



* Δοκιμασίες επιβεβαίωσης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε ασθενείς με κλινική υποψία της νόσου

Κ. Σταυρόπουλος
Κ. Ιμπριάδος
Γ. Λαλής
Χ. Μήτας

Γ. Κερπινιώτης
Σ. Μπουλούκου
Α. Μανάφης
Μ. Δούμας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός αποτελεί τη συχνότερη μορφή δευτεροπαθούς υπέρτασης. Η αυτόνομη έκκριση της αλδοστερόνης προκαλεί αρτηριακή υπέρταση και υποκαλιαιμία, ενώ οι ασθενείς με αλδοστερονισμό εμφανίζουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και επιπρόσθετη βλάβη στα όργανα-στόχους, σε σύγκριση με άτομα που πάσχουν από ιδιοπαθή υπέρταση με παρόμοια επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Η διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού είναι βιοχημική και βασίζεται στην εξής διαγνωστική αλληλουχία ενεργειών: α) αρχικός έλεγχος, β) επιβεβαίωση, και γ) εντοπισμός της νόσου. Ο αρχικός έλεγχος γίνεται με τον προσδιορισμό του λόγου αλδοστερόνης πλάσματος προς δραστικότητα ρενίνης πλάσματος. Τιμές του λόγου μεγαλύτερες από 30, σε συνδυασμό με επίπεδα αλδοστερόνης υψηλότερα από 15 ng/dl, είναι ενδεικτικές της νόσου και απαιτούν περαιτέρω επιβεβαίωση με μια δοκιμασία η οποία θα ανιχνεύσει την αυτόνομη έκκριση της αλδοστερόνης. Στη διάθεση του εξεταστή υπάρχουν 4 δοκιμασίες επιβεβαίωσης: α) δοκιμασία φλουδροκορτιζόνης, β) ενδοφλέβια φόρτιση με φυσιολογικό ορό, γ) από του στόματος φόρτιση με νάτριο, δ) δοκιμασία καπτοπρίλης. Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των δοκιμασιών επιβεβαίωσης για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και η κριτική παρουσίαση των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων της καθεμίας ξεχωριστά.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, δευτεροπαθής υπέρταση, αρτηριακή υπέρταση, δοκιμασίες επιβεβαίωσης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός αποτελεί τη συχνότερη μορφή δευτεροπαθούς υπέρτασης¹. Αυτό το κλινικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αυτόνομη έκκριση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια. Τα αυξημένα επίπεδα της αλδοστερόνης ασκούν την επίδρασή τους στο άπω και αθροιστικό σωληνάριο των νεφρικών σπειραμάτων με αποτέλεσμα την επαναρρόφιση ύδατος και νατρίου και την απέκκριση καλίου και υδρογονοκατιόντων. Αποτέλεσμα της επίδρασης αυτής είναι η εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, υποκαλιαιμίας και μεταβολικής αλκάλωσης. Επιπρόσθετα, έχει τεκμηριωθεί ότι οι

ασθενείς που πάσχουν από πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφανίζουν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και επιπρόσθετη βλάβη των οργάνων-στόχων συγκριτικά με τους ασθενείς που πάσχουν από ιδιοπαθή υπέρταση και έχουν ανάλογα επίπεδα αρτηριακής πίεσης².

Σύμφωνα με τις πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Ενδοκρινολογικής Εταιρείας³, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός προσβάλλει το 6,1% των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση. Μάλιστα, το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε συγκεκριμένες ομάδες υπέρτασικών ατόμων. Έχει υπολογισθεί ότι σε ασθενείς με σταδίου

* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Κωνσταντίνος Β. Σταυρόπουλος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Φιλίππου 58, Θεσσαλονίκη 56533 • Τηλ.: 6949 443416 • Email: konvstavropoulos@hotmail.com

3 ή ανθεκτική υπέρταση ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται στο 12% και 11,5%^{4,5}, αντίστοιχα. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει μεγάλη απόκλιση στον επιπολασμό της νόσου μεταξύ των διαφόρων επιδημιολογικών μελετών που έχουν διεξαχθεί⁶. Το γεγονός αυτό αποτυπώθηκε στα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης⁷. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 39 κλινικές μελέτες, οι οποίες εξέτασαν τον επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού μεταξύ ασθενών με αρτηριακή υπέρταση. Ο επιπολασμός του κλινικού συνδρόμου βρέθηκε από 1% έως 29,8% και από 3,2% έως 12,7% για τις μελέτες που διεξήχθησαν σε εξειδικευμένα κέντρα και κέντρα πρωτοβάθμιας φροντίδας, αντίστοιχα.

Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες ασθενείς με: α) σταδίου 2 και 3 αρτηριακή υπέρταση, β) ανθεκτική υπέρταση, γ) υποκαλιαιμία (αυτόματη ή φαρμακογενή), δ) τυχαίωμα επινεφριδίων, ε) σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, και στ) εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης σε ηλικία νεότερη των 40 ετών έχουν υψηλή κλινική υπόνοια για να πάσχουν από τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και πρέπει να διερευνώνται για τη νόσο³. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος της νόσου ακολουθεί την αλληλουχία διερεύνησης των ενδοκρινολογικών παθήσεων: αρχικός έλεγχος (screening), επιβεβαίωση και εντοπισμός της διαταραχής. Ο αρχικός έλεγχος περιλαμβάνει τον προσδιορισμό του λόγου αλδοστερόνης πλάσματος προς δραστικότητα ρενίνης πλάσματος (ARR) ύστερα από πρωινή δειγματοληψία από περιφερική φλέβα, με τον ασθενή σε ύπια θέση για τουλάχιστον δύο ώρες⁸. Η ανεύρεση τιμής ARR μεγαλύτερης του 30 (ή 20 για άλλα εξειδικευμένα κέντρα) σε συνδυασμό με τιμή αλδοστερόνης πλάσματος μεγαλύτερη από 15 ng/dl είναι ενδεικτική αλλά όχι παθογνωμονική της νόσου. Ακολούθως, η τεκμηρίωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού θα επιτευχθεί με τη διενέργεια δοκιμασίας επιβεβαίωσης (δοκιμασία φόρτισης με φυσιολογικό ορό, δοκιμασία φλουδροκορτιζόνης, από του στόματος φόρτιση με νάτριο, δοκιμασία καπτοπρίλης) για την ανάδειξη αυτόνομης έκκρισης αλδοστερόνης. Τέλος, η διαγνωστική αλληλουχία του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού ολοκληρώνεται με τον εντοπισμό της βλάβης. Οι διαγνωστικές μέθοδοι για τον εντοπισμό της νόσου περιλαμβάνουν τον καθετηριασμό των επινεφριδιακών φλεβών, απεικονιστικές μεθόδους (αξονική και μαγνητική τομογραφία επινεφριδίων) και σπινθηρογράφημα με ιωδο-χοληστερόλη με την πρώτη να

αποτελεί τη μέθοδο εκλογής. Ο εντοπισμός του λειτουργικά αυτόνομου επινεφριδικού ιστού είναι καθοριστικής σημασίας για τη θεραπεία του κλινικού συνδρόμου. Στην περίπτωση ετερόπλευρου αδενώματος προτιμάται η χειρουργική εξαίρεση του προσβεβλημένου επινεφριδίου, ενώ στην αμφοτερόπλευρη υπερπλασία συστήνεται η από του στόματος χορήγηση ανταγωνιστών των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των διάφορων δοκιμασιών επιβεβαίωσης για τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της κάθε δοκιμασίας καθώς και η ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗΣ

Η εισαγωγή του ARR στον διαγνωστικό αλγόριθμο του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού απέδωσε πολλαπλά οφέλη στην αναγνώριση και έγκαιρη αντιμετώπιση της νόσου⁹. Ωστόσο, ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων επιδρά στο ARR με αποτέλεσμα μια πιθανή εσφαλμένη ερμηνεία του αποτελέσματος. Σε μεγάλη κλινική μελέτη ασθενών με ανθεκτική υπέρταση⁵ βρέθηκε ότι εάν η διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού περιοριζόταν στον προσδιορισμό του ARR, θα υπήρχε ψευδώς θετικό αποτέλεσμα στο 50% των ασθενών. Επομένως, η εφαρμογή μιας δοκιμασίας επιβεβαίωσης ύστερα από τον θετικό αρχικό έλεγχο για τη νόσο είναι κεφαλαιώδους σημασίας⁸. Οι δοκιμασίες επιβεβαίωσης αποσκοπούν στο να «ξεσκεπάσουν» την αυτόνομη παραγωγή αλδοστερόνης, μέσω της καταστολής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και με τον τρόπο αυτόν να ταυτοποιήσουν τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Τέσσερις δοκιμασίες επιβεβαίωσης χρησιμοποιούνται σήμερα για τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού (Πίν. 1) και θα αναλυθούν αμέσως παρακάτω.

Πίνακας 1. Οι δοκιμασίες επιβεβαίωσης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού

Δοκιμασία φλουδροκορτιζόνης
Ενδοφλέβια φόρτιση με φυσιολογικό ορό
Από του στόματος φόρτιση με νάτριο
Δοκιμασία καπτοπρίλης

ΦΟΡΤΙΣΗ ΝΑΤΡΙΟΥ ΑΠΟ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Η φόρτιση νατρίου από στόματος είναι μία οικονομική μέθοδος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του αλδοστερονισμού, η οποία χρησιμοποιείται από την ομάδα της κλινικής Mayo καθώς και από άλλα εξειδικευμένα κέντρα. Ο εξεταζόμενος λαμβάνει μία υψηλού νατρίου δίαιτα (300 mmol ημερησίως) για 3 ημέρες. Την 3η ημέρα πραγματοποιείται συλλογή ούρων 24h ώστε να μετρηθούν τα επίπεδα της αλδοστερόνης αλλά και του νατρίου στα ούρα. Τιμές νατρίου ούρων πάνω από 200 mEq επιβεβαιώνουν τη σωστή διεξαγωγή της εξέτασης, και η τιμή της αλδοστερόνης στα ούρα 24h πάνω από 12 μg θα επιβεβαιώσει τελικά τη διάγνωση (μερικά κέντρα χρησιμοποιούν τις τιμές πάνω από 14-17 μg έτσι ώστε να περιορίσουν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα)^{10,11}.

Αρκετοί παράγοντες περιορίζουν την ευρεία εφαρμογή αυτής της δοκιμασίας. Εκτός των δεδομένων δυσκολιών και αμφιβολιών για την ορθή συλλογή των ούρων 24h, ο κυριότερος περιορισμός αφορά τον προσδιορισμό των επιπέδων της αλδοστερόνης⁸. Τα διαθέσιμα αντιδραστήρια συχνά παρουσιάζουν εσφαλμένα αποτελέσματα και συνήθως μετράνε μόνο το κλάσμα του 18-οξο-γλυκουρονιδίου, που αποτελεί ένα τμήμα της αποβαλλόμενης με τα ούρα αλδοστερόνης. Μάλιστα, το κλάσμα αυτό μπορεί να μην απεκκρίνεται από τους νεφρούς σε περίπτωση χρόνιας νεφρικής νόσου, με αποτέλεσμα η δοκιμασία να μην μπορεί να ανιχνεύσει την αποβαλλόμενη αλδοστερόνη στα ούρα 24h. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να γίνεται καθημερινά προσδιορισμός των επιπέδων καλίου του εξεταζόμενου και, εάν κριθεί αναγκαίο, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να συστήνει από του στόματος αναπλήρωση καλίου.

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΦΟΡΤΙΣΗ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΟΡΟ

Η ενδοφλέβια χορήγηση αλατούχου διαλύματος 0,9% είναι η δοκιμασία επιβεβαίωσης πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού με την ευρύτερη εφαρμογή στην Ευρώπη⁸. Συνοπτικά, η δοκιμασία ξεκινά στις 7:00-8:30 το πρωί με τον εξεταζόμενο να παραμένει σε ύπια θέση για τουλάχιστον 1 ώρα. Έπειτα, γίνεται φόρτιση με ενδοφλέβια χορήγηση 2 λίτρων φυσιολογικού ορού σε διάστημα 4 ωρών. Τα επίπεδα της αλδοστερόνης στο πλάσμα υπολογίζονται ύστερα από δειγματοληψία από περιφερική φλέβα πριν και αμέσως μετά τη χορήγηση 2L N/S 0,9%. Επίπεδα αλδοστερόνης πάνω από 5 ng/dl ύστερα

από τη φόρτιση θεωρούνται διαγνωστικά για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, καθώς η έγχυση των αλατούχων διαλυμάτων φυσιολογικά ελαττώνει τα επίπεδα της αλδοστερόνης σε επίπεδα χαμηλότερα από 5 ng/dl.

Πλεονέκτημα της συγκεκριμένης δοκιμασίας είναι ότι πραγματοποιείται κάτω από συνθήκες στενής παρακολούθησης, ενώ σπάνια απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση καλίου λόγω της σύντομης διάρκειάς της⁸. Παρ' όλα αυτά, τα επίπεδα του καλίου ορού είναι καλό να μετρούνται τόσο πριν όσο και μετά τη δοκιμασία ώστε να αποκλειστεί η περίπτωση πρόκλησης υποκαλιαιμίας. Από την άλλη πλευρά, η ταχεία χορήγηση αλατούχου διαλύματος ελλοχεύει κινδύνους. Μεγάλη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή συννοσηρότητες λόγω του αυξημένου κινδύνου καρδιοαναπνευστικών επιπλοκών. Επίσης, η δοκιμασία κρύβει πρακτικές δυσκολίες καθώς ο εξεταζόμενος θα πρέπει να βρίσκεται στο νοσοκομείο για όλο το πρωινό, κατακεκλιμένος για περίπου 6 ώρες (μυοσκελετικά άλγη, ούρηση σε πάπια και άλλα). Ο σημαντικότερος περιορισμός της δοκιμασίας είναι το όριο των 5 ng/dl αλδοστερόνης ορού, καθώς μπορεί οι τιμές κάτω από το όριο αυτό να αποκλείουν με βεβαιότητα τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, ωστόσο τιμές μεταξύ 5 και 10 ng/dl αποτελούν «γκρίζα ζώνη» και κατά την άποψή μας δεν μπορούν να θέσουν τη διάγνωση της νόσου. Σε αυτό το εύρος τιμών θα ήταν προτιμότερο να διενεργηθεί μια δεύτερη δοκιμασία επιβεβαίωσης για την οριστική διάγνωση (προτιμότερη η διενέργεια δοκιμασίας φλυδροκορτιζόνης). Επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος πάνω από 10 ng/dl μπορούν να θέσουν με βεβαιότητα τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού.

Τελευταία, έχουν δοκιμαστεί ορισμένες παραλλαγές της δοκιμασίας ενδοφλέβιας φόρτισης με αλατούχα διαλύματα, οι οποίες προτείνουν τη διενέργεια της εξέτασης με τον εξεταζόμενο σε καθιστή θέση. Η παραλλαγή αυτή είναι απλούστερη, και η διενέργειά της είναι εξαιρετικά πιο πρακτική. Σε μια μικρή κλινική μελέτη 24 ασθενών φάνηκε ότι η ενδοφλέβια φόρτιση με φυσιολογικό ορό με τον ασθενή σε καθιστή θέση υπερτερεί της ίδιας δοκιμασίας όταν διεξάγεται με τον ασθενή σε ύπια θέση στη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού¹². Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά προέρχονται από μια μόνο μικρή κλινική μελέτη, και απαιτείται διενέργεια μεγαλύτερων κλινικών δοκιμών προκει-

μένου να επικυρωθούν και να υιοθετηθούν αυτά τα ευρήματα στην καθημέραν κλινική πράξη.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΦΛΟΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ

Η δοκιμασία φλουδροκορτιζόνης αποτελεί τη δοκιμασία εκλογής για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και χρησιμοποιείται ευρύτατα στην Αυστραλία καθώς και σε αρκετά εξειδικευμένα κέντρα παγκοσμίως. Συνολικά, δισκία φλουδροκορτιζόνης 0,1 mg χορηγούνται ανά 6 ώρες για 4 ημέρες μαζί με από του στόματος αναπλήρωση καλίου και δίαιτα πλούσια σε νάτριο. Μετά την ολοκλήρωση της δοκιμασίας γίνεται αιμοληψία από περιφερική φλέβα στις 10 π.μ. Η διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού επιβεβαιώνεται όταν (α) τα επίπεδα της αλδοστερόνης πλάσματος ξεπερνούν τα 6 ng/dl, (β) η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος είναι μικρότερη από 1 mg/ml/h, και (γ) τα επίπεδα καλίου βρίσκονται σε φυσιολογικά πλαίσια¹³.

Η δοκιμασία φλουδροκορτιζόνης, όπως και η ενδοφλέβια έγχυση αλατούχου διαλύματος, απαιτεί μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική νόσο⁸. Επίσης, είναι ιδιαίτερα χρονοβόρος διαδικασία και μπορεί να απαιτήσει νοσηλεία (πολλά κέντρα συνιστούν τη νοσηλεία, όπως το κέντρο του Brisbane, το οποίο διαθέτει τη μεγαλύτερη εμπειρία). Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να συνυπολογίζεται ο κίνδυνος της πρόκλησης υποκαλιαιμίας από τη χορήγηση της φλουδροκορτιζόνης¹⁴. Με βάση τη δική μας κλινική εμπειρία (περισσότερες από 600 δοκιμασίες) δεν έχει παρατηρηθεί κάποια μείζονα επιπλοκή, και η νοσηλεία επιλέχθηκε για τη μειοψηφία των περιστατικών. Πρόσφατα, ερευνητές πρότειναν μία παραλλαγή της δοκιμασίας φλουδροκορτιζόνης, χορηγώντας δεξαμεθαζόνη την τελευταία ημέρα της δοκιμασίας με σκοπό να μειωθεί η πιθανότητα δευτεροπαθούς (μέσω της αυξημένης έκκρισης ACTH) διέγερσης της έκκρισης αλδοστερόνης, που μπορεί να προκληθεί ως απάντηση σε ενδογενές στρες¹⁵. Ωστόσο, η εγκυρότητα αυτής της μεθόδου αναμένεται να επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερες μελέτες και από περισσότερα κέντρα, πριν εφαρμοστεί ευρύτερα.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΑΠΤΟΠΡΙΛΗΣ

Η δοκιμασία καπτοπρίλης αποτελεί μία παλιά δοκιμασία που παραδοσιακά χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της νεφραγγειακής υπέρτασης και μεταγενέστερα για την επιβεβαίωση του πρωτοπαθούς

αλδοστερονισμού. Η συγκεκριμένη δοκιμασία έτυχε ευρείας υποστήριξης από εξειδικευμένα κέντρα στην Ιταλία και από επιστήμονες σε όλο τον κόσμο μετά τη δημοσίευση της μελέτης PARY¹⁶. Η καπτοπρίλη χορηγείται από το στόμα σε δόση 25-50 mg, με τον ασθενή να βρίσκεται σε καθιστή θέση για τουλάχιστον μία ώρα. Δύο ώρες μετά τη χορήγηση του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης γίνεται μέτρηση των επιπέδων της αλδοστερόνης και της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, ύστερα από αιμοληψία από περιφερική φλέβα. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού γίνεται όταν η αλδοστερόνη πλάσματος είναι πάνω από 8,5 mg/dl (άλλα κέντρα χρησιμοποιούν όρια πάνω από 15 ng/dl), ή ο λόγος αλδοστερόνης προς δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος είναι μεγαλύτερος από 30 (άλλα κέντρα χρησιμοποιούν ως όριο το 50)¹⁷⁻¹⁹. Η δοκιμασία καπτοπρίλης είναι οικονομική, εύκολη στη διεξαγωγή της και ενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική νόσο. Παρ' όλα αυτά, ορισμένες μελέτες θέτουν υπό αμφισβήτηση την ευαισθησία και ειδικότητα της συγκεκριμένης εξέτασης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ασθενών με πτωχή σε νάτριο διατροφή και υπερτασικούς ασθενείς με υψηλό ARR^{20,21}.

Τελευταία, έχει προταθεί και εξετάζεται η χορήγηση βαλσαρτάνης ή λοσαρτάνης εναλλακτικά της καπτοπρίλης για τη διενέργεια της δοκιμασίας. Σε αυτήν την παραλλαγή, η δειγματοληψία γίνεται 2 και 4 ώρες μετά τη λήψη της βαλσαρτάνης, και τιμές του ARR μεγαλύτερες από 35 (ή 40) επιβεβαιώνουν τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό²²⁻²⁴. Ωστόσο, τα δεδομένα για τη διαγνωστική αξία της δοκιμασίας βαλσαρτάνης στην ταυτοποίηση της νόσου είναι περιορισμένα και σε ορισμένες περιπτώσεις αντικρουόμενα. Συνεπώς, η συγκεκριμένη δοκιμασία πρέπει να ελεγχθεί σε μεγάλες σειρές ασθενών προτού βρει εφαρμογή στην καθημέραν κλινική πράξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η δοκιμασία καταστολής με φλουδροκορτιζόνη θεωρείται ως η εξέταση επιλογής για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Δυστυχώς, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία που να συγκρίνουν απευθείας τις διαφορετικές δοκιμασίες επιβεβαίωσης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Μάλιστα, τα δεδομένα αυτά προέρχονται είτε από post-hoc αναλύσεις είτε από μονοκεντρικές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών και μεγάλη ετερογένεια των

εξεταζόμενων πληθυσμών²⁵⁻²⁷. Οι δοκιμασίες φλοουδροκορτιζόνης και ενδοφλέβιας φόρτισης με φυσιολογικό ορό φαίνεται να έχουν το προβάδισμα, και έχουν ευρύτερη εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη παγκοσμίως. Ωστόσο, φαίνεται ότι η επιλογή της δοκιμασίας στην οποία θα υποβληθεί ο εξεταζόμενος βασίζεται στην εμπειρία και εξοικείωση του κάθε εξεταστή καθώς και στην υλικοτεχνική υποστήριξη που παρέχει το κάθε κέντρο. Σε κάθε περίπτωση, πριν από την επιλογή της διαδικασίας επιβεβαίωσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι, η συννοσηρότητα και οι ανάγκες του ασθενή. Είναι χρήσιμη η διενέργεια δεύτερης δοκιμασίας επιβεβαίωσης σε ασθενείς που εμφανίζουν οριακές τιμές αλδοστερόνης, προκειμένου να περιοριστεί η περίπτωση ψευδώς αρνητικού ή θετικού αποτελέσματος διάγνωσης αλδοστερονισμού. Καταληκτικά, λόγω της πολυπλοκότητας στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, της ακρίβειας στη διεξαγωγή των δοκιμασιών και της ανάλυσης των δειγμάτων, καθώς και των κινδύνων και της στενής παρακολούθησης που απαιτούν οι δοκιμασίες, θα ήταν καλό η διαγνωστική διερεύνηση ασθενών με κλινική υπόνοια πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού να διεξάγεται σε εξειδικευμένα κέντρα. Ωστόσο, ο ρόλος του κλινικού γιατρού δεν θα πρέπει να υποβαθμίζεται, καθώς είναι αυτός ο οποίος θα αναγνωρίσει και θα παραπέμψει στα ειδικά κέντρα τα άτομα που πρέπει να διερευνηθούν για τη νόσο.

SUMMARY

Stavropoulos K, Imprialos K, Mitas Ch, Lales G, Kerpiniotis G, Manafis A, Bouloukou S, Doumas M

Confirmatory tests for primary aldosteronism in patients with high clinical suspicion for the disease

Arterial Hypertension 2017; 26: 130-135.

Primary aldosteronism is the most common cause of secondary hypertension. The autonomous secretion of aldosterone results in increased blood pressure levels AND hypokalemia. Patients with primary aldosteronism are at higher cardiovascular risk and present more severe target-organ damage compared to patients with essential hypertension with similar blood pressure levels. Diagnosis of primary aldosteronism is based mainly on laboratory findings and the triad screening-confirmation-localization should be followed in this order in patients with high

suspicion for primary aldosteronism. The screening process includes the determination of plasma aldosterone to plasma renin activity ratio. Values greater than 30 combined with aldosterone levels higher than 15ng/dl, are indicative for the disease and confirmatory tests are needed to verify these findings. Currently, four tests are recommended for the confirmation of primary aldosteronism and include: a) fludrocortisone test, b) intravenous saline load, c) oral sodium load and d) the captopril test. The aim of this review is to present the confirmatory tests of primary aldosteronism and to critically discuss the benefits and limitations of each approach.

Key-words: Primary aldosteronism, secondary hypertension, arterial hypertension, aldosterone, confirmatory test.

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common secondary causes of resistant hypertension and rationale for treatment. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 236239.
2. Savard S, Amar L, Plouin F, et al. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2013; 62: 331-336.
3. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An Endocrine Society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1889-1916.
4. 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.
5. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary aldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921-1926.
6. Bloch MJ, Basile JN. Primary aldosteronism in patients with resistant hypertension may be less prevalent than previously reported: evidence against an epidemic. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 655-657.
7. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2826-2835.
8. Doumas M, Douma S. Primary aldosteronism: a field on the move. In: Tsioufis C et al, eds. *Interventional therapies for secondary and essential hypertension, updates in hypertension and cardiovascular protection*. Switzerland: Springer International Publishing, 2016: 29-55.
9. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045-1060.

10. Yong WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 607-618.
11. Williams JS, Williams GH, Raji A, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 129-131.
12. Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2745-2753.
13. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 2149-2157.
14. Stavropoulos K, Imprialos K, Doulas M. By-pass of confirmatory tests for case detection of primary aldosteronism in leaner subjects? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017; Article in press.
15. Gouli A, Kaltsas G, Tzonou A, et al. High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 1227-1236.
16. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293-2300.
17. Lyons DF, Kem DC, Brown RD, et al. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 892-896.
18. Agharazii M, Douville P, Grose JH, Lebel M. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 2001; 37: 1440-1443.
19. Castro OL, Yu X, Kem DC. Diagnostic value of the post-captopril test in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 39: 935-938.
20. Mulatero P, Bertello C, Garrone C, et al. Captopril test can give misleading results in patients with suspect primary aldosteronism. *Hypertension* 2007; 50: e26-e27.
21. Westerdahl C, Bergenfelz A, Isaksson A, Valdemarsson S. Captopril suppression: limitations for confirmation of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12: 326-333.
22. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, et al. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 2006; 24: 737-745.
23. Wu VC, Chang HW, Liu KL, et al. Primary aldosteronism: diagnostic accuracy of the losartan and captopril tests. *Am J Hypertens* 2009; 22: 821-827.
24. Kuo CC, Balakrishnan P, Hsein YC, et al. The value of losartan suppression test in the confirmatory diagnosis of primary aldosteronism in patients over 50 years old. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16: 587-598.
25. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2: 156-169.
26. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenomas. *Hypertension* 2007; 50: 424-431.
27. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, et al. Confirmatory testing in normokalaemic primary aldosteronism: the value of the saline infusion test and urinary aldosterone metabolites. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 865-873.