



Εκσεσημασμένη υποκαλιαίμια και υπέρταση σε νέα ασθενή: Μια τυπική περίπτωση συνδρόμου Conn

Π. Ανυφαντή
Κ. Μαστρογιάννης
Α. Λαζαρίδης
Α. Τριανταφύλλου

Β. Νικολαΐδου
Ε. Γκαλιαγκούση
Σ. Δούμα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο παρόν άρθρο περιγράφεται η περίπτωση μιας νέας ασθενούς 34 ετών με σοβαρή υπέρταση και αυτόματη εκσεσημασμένη υποκαλιαίμια, θέτοντας την υπόνοια του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Μετά την αρχική εξέταση διαλογής που αποκάλυψε πολύ υψηλό λόγο αλδοστερόνης ορού προς δραστικότητα ρενίνης πλάσματος, διενεργήθηκαν δοκιμασίες επιβεβαίωσης (φόρτιση με νάτριο ενδοφλεβίως και χορήγηση φλοϋδροκορτιζόνης), οι οποίες έθεσαν τη διάγνωση του συνδρόμου. Η απεικόνιση με αξονική τομογραφία ήταν συμβατή με αδένωμα δεξιού επινεφριδίου και προτάθηκε χειρουργική αντιμετώπιση, η οποία ωστόσο δεν ήταν επιθυμητή από την ασθενή. Έγινε έναρξη σπειρονολακτόνης σε μεγάλες δόσεις με σταδιακή τιτλοποίηση προς τα κάτω, με κριτήριο τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και καλίου και καλή ρύθμιση της ασθενούς. Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός είναι η συχνότερη ενδοκρινική και δυνητικά ιάσιμη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης. Δεδομένης της συχνότητας της νόσου, απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση για την έγκαιρη ταυτοποίηση του συνδρόμου ιδιαίτερα στις μη τυπικές μορφές. Ασθενείς με υποψία πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού ή με θετική εξέταση διαλογής θα πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στη διάγνωση και αντιμετώπιση τέτοιων περιπτώσεων.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Υποκαλιαίμια, αρτηριακή υπέρταση, όζος επινεφριδίου, πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα ασθενής, 34 ετών, επισκέφθηκε το τακτικό εξωτερικό ιατρείο υπέρτασης της κλινικής μας αιτιώμενη απορρυθμισμό της αρτηριακής πίεσης από διμήνου με συνοδά επεισόδια υπερτασικής αιχμής με κεφαλαλγία. Προηγήθηκε επίσκεψη σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών νοσοκομείου λόγω υπερτασικής αιχμής και κεφαλαλγίας, όπου αντιμετωπίστηκε συμπτωματικά και με παραπομπή σε τακτικό εξωτερικό ιατρείο για περαιτέρω έλεγχο και αντιμετώπιση. Από το ατομικό της αναμνηστικό η

ασθενής ανέφερε διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης προ έτους, υπό αμιλοδιπίνη και τρεις κησείς χωρίς συμβάματα.

Κατά την πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο η ασθενής παρουσίαζε αρτηριακή πίεση 150/100 mmHg χωρίς διαφορά στα δύο άνω άκρα και 68 παλμούς ανά λεπτό, με αρνητική τη δοκιμασία ορθοστατικής υπότασης. Από την κλινική εξέταση ήταν ακουστό συστολικό φύσημα στη θέση ακρόασης της μιτροειδούς βαλβίδας, χωρίς λοιπά παθολογικά ευρήματα. Η ασθενής παραπέμφθηκε για εργαστηριακό

Γ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτα Ανυφαντή, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Παπαγεωργίου, Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέας Ευκαρπίας 56429, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 210 7763117 • Fax: +30 2310 991 534 • E-mail: panyfan@hotmail.com

έλεγχο τον οποία προσκόμισε την επόμενη ημέρα λόγω διαπίστωσης εκσεσημασμένης υποκαλιαιμίας (κάλιο ορού 2,21 mmol/L). Στο ηλεκτροκαρδιογράφημά της κατεγράφη φλεβοκομβικός ρυθμός με παρουσία επαρμάτων U, ενώ σε προσεκτικότερη λήψη του ιστορικού, η ασθενής ανέφερε αίσθημα κόπωσης από εβδομάδων. Η υποκαλιαιμία επιβεβαιώθηκε σε δεύτερο στιγματότυπο (2,69 mmol/L) και ακολούθησε εισαγωγή της ασθενούς στην κλινική μας για ανάταξη της υποκαλιαιμίας και περαιτέρω έλεγχο.

Μετά την εισαγωγή της ασθενούς ζητήθηκε συλλογή ούρων 24ώρου προς εκτίμηση της ημερήσιας αποβολής καλίου στα ούρα και χορηγήθηκε ενδοφλεβίως κάλιο. Παρά τη σοβαρή υποκαλιαιμία, ο έλεγχος των ούρων 24ώρου ανέδειξε σημαντική απέκκριση καλίου (135,6 mmol/24ωρο) χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα. Από τον λοιπό εργαστηριακό έλεγχο (αιματολογικό, βιοχημικό) δεν προέκυψαν παθολογικές τιμές. Τοποθετήθηκε μηχανήμα 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης με μέση τιμή αρτηριακής πίεσης 24ώρου 148/102 mmHg. Προγραμματίστηκε η διενέργεια υπερηχογραφήματος καρδιάς, από το οποίο διαφάνηκε μικρού βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας με καλές διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων, χωρίς σημεία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ή διαστολικού τύπου δυσλειτουργίας. Τα αποτελέσματα των αερίων αρτηριακού αίματος ήταν συμβατά με χρόνια μεταβολική αλκάλωση.

Από τον συνδυασμό υπέρτασης 2^{ου} σταδίου με το νεαρό της ηλικίας και τη σοβαρή υποκαλιαιμία, τέθηκε η υπόνοια δευτεροπαθούς υπέρτασης και συγκεκριμένα πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Η μέτρηση αλδοστερόνης ορού και δραστικότητας ρενίνης πλάσματος έγιναν μετά από δίωρη κατάκλιση και αφού προηγουμένως είχαν αποκατασταθεί επαρκώς τα επίπεδα καλίου. Προηγήθηκε αντικατάσταση της αμιλοδιπίνης με τεραζοσίνη, ενώ δόθηκαν οδηγίες για δίαιτα ελεύθερη σε αλάτι. Από τα αποτελέσματα της αιμοληψίας προέκυψε υψηλή αλδοστερόνη (24,5 ng/ml, φ.τ. 0,75-15,0) με συγχρόνως κατεσταλμένη ρενίνη (0,2 ng/ml/h, φ.τ. 0,5-1,9), που αντιστοιχούσε σε λόγο αλδοστερόνης/δραστικότητα ρενίνης 122,5. Για τη βιοχημική διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού διενεργήθηκαν οι δοκιμασίες φόρτισης με νάτριο και φλοϋδροκορτιζόνη με στενή παρακολούθηση του καλίου, με αμφότερες να παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία κοιλίας. Όζος διαστάσεων 2,2x1,2 εκ. σε επαφή με το έσω σκέλος του δεξιού επινεφριδίου, με πυκνότητες και πρότυπο εμπλουτισμού συμβατά με αδένωμα.

(αλδοστερόνη 18,5 ng/dl μετά από ενδοφλέβια φόρτιση με 2 λίτρα NaCl 0,9% σε τέσσερις ώρες και 26 ng/dl μετά από του στόματος χορήγηση 0,1 mg φλοϋδροκορτιζόνης 1x4 για τέσσερις ημέρες).

Ακολούθως διενεργήθηκε απεικόνιση των επινεφριδίων με αξονική τομογραφία από την οποία ανεδείχθη όζος διαστάσεων 2,2x1,2 εκ. σε επαφή με το έσω σκέλος του δεξιού επινεφριδίου με απεικονιστικούς χαρακτήρες αδενώματος (Εικόνα 1). Η ασθενής ενημερώθηκε για τη δυνατότητα χειρουργικής αφαίρεσης του όζου, ωστόσο αρνήθηκε τη χειρουργική αντιμετώπιση. Με το δεδομένο της βέβαιης άρνησης της ασθενούς για χειρουργική αντιμετώπιση δεν προχωρήσαμε σε περαιτέρω καθετηριασμό επινεφριδικών φλεβών. Έγινε έναρξη αποκλειστή του υποδοχέα της αλδοστερόνης σε υψηλές δόσεις (σπειρονολακτόνη 200 mg ημερησίως) με τακτικό έλεγχο των τιμών του καλίου και της νεφρικής λειτουργίας. Στον επανέλεγχο μετά από έναν μήνα έγινε τιλοποίηση της δόσης προς τα κάτω (100 mg ημερησίως), με κριτήριο τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και καλίου, τα οποία είχαν ομαλοποιηθεί. Ακολούθησε περαιτέρω μείωση της δόσης στα 50 mg ημερησίως, στα οποία η ασθενής παρέμεινε με βάση τα καλά επίπεδα καλίου (4,3 mmol/L) και της αρτηριακής πίεσης (129/84 mmHg), τα οποία επιβεβαιώθηκαν και με 24ωρη καταγραφή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός ή σύνδρομο Conn που περιγράφηκε πρώτη φορά το 1955 από τον Αμερικανό καθηγητή του Πανεπιστημίου του Michigan Jerome W. Conn, διαγνώστηκε σε μία 34χρονη ασθενή με υπέρταση, εκσεσημασμένη υποκαλιαιμία και καλιουρία, αυξημένες τιμές αλδοστερόνης στα ούρα και παρουσία αδενώματος δεξιού επινεφριδίου, η χειρουργική αφαίρεση του οποίου οδήγησε σε πλήρη αποδρομή της σημειολογίας¹. Ενώ αρχικά ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός αποδιδόταν κυρίως στην παρουσία αδενώματος, είναι πλέον γνωστό ότι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε υπερπλασία (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) παρά σε αδένωμα, ενώ πολύ σπανιότερα μπορεί να οφείλεται σε καρκίνωμα ή οικογενείς μορφές. Αποτελεί το συνηθέστερο ενδοκρινικό αίτιο δευτεροπαθούς υπέρτασης με συχνότητα που ποικίλλει στις διάφορες μελέτες². Ο επιπολασμός του υπολογίζεται σε ποσοστό 5%-10% των υπερτασικών ασθενών^{3,4}, αλλά αυξάνει σε διάφορες υποκατηγορίες όπως χαρακτηριστικά στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση όπου παρατηρείται σε ποσοστό 11,3%⁵. Η ευρεία διακύμανση της συχνότητας που έχει κατά καιρούς καταγραφεί σε υπερτασικούς ασθενείς (3% έως 30%) αναδεικνύει τις μεγάλες διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη πληθυσμών αλλά και των ερευνητικών κέντρων από τα οποία προέρχονται οι μελέτες, καθώς τα κέντρα με υψηλή εξειδίκευση τείνουν να διαγιγνώσκουν ευκολότερα την πάθησή⁴.

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός αποτελεί μια δυναμικά ιάσιμη περίπτωση δευτεροπαθούς αρτηριακής υπέρτασης και σε αυτό έγκειται η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης, ιδιαίτερα μάλιστα καθώς η παρουσία του συνδρόμου συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή⁶. Έχει επίσης συσχετιστεί με υποκλινικές βλάβες στα όργανα-στόχους (υπερτροφία αριστερής κοιλίας, μικρολευκωματινουρία, αορτική σκλήρυνση), επηρεασμένη νεφρική λειτουργία αλλά και με την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη^{3,7}. Για τους λόγους αυτούς οι ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου θα πρέπει να υποβάλλονται σε αρχικό έλεγχο διαλογής και σε περαιτέρω διαγνωστική προσπέλαση σε περιπτώσεις που έχουν ένδειξη.

Παρ' όλο που η ασθενής μας ήταν μία τυπική περίπτωση συνδρόμου Conn, υποκαλιαιμία συναντάται σε λιγότερους από τους μισούς ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό⁵. Συνεπώς απαιτείται επαγρύπνηση των ιατρών για την έγκαιρη ταυτοποίηση των χαρακτηριστικών εκείνων που εγείρουν την υπόνοια πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Οι ασθενείς που οφείλουμε να διερευνήσουμε για την παρουσία του συνδρόμου είναι αυτοί με ανθεκτική υπέρταση, με υπέρταση και υποκαλιαιμία (αυτόματη είτε επαγόμενη από διουρητικά), οι ασθενείς με σοβαρή υπέρταση σταδίου 2 και 3 και οι ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή υπέρταση ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε μικρή ηλικία (<40 ετών)^{8,9}. Επιπλέον, σε διαγνωστικό έλεγχο θα πρέπει να υποβληθούν οι συγγενείς 1^{ου} βαθμού υπερτασικών ατόμων με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, καθώς και οι υπερτασικοί ασθενείς με τυχαία ανεύρεση όγκου επινεφριδίου (τυχαίωμα). Παρ' όλα αυτά, όπως έχει φανεί σε πρόσφατη σειρά 269 ασθενών με τυχαίωμα επινεφριδίου, πρωτοπαθής αλδοστερονισμός διαγνώστηκε σε μόλις 3,35 % αυτών, ενώ σε όλους αυτούς τους ασθενείς συνυπήρχαν ενδείξεις που καθύψυναν τη διαγνωστική προσπέλαση προς αυτή την περίπτωση¹⁰.

Η εξέταση διαλογής για τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού βασίζεται στη μέτρηση της αλδοστερόνης ορού και της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος και τον υπολογισμό του λόγου αλδοστερόνης προς ρενίνη (aldosterone to renin ratio, ARR), με τιμές του ARR >30 να θεωρούνται θετικές. Απαραίτητη προϋπόθεση για την αποδοχή της θετικότητας της αρχικής εξέτασης διαλογής θεωρείται όχι μόνο η ανεύρεση υψηλών τιμών αλδοστερόνης αλλά και οι χαμηλές τιμές των επιπέδων της δραστηριότητας της ρενίνης. Επιπλέον η αξιόπιστη ερμηνεία του λόγου προϋποθέτει δειγματοληψία μετά από επαρκή καταστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η οποία επιτυγχάνεται μετά από δίωρη κατάκλιση, διόρθωση της υποκαλιαιμίας, εάν υφίσταται, και δίαιτα ελεύθερη σε αλάτι. Επιπλέον, προϋποθέτει κατάλληλη τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής εάν ο ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με αναστολείς του άξονα, β-αποκλειστές ή διουρητικά (θειαζιδικά, της αγκύλης ή ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων), με διακοπή αυτών για τουλάχιστον 2 εβδομάδες (4-6 εβδομάδες στην περίπτωση των διουρητικών) και αντικατάσταση από α-αδρενεργι-

κούς αποκλειστές, ενώ οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου θεωρείται ότι ασκούν τη μικρότερη επίδραση στην παρασπειραματική συσκευή¹¹.

Τη θετική δοκιμασία διαλογής ακολουθούν οι δοκιμασίες επιβεβαίωσης, που είναι: α) η δοκιμασία φόρτισης με νάτριο ενδοφλεβίως, β) η δοκιμασία χορήγησης από του στόματος φλοϋδροκορτιζόνης, γ) η δοκιμασία φόρτισης με νάτριο από του στόματος και δ) η δοκιμασία καπτροπρίλης¹¹⁻¹³. Για την ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων ισχύουν οι προϋποθέσεις που προαναφέρθηκαν κατά τη μέτρηση του ARR. Σε αυτές βασίζεται η διάγνωση της νόσου, η οποία είναι βιοχημική και συνίσταται στη μη καταστολή της έκκρισης της αλδοστερόνης που επιβεβαιώνει την αυτόνομη παραγωγή από τα επινεφρίδια. Οι δύο πρώτες είναι οι πιο αξιόπιστες μέθοδοι και χρησιμοποιούνται από τα περισσότερα κέντρα. Στη δοκιμασία φόρτισης με χλωριούχο νάτριο ενδοφλεβίως, χορηγούνται στον ασθενή δύο λίτρα φυσιολογικού ορού NaCl 0,9% σε τέσσερις ώρες και ακολούθως γίνεται μέτρηση της τιμής της αλδοστερόνης. Τιμές μεγαλύτερες από 5 ng/dl θέτουν τη διάγνωση. Στη δοκιμασία φλοϋδροκορτιζόνης, χορηγείται στον ασθενή 0,1 mg φλοϋδροκορτιζόνης τέσσερις φορές ημερησίως για τέσσερις ημέρες και ακολουθεί προσδιορισμός της αλδοστερόνης στον ορό, με τιμές > 6 ng/dl να θεωρούνται διαγνωστικές. Προσοχή απαιτείται κατά τη διενέργεια αυτών των εξετάσεων στα επίπεδα καλίου, καθώς συχνά επάγεται σοβαρή υποκαλιαιμία και απαιτείται η συγχορήγηση συμπληρωμάτων καλίου. Η εκδήλωση υποκαλιαιμίας είναι πιο συχνή με τη δοκιμασία φλοϋδροκορτιζόνης, λόγος για τον οποίο μπορεί να διενεργείται ενδονοσοκομειακά από πολλά κέντρα. Εξαιρέση στον παραπάνω κανόνα, με δυνατότητα παράκαμψης των βιοχημικών δοκιμασιών επιβεβαίωσης, αποτελούν νέοι ασθενείς με έκδηλο φαινότυπο συνδρόμου Conn, δηλαδή αυτόματη υποκαλιαιμία, σαφώς υψηλή αλδοστερόνη >20 ng/dl και κατεσταλμένη ρενίνη σε μη ανιχνεύσιμα όρια^{11,13}.

Ασθενείς με νέα διάγνωση πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού θα πρέπει να υποβληθούν σε απεικονιστικό έλεγχο για τον καθορισμό του υποτύπου της νόσου και κυρίως για τον αποκλεισμό μεγάλων όγκων (>4 εκ.), οι οποίοι αποτελούν από μόνοι τους ένδειξη για χειρουργική αφαίρεση, ή καρκινώματος. Ο έλεγχος αυτός διενεργείται με αξονική τομογραφία επινεφριδίων, η οποία μπορεί να καταδείξει υπερπλασία των επινεφριδίων (αμφοτε-

ρόπλευρη ή ετερόπλευρη), αδένωμα, ή ακόμα και φυσιολογική απεικόνιση. Η μαγνητική τομογραφία δεν υπερτερεί της αξονικής ενώ συνοδεύεται και από υψηλότερο κόστος¹⁴. Αξίζει να τονιστεί ότι η ανεύρεση όζου απεικονιστικά σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό δεν συνεπάγεται αυτόνομη έκκριση του όζου, καθώς ενδέχεται να είναι μη λειτουργικός ή να αποτελεί τον προεξάρχοντα και άρα απεικονιστικά εμφανή όζο μιας πολυοζώδους υπερπλασίας. Η διάκριση της λειτουργικότητας ή μη ενός απεικονισθέντα όζου είναι σημαντική, καθώς μπορεί να κατευθύνει τον ασθενή προς χειρουργική εξαιρέση στις περιπτώσεις αυτόνομης έκκρισης του αδενώματος. Παλαιότερα η αξιολόγηση της λειτουργικότητας των όζων περιελάμβανε τη διενέργεια σπινθηρογραφήματος με ιωδοχοληστερόλη. Ωστόσο, η εξέταση αδυνατούσε να διακρίνει με σαφήνεια τους όζους <2 εκ., που αφορούν στην πλειοψηφία των ασθενών, και το ραδιοφάρμακο πλέον δεν είναι διαθέσιμο στις περισσότερες χώρες. Τελευταία, εξετάζεται η κλινική χρησιμότητα ραδιοφαρμάκων που συνδέονται πιο επιλεκτικά με τις στεροειδικές ορμόνες, όπως η μετομιδάτη¹². Ο χρυσός κανόνας για τη διάκριση της αυτόνομης έκκρισης αδενώματος από έναν λειτουργικά ανενεργή όζο παραμένει ο εκλεκτικός καθετηριασμός των επινεφριδικών φλεβών και προσδιορισμός της αλδοστερόνης, με σκοπό την ανάδειξη ετερόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης νόσου, αντίστοιχα^{11,14}. Ο επεμβατικός χαρακτήρας της εξέτασης και κυρίως η ανάγκη διενέργειας από έμπειρο επεμβατικό ακτινολόγο συγκαταλέγονται στους περιορισμούς της μεθόδου, που την καθιστά δυνατή μόνο σε ολιγάριθμα εξειδικευμένα κέντρα. Εξαιρέση στον παραπάνω κανόνα, με δυνατότητα παράκαμψης του καθετηριασμού επινεφριδικών φλεβών, αποτελούν νέοι ασθενείς <35 ετών με έκδηλο φαινότυπο συνδρόμου Conn, δηλαδή αυτόματη υποκαλιαιμία, σαφέστατα υψηλή αλδοστερόνη >30 ng/dl και εμφανές ετερόπλευρο αδένωμα στην αξονική τομογραφία επινεφριδίων^{11,15}. Στην περίπτωση μας παρακάμφθηκε ο εκλεκτικός καθετηριασμός των επινεφριδικών φλεβών καθώς η ασθενής ενέπιπτε σε αυτή την κατηγορία και πρωτίστως αρνήθηκε την πιθανότητα χειρουργικής αφαίρεσης του αδενώματος.

Στους ασθενείς που ανευρίσκεται ετερόπλευρο λειτουργικό αδένωμα, ετερόπλευρη υπερπλασία ή, πολύ σπανιότερα, καρκίνωμα δύναται να διενε-

γηθεί χειρουργική αφαίρεση του πάσχοντος επινεφριδίου με την προϋπόθεση ότι το χειρουργείο είναι εφικτό αλλά και επιθυμητό από τον ασθενή. Με βάση τα παραπάνω, προτεινόμενη αντιμετώπιση στην περίπτωση της ασθενούς μας ήταν η χειρουργική, ιδιαίτερα λαμβάνοντας υπόψη επιπρόσθετα την πιθανότητα μελλοντικής τεκνοποίησης και τις περιγεννητικές επιπλοκές που συνοδεύουν τις κυήσεις ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό¹⁶. Ωστόσο η ασθενής ήταν απρόθυμη να χειρουργηθεί. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χειρουργική αντιμετώπιση δεν συνεπάγεται απαραίτητα ίαση της υπέρτασης, καθώς λιγότεροι από τους μισούς θα διακόψουν πλήρως την αντιυπερτασική τους αγωγή, ενώ στους υπόλοιπους θα συνεχιστεί η χορήγηση αντιυπερτασικών, παρότι ο αριθμός των δι-σκίων μπορεί να ελαττωθεί⁴. Πιθανολογείται ότι η μακροχρόνια έκθεση των ασθενών σε υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης έχει προκαλέσει μη αντιστρεπτές αγγειακές αλλοιώσεις (remodeling) που συνεχίζουν να τροφοδοτούν τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, ή ότι ο όζος που αφαιρέθηκε ήταν στην πραγματικότητα ο προεξάρχων όζος επινεφριδικής υπερπλασίας. Πράγματι, η περίσσεια αλδοστερόνης έχει δυσμενείς επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα προάγοντας την εμφάνιση μικρο- και μακροαγγειοπάθειας ήδη από τα πολύ πρώιμα στάδια υπέρτασης¹⁷. Στις περιπτώσεις μακροχρόνιας κυρίως έκθεσης σε υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης, η ελάττωση στην αρτηριακή πίεση μπορεί να παρατηρηθεί εντός εξαμήνου ή και, σπάνια, ακόμη πιο αργά^{5,11}.

Οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη υπερπλασία επινεφριδίων ή ασθενείς στους οποίους έχει προταθεί το χειρουργείο αλλά αρνήθηκαν, αντιμετωπίζονται συντηρητικά με ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών υποδοχέων¹¹. Συνήθης αντιμετώπιση είναι η έναρξη αγωγής με υψηλές δόσεις και εν συνεχεία σταδιακή τιτλοποίηση της δοσολογίας προς τα κάτω έως ότου βρεθεί η χαμηλότερη δυνατή δόση με την οποία ο ασθενής έχει επαρκή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε συνδυασμό με διατήρηση ικανοποιητικών τιμών καλίου στον ορό⁴. Υπάρχουν δύο διαθέσιμες δραστικές ουσίες με δράση ανταγωνιστή αλατοκορτικοειδών υποδοχέων, η σπειρονολακτόνη και η επλερενόνη. Η πρώτη φαίνεται να υπερτερεί, καθώς είναι μόριο με ισχυρότερη δράση, επιτυγχάνοντας έτσι καλύτερη ρύθμιση του ασθενούς με μικρότερο κόστος. Η επλερενόνη,

ασθενέστερο μόριο και συνεπώς λιγότερο αποτελεσματικό, αποτελεί επιλογή σπάνια σε ασθενείς που εμφανίζουν κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της σπειρονολακτόνης^{13,18}. Οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων αποκαθιστούν ή βελτιώνουν σημαντικά τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και καλίου σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Επιπλέον, με τις πλειοτροπικές δράσεις τους στο καρδιαγγειακό σύστημα, αντιστρέφουν υποκλινικές βλάβες στα όργανα-στόχους όπως την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τη μικρολευκωματινουρία και το πάχος έχω-μέσου χιτώνων καρωτίδων, αν και ο υπολειμματικός κίνδυνος για κολπική μαρμαρυγή φαίνεται να επιμένει¹⁹.

Συμπερασματικά, η περίπτωση της ασθενούς μας αποτελεί μία τυπική περιγραφή συνδρόμου Conn με εκδήλωση σοβαρής υπέρτασης σε νεαρή ηλικία και αυτόματη εμφάνιση εκσεσημασμένης υποκαλιαιμίας. Δεδομένης της συχνότητας του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού στον υπερτασικό πληθυσμό, απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση για την έγκαιρη ταυτοποίηση των χαρακτηριστικών εκείνων που εγείρουν την υπόνοια της πάθησης, καθώς δεν εκδηλώνεται πάντα με την τυπική κλινική εικόνα. Η εξέταση διαλογής περιλαμβάνει τη μέτρηση του λόγου αλδοστερόνης ορού προς δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και θα πρέπει να διενεργείται υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις για να είναι αξιόπιστη. Η διάγνωση της νόσου είναι βιοχημική και στηρίζεται στις δοκιμασίες επιβεβαίωσης, με πιο διαδεδομένες τη δοκιμασία φόρτισης με νάτριο και τη δοκιμασία χορήγησης φλουόδροκορτιζόνης. Ο αρχικός απεικονιστικός έλεγχος περιλαμβάνει αξονική ή μαγνητική τομογραφία επινεφριδίων, η οποία όμως δεν υπερέχει της πρώτης. Παρά τον επεμβατικό της χαρακτήρα, η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για τη διάκριση των μορφών παραμένει ο εκλεκτικός καθετηριασμός των επινεφριδικών φλεβών. Η προτεινόμενη μέθοδος αντιμετώπισης είναι χειρουργική αφαίρεση σε περιπτώσεις ετερόπλευρου λειτουργικού αδενώματος ή ετερόπλευρης υπερπλασίας και συντηρητική με αποκλειστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης υπερπλασίας ή επί απροθυμίας του ασθενούς να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, όπως στη δική μας περίπτωση. Σε περιπτώσεις με κλινική υποψία πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού ή επί θετικής δοκιμασίας διαλογής, προτείνεται η παραπομπή των ασθενών σε ει-

δικά κέντρα με εμπειρία στη διάγνωση και αντιμετώπιση τέτοιων καταστάσεων.

SUMMARY

Anyfanti P, Mastrogiannis K, Lazaridis A, Triantafyllou A, Nikolaidou B, Gkaliagkousi E, Douma S

Pronounced hypokalemia and hypertension in a young patient: A typical presentation of Conn's syndrome

Arterial Hypertension 2020; 29: 74-79.

The present report describes a case of a young, 34-year-old patient with severe hypertension and spontaneous pronounced hypokalemia, raising suspicion of primary aldosteronism. Following the initial screening test that revealed significantly increased aldosterone-to-renin ratio, confirmatory testing (intravenous saline loading and fludrocortisone test) established the diagnosis. Adrenal imaging with computerized tomography was compatible with adenoma of the right adrenal gland. Surgical excision was recommended but the patient was unwilling to proceed. High-dose spironolactone was initiated with gradual down-titration, based on the levels of blood pressure and potassium and the patient was well-controlled. Primary aldosteronism represents the most common, potentially curable endocrine cause of secondary hypertension. Considering the prevalence of the disease, increased awareness is warranted to identify the syndrome in time, especially in the non-typical cases. Patients with high clinical suspicion of primary aldosteronism or with positive screening tests should be referred to specialized centers with experience in the diagnosis and treatment of such cases.

Key-words: Hypokalemia, hypertension, adrenal nodule, primary aldosteronism.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Conn JW. Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 661-664.
2. Πετίδης Κ, Δούμα Σ. Πρωτοπαθής άλδοστερονισμός: Πρακτική προσέγγιση. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2017; 26: 19-25.
3. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1811-1820.
4. Doumas M, Douma S. *Primary Aldosteronism: A Field on the Move*. In: C. Tsioufi s et al. (eds.), *Interventional Therapies for Secondary and Essential Hypertension*. Springer International Publishing Switzerland 2016.
5. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921-1926.
6. Hundemer G. Primary Aldosteronism Cardiovascular Outcomes Pre- and Post-treatment. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 93.
7. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev* 2018; 39: 1057-1088.
8. Doumas M, Athyros V, Papademetriou V. Screening for Primary Aldosteronism: Whom and How? *J Clin Hypertens* 2015; 17: 547-548.
9. Stavropoulos K, Imprialos KP, Doumas M. Bypass of confirmatory tests for case detection of primary aldosteronism in leaner patients? *J Clin Hypertens* 2017; 19: 798-800.
10. Stavropoulos K, Imprialos KP, Katsiki N, et al. Primary aldosteronism in patients with adrenal incidentaloma: Is screening appropriate for everyone? *J Clin Hypertens* 2018; 20: 942-948.
11. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1889-1916.
12. Wolley MJ, Stowasser M. New Advances in the Diagnostic Workup of Primary Aldosteronism. *J Endocr Soc* 2017; 1: 149-161.
13. Williams TA, Reincke M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol* 2018; 179: R19-R29.
14. Lenders JWM, Eisenhofer G, Reincke M. Subtyping of Patients with Primary Aldosteronism: An Update. *Horm Metab Res* 2017; 49: 922-928.
15. Williams TA, Burrello J, Sechi LA, et al. Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism. *Hypertension* 2018; 72: 641-649.
16. Morton A. Primary aldosteronism and pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2015; 5: 259-262.
17. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Triantafyllou A, et al. Aldosterone as a mediator of microvascular and macrovascular damage in a population of normotensive to early-stage hypertensive individuals. *J Am Soc Hypertens* 2018; 12: 50-57.
18. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Eplerenone Versus Spironolactone in Resistant Hypertension: an Efficacy and/or Cost or Just a Men's Issue? *Curr Hypertens Rep* 2019; 21(3).
19. Stavropoulos K, Papadopoulos C, Koutsampasopoulos K, Lales G, Mitas C, Doumas M. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Primary Aldosteronism. *Curr Pharm Des* 2018; 24: 5508-5516.