-25.

Primary aldosteronism, a common form of secondary hypertension, is associated with increased risk for cardiovascular events. The diagnosis and management of primary aldosteronism is perplexed and generates important clinical questions: whom to search, how to search, how to confirm the diagnosis, how to distinguish between the two forms, how to treat the patients. This review summarizes the epidemiology and the consequences of primary aldosteronism and aims to provide practical answers for the aforementioned significant clinical questions.

Key-words: primary aldosteronism, secondary hypertension, spironolactone, renin, aldosterone, adrenal vein sampling.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Doumas M, Douma S. Primary aldosteronism: a field on the move. In C. Tsioufis et al. (eds.), *Interventional Therapies for Secondary and Essential Hypertension, Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection*. Springer International Publishing, Switzerland 2016: 29-55.
2. Doumas M, Boutari C, Tsioufis C, et al. Clinical value of measuring the renin/aldosterone levels: Optimising the management of uncontrolled/resistant hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; in press.
3. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293-2300.
4. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2013; 62: 331-336.
5. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardiovascular and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4826-4833.
6. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism—the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J* 2011; 58: 711-721.
7. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, et al. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe. *J Hypertens* 2016; 34: 2253-2257.
8. Doumas M, Athyros V, Papademetriou V. Screening for primary aldosteronism: whom and how? *J Clin Hypertens* 2015; 17: 547-548.
9. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371:1921-1926.
10. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161-165.
11. Sang X, Jiang Y, Wang W, et al. Prevalence of and risk factors for primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China. *J Hypertens* 2013; 31: 1465-1471.
12. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227-1235.
13. Patel SM, Lingam RK, Beaconsfield TI, et al. Role of radiology in the management of primary aldosteronism. *Radiographics* 2007; 27: 1145-1157.
14. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925-930.
15. Clark D, Ahmed MI, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosterone: an update. *Can J Cardiol* 2012; 28: 318-325.
16. Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of aldosterone antagonists for treatment of uncontrolled resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2016; PMID: 27609503.
17. Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status and future directions. *Circulation* 2014; 129: 1440-1451.
18. Doumas M, Faselis C, Tsioufis C, Papademetriou V. Carotid baroreceptor activation for the treatment of resistant hypertension and heart failure. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 238-246.
19. Papademetriou V, Tsioufis C, Doumas M. Renal denervation and Symplicity HTN-3: “Dubium sapientiae initium” (doubt is the beginning of wisdom). *Circ Res* 2014; 115: 211-214.
20. Doumas M, Faselis C, Kokkinos P, et al. Carotid baroreceptor stimulation: a promising approach for the management of resistant hypertension and heart failure. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 30-37.