

## ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

### Επινεφριδικό αδένωμα που εκκρίνει αλδοστερόνη με εξάρτηση από το σύστημα ορενίνης - αγγειοτενσίνης

Β. Μπατακίας, Μ. Κήτα, Δ.Γ. Γουλής, Δ. Γάκης, Μ. Λεοντίνη, Α. Αβραμίδης

Ενδοκρινολογική Κλινική Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης

Περιγράφεται περόπτωση πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού σε γυναίκα ηλικίας 57 ετών, στην οποία διαγνώσθηκε ετερόπλευρη επινεφριδικό αδένωμα (αλδοστερόνωμα). Η αλδοστερόνη του ορού ήταν ιδιαίτερα αυξημένη σε ύπτια θέση (22,0 ng/dl, φυσιολογικό εύρος 1,0-10,5) παρά τα χαμηλά επίπεδα ορενίνης πλάσματος (0,23 ng/ml/h, φυσιολογικό εύρος 0,20-2,70), και παρουσίαζε σημαντική αύξηση κατά την έγερση (131,0 ng/dl, φυσιολογικό εύρος 3,4-27,3), υποδηλώνοντας εξάρτηση από τη ορενίνη. Η αξονική

τομογραφία αποκάλυψε αδένωμα του αριστερού επινεφριδίου. Το σπινθηρογράφημα των επινεφριδίων μετά από καταστολή με δεξαμεθαζόνη έδειξε ετερόπλευρη πρόσληψη του ραδιοισοφαρμάκου από το αριστερό επινεφριδίο. Η ιστολογική εξέταση μετά από αριστερή επινεφριδεκτομή επιβεβαίωσε την ύπαρξη αλδοστερονώματος. Τέσσερις μήνες μετά την επέμβαση η ασθενής έχει φυσιολογικό κάλιο και αλδοστερόνη ορού, ενώ η αρτηριακή πίεση επανήλθε στα κανονικά επίπεδα. *Ιπποκράτεια 2003, 7 (3): 119-124*

Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός που οφείλεται σε αδένωμα του φλοιού των επινεφριδίων (αλδοστερόνωμα) είναι μία από τις δυνητικά θεραπεύσιμες μορφές υπέρτασης. Η πρώτη περιγραφή της νόσου έγινε το 1954 από τον Conn. Τα αλδοστερονώματα είναι συνήθως καλοήθη, μικρά σε διάμετρο (<2 cm) και μακροσκοπικά έχουν χαρακτηριστική χρυσοκίτρινη εμφάνιση. Ο ιδιοπαθής υπεραλδοστερονισμός είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού μετά τα αδενώματα και απαντάται στο 20-30% των περιπτώσεων<sup>1-3</sup>. Θεωρείται ως μια μορφή ιδιοπαθούς υπέρτασης, στην οποία τα επινεφρίδια εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στο σύστημα ορενίνης-αγγειοτενσίνης II<sup>4</sup>. Συχνά στον ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό παρατηρείται αμφοτερόπλευρη μακροοξώδης ή μικροοξώδης υπερπλασία των επινεφριδίων. Η αντιμετώπιση του ιδιοπαθούς υπεραλδοστερονισμού είναι συντριπτική, ενώ του αλδοστερονώματος χειρουργική.

Σπανιότερα ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός οφείλεται σε πρωτοπαθή ετερόπλευρη επινεφριδική υπερπλασία με σχετικά αυτόνομη παραγωγή αλδοστερόνης, όπως στα αδενώματα<sup>2</sup>. Οι κακοήθεις όγκοι αποτελούν σπάνιο αύτο υπεραλδοστερονισμού, είναι συνήθως μεγαλύτεροι από τα αλδοστερονώματα, εκχρίνουν και άλλες ορμόνες εκτός της αλδοστερόνης και έχουν τάση τοπικής διήθησης ή απομακρυσμένων

μεταστάσεων<sup>5</sup>. Ο υπεραλδοστερονισμός που απαντά στα γλυκοκορτικοειδή (glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism - GRH) είναι μια σπάνια μορφή μονογονιδιακής υπέρτασης, που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από υπερπαραγωγή αλδοστερόνης υπό τον έλεγχο της φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH)<sup>6</sup>. Τέλος, έχουν περιγραφεί ελάχιστα περιστατικά όγκων με έκτοπη έκφραση αλδοστερόνης<sup>7</sup>.

Η παραγωγή αλδοστερόνης στον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό είναι μερικώς αυτόνομη και δεν καταστέλλεται από την αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου ή την αυξημένη πρόσληψη νατρίου. Η δραστικότητα της ορενίνης του πλάσματος είναι σταθερά χαμηλή και δεν αιξάνεται μετά από στέρηση άλατος, χορήγηση διουρητικού (δοκιμασία φουροσεμίδης) ή χορήγηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (δοκιμασία καπτοπρίλητης)<sup>8</sup>. Στις περισσότερες περιπτώσεις η παραγωγή αλδοστερόνης από καλοήθη αδενώματα δεν εξαρτάται από την αγγειοτενσίνη II, ενώ επηρεάζεται σημαντικά από την ACTH, όπως υποδηλώνεται από την παραλληλή κιρκάδια έκκριση κορτιζόλης-αλδοστερόνης, την παροδική καταστολή της αλδοστερόνης μετά χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και την αδυναμία περαιτέρω αύξησης των επιπέδων της αλδοστερόνης του ορού κατά την έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση<sup>9</sup>. Το 10-20% περί-

που των ασθενών με αλδοστερόνινα, όπως και το σύνολο των ασθενών με ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό εμφανίζουν ευαισθησία ακόμη και σε μικρές αυξήσεις της αγγειοτενσίνης II και παρουσιάζουν αύξηση της αλδοστερόνης κατά τη δοκιμασία έγερσης. Φαίνεται επομένως να υπάρχουν τουλάχιστον δύο λειτουργικοί και πιθανόν ιστολογικοί τύποι αλδεστορινωμάτων, ο ACTH-εξαρτώμενος ή ρενίνο-ανεξάρτητος και ο ρενίνο-εξαρτώμενος<sup>10-12</sup>. Το περιστατικό παρουσιάζεται καθώς ανήκει στην ασυνήθη κατηγορία των αλδεστορινωμάτων που έχουν εξάρτηση από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

### Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 57 ετών παραπέμφθηκε από τον οικογενειακό της γιατρό για διερεύνηση υπέρτασης και υποκαλιαιμίας. Η ασθενής είχε δεκαετές ιστορικό συστολικής και διαστολικής υπέρτασης, μέτριας βαρύτητας χωρίς παροξυσμικό χαρακτήρα. Τέθηκε σε αγωγή με β αδρενεργικό αποκλειστή (σελιπρολόη, 100 mg / ημέρα), αναστολέα διαιώνων ασβεστίου (φελοδιπίνη, 5 mg / ημέρα) και άναλο δίαιτα. Στη φαρμακευτική αγωγή προστέθηκε μικρή δόση θειαζιδικού διουρητικού (χλωροθαλιδόνη, 25 mg / ημέρα) τρεις μήνες πριν την παραπομπή της. Λίγες εβδομάδες αργότερα η ασθενής εμφάνισε αιμωδίες και κράμπες στα κάτω άκρα, μυική αδυναμία με έντονο αίσθημα καταβολής, πολυουρία και νυκτουρία. Εργαστηριακά βρέθηκε υποκαλιαιμία 2,7-3,5 mmol/l (φυσιολογικό εύρος τιμών 3,5-5), που αποδόθηκε στη λήψη του διουρητικού. Μετά τη διακοπή του τελευταίου, η συγκέντρωση του καλίου στον ορό παρέμεινε στα κατώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ τα συμπτώματα της ασθενούς παρουσίασαν μερική ύφεση.

Κατά την πρώτη εξέταση στην Ενδοκρινολογική Κλινική η ασθενής ανέφερε αίσθημα χρόνιας κόπωσης και ήπιας μυικής αδυναμίας από ετών, πριν ακόμη ξεκινήσει η αγωγή με τον β-αποκλειστή. Η αρτηριακή πίεση κυμαινόταν σε επίπεδα ανώτερα των φυσιολογικών παρά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Η ασθενής, μητέρα τριών παιδιών, σε εμμηνόπαυση από την ηλικία των 52 ετών, είχε ιστορικό ευερέθιστου εντέρου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που αντιμετωπίζόταν με δίαιτα. Δεν ήταν καπνίστρια, ούτε έκανε χρήση αλκοολούχων ποτών. Από τη λήψη του ατομικού αναμνηστικού δεν επισημάνθηκαν άλλες αιτίες υποκαλιαιμίας, εκτός από τη λήψη των διουρητικών.

Από την κλινική εξέταση κατά συστήματα δεν εντοπίστηκαν ιδιαίτερα ευρήματα. Η μυϊκή ισχύς και η θρέψη ήταν καλή με φυσιολογικό σωματικό βάρος (δείκτης μάξας σώματος (BMI) 24,8 kg/m<sup>2</sup>). Η μέση αρ-

τηριακή πίεση κατά τη νοσηλεία της ασθενούς ήταν 160 / 90 mm Hg και οι σφύξεις 85 / λεπτό, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ ύπτιας και όρθιας θέσης. Κατά τη βυθοσκόπηση βρέθηκαν αλλοιώσεις ήπιας υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα και η απλή ακτινογραφία θώρακα ήταν φυσιολογικά.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο ένα μήνα μετά τη διακοπή του διουρητικού διαπιστώθηκε διαλείπουσα υποκαλιαιμία (2,9-3,7 mmol/l) ενώ η ασθενής βρισκόταν σε ελεύθερη δίαιτα. Το κάλιο των ούρων βρέθηκε ανάρμοστα αυξημένο στα 168 mmol / 24ώρο (φυσιολογικό εύρος τιμών 25-125) για τα επίπεδα καλίου ορού. Οι υπόλοιπες βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις ήταν φυσιολογικές, εκτός από διαταραχμένη γλυκόζη νηστείας: γλυκόζη 125 mg/dl, ουριά 37 mg/dl, κρεατινίνη 0,9 mg/dl, ουρικό οξύ 4,8 mg/dl, SGOT 13 IU/l, SGPT 7 IU/l, CPK 73 IU/l, αλκαλική φωσφατάση 52 IU/l, λευκώματα 6,3 g/dl, λευκωματίνη 4,5 g/dl, νάτριο 143 mmol/l, αισθέστιο 9,2 mg/dl, φωσφόρος 3,6 mg/dl, ολική χοληστερόλη 145 mg/dl, τριγλυκερίδια 59 mg/dl, HDL-χοληστερόλη 40 mg/dl, αιματοκρίτης 41%, αιμοσφαιρίνη 14 g/dl, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων 4200 / mm<sup>3</sup> με φυσιολογικό τύπο, αιμοπετάλια 171.000 / mm<sup>3</sup>, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών 10 mm κατά την πρώτη ώρα και φυσιολογική γενική εξέταση ούρων. Οι θυρεοειδικές ορμόνες ήταν φυσιολογικές.

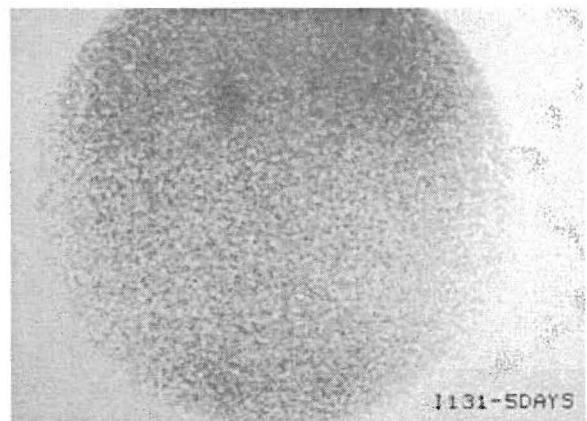
Για να αξιολογηθεί ο όρος του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης στην παθογένεια της υπέρτασης αποσύρθηκε σταδιακά ο β-αποκλειστής, ενώ παρέμεινε η αγωγή με αναστολέα των διαιώνων ασβεστίου. Η μέση αρτηριακή πίεση υπό δίαιτα ελεύθερη σε νάτριο ήταν 170/95 mmHg. Η δραστικότητα της ρενίνης πλάσματος βρέθηκε χαμηλή τόσο σε ύπτια θέση (0,23 ng/ml/h, φυσιολογικό εύρος 0,2-2,7), όσο και σε όρθια θέση (0,44 ng/ml/h, φυσιολογικό εύρος 1,7-5,2). Η αλδοστερόνη του ορού, υψηλή σε ύπτια θέση (22 ng/dl, φυσιολογικό εύρος τιμών 1,0-10,5), αυξήθηκε σημαντικά μετά από δίωρη ορθοστασία (131 ng/dl, φυσιολογικό εύρος τιμών 3,4-27,3). Η κορτιζόλη του ορού δεν αυξήθηκε κατά την έγερση. Ο λόγος αλδοστερόνης ορού: ρενίνης πλάσματος ήταν 96 σε ύπτια θέση και 297 σε όρθια θέση. Με βάση τα παραπάνω βιοχημικά και ορμονικά ευρήματα τέθηκε η διάγνωση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού. Η αύξηση της αλδοστερόνης κατά τη δοκιμασία ορθοστασίας ήταν συμβατή με ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό ή ρενίνο-εξαρτώμενο αδένωμα.

Η αξιονική τομογραφία των επινεφριδίων έδειξε μονήρη όζο διαστάσεων 13x18 mm στο έσω σκέλος του αριστερού επινεφριδίου με έντονο εμπλούτισμό

κατά τη χορήγηση σκιαστικού (Εικόνα 1). Ακολούθησε οδυμονικός έλεγχος, ο οποίος ήταν φυσιολογικός: θευκή δεύδροεπιανδροστερόνη (DHEAS) 30 μg/dl (φυσιολογικό εύρος τιμών 10-190), ολική τεστοστερόνη 20 ng/dl (<100), 17-OH-προγεστερόνη 0,23 μg/l (<0,5), κατεχολαμίνες ούρων 24ώρου 142 μg (<150), φυσιολογικά επίπεδα βανυλμανδελικού οξέος ούρων (VMA), κορτιζόλη ούρων 24ώρου 23 μg (20-90). Η καταστολή της πρωινής κορτιζόλης του ορού μετά τη χορήγηση 1 mg δεξαμεθαζόνης το πρωινόγυμνενο βράδυ ήταν επαρκής (0,76 μg/dl, αναμενόμενη καταστολή <1,8). Με βάση τα ευρήματα αυτά και την αρνητική κλινική συμπτωματολογία αποκλείστηκαν το φαιωχρωμοκύτωμα και το λειτουργικό αδένωμα που παράγει κορτιζόλη ή ανδρογόνα. Επειδή παρέμεινε στη διαφορική διάγνωση το ανενεργό αδένωμα, για να αποφευχθεί η ασκοπη επινεφριδεκτομή, διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα επινεφριδίων με  $^{131}\text{I}$ -ιωδοχοληστερόλη μετά από καταστολή με δεξαμεθαζόνη (4 mg/ημέρα για 14 ημέρες, χορήγηση του ισοτόπου κατά την 7<sup>η</sup> ημέρα). Παρατηρήθηκε εστιακά αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου σύστοιχα με τον σέο, εύρημα συμβατό με αυτόνομο λειτουργικό αδένωμα. Το δεξιό επινεφρίδιο δεν απεικονίστηκε (Εικόνα 2). Αποφασίστηκε η διενέργεια επινεφριδεκτομής του αριστερού επινεφριδίου μετά από κατάλληλη προετοιμασία. Στην αγωγή της ασθενούς προστέθηκε σπειρονολακτόνη σε δόση 75mg / ημέρα. Η πίεση ρυθμίστηκε ικανοποιητικά, το κάλιο του ορού επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα και τα συμπτώματα της ασθενούς βελτιώθηκαν σημαντικά. Η αλδοστερόνη του ορού αυξήθηκε ακόμη περισσότερο (75 ng/dl σε ύπτια θέση) κατά την αγωγή με σπειρονολακτόνη, μία ακόμη ένδειξη εξάρτησης του υπεραλδοστερονισμού από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.



Εικόνα 1. Μονήρης σέος διαστάσεων 13x18 mm στο έσω σκέλος του αριστερού επινεφριδίου.



Εικόνα 2. Σπινθηρογράφημα επινεφριδίων με  $^{131}\text{I}$ -ιωδοχοληστερόλη μετά από καταστολή με δεξαμεθαζόνη (οπίσθια λήψη). Διακρίνεται εστιακά αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου σε περιοχή που αντιστοιχεί στο αριστερό επινεφρίδιο. Το δεξιό επινεφρίδιο δεν απεικονίζεται.

Μετά από δίμηνη χορήγηση σπειρονολακτόνης έγινε ετερόπλευρη επινεφριδεκτομή αριστερά με διακοινιακή προσπέλαση. Αναγνωρίστηκε μονήρης σέος με κάψα που καταλάμβανε το μεγαλύτερο μέρος του επινεφριδίου, το οποίο εξαιρέθηκε εξ ολοκλήρου. Μακροσκοπικά ο σέος είχε χαρακτηριστική χρυσοκίτρινη χροιά και διαστάσεις 14x15x18 mm (Εικόνα 3). Η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε την ύπαρξη αδενώματος του φλοιού από διαυγή κύτταρα. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή. Η ασθενής είχε φυσιολογική αρτηριακή πίεση και κάλιο ορού χωρίς να λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή. Η αλδοστερόνη του ορού σε ύπτια θέση την πρώτη και τρίτη μετεγχειρητική ημέρα ήταν 3,1 ng/dl και 2,7 ng/dl αντίστοιχα (φυσιολογικό εύρος τιμών 1,0-10,5). Η ασθενής εξήλθε την 8<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα. Τέσσερις μήνες μετά την επέμβαση, χωρίς να λαμβάνει φαρμακευτι-



Εικόνα 3. Χαρακτηριστική χρυσοκίτρινη χροιά του αδενώματος κατά τη διατομή του.

κή αγωγή, έχει φυσιολογική αρτηριακή πίεση, κάλιο, αλδοστερόνη και γλυκόζη ορού, ενώ τα συμπτώματα (μυική αδυναμία, εύκολη κόπωση, κράμπες, πολυουρία) υποχώρησαν.

## Συζήτηση

Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός αφορά περίπου το 1-2% του συνόλου των υπέρτασικών ασθενών, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να ενέχεται στην παθογένεια της υπέρτασης σημαντικά μεγαλύτερου ποσοστού ασθενών<sup>12,13</sup>. Η συχνότερη αιτία της νόσου είναι τα καλοήθη αδενώματα που παράγουν αλδοστερόνη και είναι συχνότερα στις γυναίκες, και ακολουθεί ο ιδιοπαθής υπεραλδοστερονισμός που εκδηλώνεται περισσότερο σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού ποικιλουν. Ορισμένοι ασθενείς είναι εντελώς ασυμπτωματικοί, άλλοι αναφέρουν κεφαλαλγία που αποδίδεται στην υπέρταση και μερικοί μυϊκή αδυναμία, κράμπες, πολυουρία ή νυκτουρία που προκαλούνται από την υποκαλιαιμία και τη μεταβολική αλκάλωση. Η υπέρταση μπορεί να είναι ήπια έως σοβαρή και συχνά ανθίσταται στη θεραπεία. Οφείλεται στην αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου αλλά και στη νεφρική βλάβη που επέρχεται όταν η νόσος διαγνωστεί καθυστερημένα<sup>14,15</sup>. Βαριά υπέρτασική αμφιβλήστροειδοπάθεια παρατηρείται σπάνια, κυρίως όταν η νόσος εκδηλώνεται από την παιδική ηλικία, όπως στον GRH.

Η υποκαλιαιμία σε ασθενείς με υπέρταση, εκτός από πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, μπορεί να οφείλεται σε λήψη διουρητικών, δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό λόγω νεφραγγειακής νόσου, λήψη γλυκύρριζας, περίσσεια αλατοκορτικοειδών εκτός της αλδοστερόνης ή άλλες σπανιότερες καταστάσεις. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις συνυπάρχει αυξημένη αποβολή καλίου στα ούρα. Η αυτόματη υποκαλιαιμία είναι συχνότερη στα αλδοστερονώματα, συγκριτικά με τις υπόλοιπες μορφές πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού. Τουλάχιστον 20% των ασθενών έχουν κάλιο ορού στα κατώτερα φυσιολογικά δρια, αλλά εμφανίζουν εύκολα υποκαλιαιμία μετά από φόρτιση με νάτριο ή χορήγηση διουρητικών<sup>12</sup>. Το νάτριο του ορού είναι συνήθως φυσιολογικό ή ελαφρώς αυξημένο, ενώ συχνά παρατηρείται ήπια αναιμία λόγω αύξησης του όγκου του πλάσματος.

Για τη διάγνωση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού και τη διαφορική διάγνωση από άλλες καταστάσεις που προκαλούν υπέρταση και υποκαλιαιμία είναι αναγκαίος ο προσδιορισμός της ζενί-

νης και της αλδοστερόνης στο αίμα. Κατά την περίοδο της μέτρησης η δίαιτα πρέπει να είναι ελεύθερη σε νάτριο και να έχει διακοπεί κάθε φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει την παραγωγή ζενίνης ή αλδοστερόνης, όπως οι β-αποκλειστές ή οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου. Ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει διουρητικά τις τρεις προηγούμενες εβδομάδες<sup>16</sup>. Χαμηλή δραστικότητα ζενίνης πλάσματος αποκλείει τη νεφραγγειακή υπέρταση, τους όγκους που παράγουν ζενίνη καθώς και την κακοήθη υπέρταση. Υψηλή αλδοστερόνη ορού ή ούρων 24ώρου σε ασθενείς με κατασταλμένη ζενίνη επιβεβαιώνει τη διάγνωση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού. Χρήσιμος είναι ο λόγος αλδοστερόνης ορού: ζενίνης πλάσματος. Τιμές >30 σε τυχαίο δείγμα έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού<sup>12,15,16</sup>. Αν η αλδοστερόνη είναι χαμηλή πρέπει να αναζητηθούν άλλες καταστάσεις που προκαλούν υπέρταση και υποκαλιαιμία, όπως αυξημένη παραγωγή δεοξυκορτικοστερόνης (DOC), χρόνια λήψη γλυκύρριζας, σύνδρομο φαινομενικής περίσσειας αλατοκορτικοειδών (AME), σύνδρομο Liddle ή εξωγενής χορήγηση αλατοκορτικοειδών.

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση έχει χαμηλή ζενίνη πλάσματος και φυσιολογική αλδοστερόνη ορού<sup>12,13</sup>. Σε περίπτωση που η αλδοστερόνη είναι οριακά υψηλή, η διάκριση από τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γίνεται με κατασταλτικές δοκιμασίες της αλδοστερόνης (χορήγηση 3 g χλωριούχου νατρίου με κάθε γεύμα για 3 ημέρες ή χορήγηση φυσιολογικού ορού) ή διεγερτικές δοκιμασίες της ζενίνης (περιορισμός νατρίου ή χορήγηση διουρητικών). Η φόρτιση με νάτριο καταστέλλει την αλδοστερόνη σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση<sup>1,12</sup>.

Μετά τη βιοχημική διάγνωση είναι αναγκαία η διάκριση του τύπου του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού. Χρήσιμη είναι η δοκιμασία απάντησης της αλδοστερόνης του ορού κατά την έγερση σε όρθια θέση για 2-4 ώρες μετά από ολονύκτια κατάκλιση. Περαιτέρω αύξηση της αλδοστερόνης παρατηρείται σε ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό και σπανιότερα σε αλδοστερονίωμα, όπως στην ασθενή που παρουσιάστηκε. Αντίθετα, ελάττωση των επιπέδων της αλδοστερόνης υποδηλώνει έντονα την παρουσία αδενώματος, πρωτοπαθούς επινεφριδικής υπερπλασίας ή GRH<sup>11,17-20</sup>. Στην τελευταία περίπτωση παρατηρείται σημαντική καταστολή της αλδοστερόνης μετά τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης. Οι ασθενείς με αλδοστερονίωμα έχουν κατά κανόνα υψηλότερα επίπεδα αλδοστερόνης συγκριτικά με τους υπόλοιπους. Στη διαφορική διάγνωση είναι χρήσι-

μη και η μέτρηση της 18-υδροξυκορτικοστερόνης, η οποία είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ασθενείς με αλδοστερόνωμα<sup>21</sup>.

Η αξονική ή μαγνητική τομογραφία μπορεί να εντοπίσει τα περισσότερα αλδοστερινώματα και είναι σήμερα η μέθοδος εκλογής για την αρχική εκτίμηση των ασθενών. Ορισμένοι ασθενείς με ετερόπλευρο αλδοστερόνωμα έχουν δύο αμφοτεροπλευρά. Επιπρόσθετα ασθενείς με ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό μπορεί να έχουν ένα ή περισσότερα μη λειτουργικά αδενώματα. Σε κάθε περίπτωση που η διάγνωση είναι αμφίβολη απαιτείται περαιτέρω έλεγχος, ώστε να αποφευχθεί η άσκοπη χειρουργική επέμβαση. Πιο αξιόπιστη προσέγγιση θεωρείται ο αμφοτεροπλευρος καθετηριασμός των επινεφριδικών φλεβών για τη μέτρηση της αλδοστερόνης. Η μέθοδος απαιτεί έμπειρο ακτινολόγο και σπάνια εφαρμόζεται στην καθ' ίμερα πράξη, κυρίως σε περιπτώσεις όπου υπάρχει ισχυρή υποψία αδενώματος το οποίο δε διακρίνεται απεικονιστικά. Εναλλακτικά μπορεί να γίνει σπινθηρογράφημα των επινεφριδίων με <sup>131</sup>I-ιωδοχοληστερόλη ή <sup>131</sup>I-ιωδομεθυλ-19-νορχοληστερόλη μετά από καταστολή με δεξαμεθαζόνη<sup>22-24</sup>. Με τη μέθοδο αυτή εντοπίζεται η θέση του αδενώματος περίπου στο 80% των ασθενών. Η ευαισθησία της μεθόδου ελαττώνεται σημαντικά σε όγκους με διάμετρο μικρότερο από 1cm<sup>13</sup>. Η διενέργεια σπινθηρογραφήματος στην ασθενή που περιγράφηκε απέκλεισε τον ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό και επιβεβαίωσε την ύπαρξη αλδοστερινώματος, παρά την ασυνήθη απάντηση στις δυναμικές δοκιμασίες.

Θεραπεία εκλογής σε περίπτωση αλδοστερινώματος είναι η χειρουργική αφαίρεση του αδενώματος. Μετά την επέμβαση η υπέρταση ελαττώνεται σημαντικά ή υφίεται στους περισσότερους ασθενείς<sup>1,12</sup>. Η προεγχειρητική προετοιμασία με σπειρονολακτόνη για διάστημα λίγων εβδομάδων αποκαθιστά τη δεξαμενή καλίου του οργανισμού και αποτόπει τον παροδικό μετεγχειρητικό υποαλδοστερονισμό. Η απάντηση στη θεραπεία με σπειρονολακτόνη σε ασθενείς με αλδοστερόνωμα προδικάζει τη βελτίωση της υπέρτασης μετά την επέμβαση<sup>25</sup>. Σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτεροπλευρη πρωτοπαθή επινεφριδική υπερπλασία η χειρουργική θεραπεία συνήθως βελτιώνει αλλά δε θεραπεύει την υπέρταση. Η θεραπεία του ιδιοπαθούς υπεραλδοστερονισμού είναι αποκλειστικά συντηρητική με χορήγηση σπειρονολακτόνης σε συνδυασμό με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολές διαύλων ασβεστίου και αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου<sup>26,27</sup>. Τέλος, ο GRH αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση μικρών δόσεων γλυκοκορτικοειδών<sup>12</sup>.

## ABSTRACT

*Batakoias B, Kita M, Goulis D.G, Gakis D, Leontsini M, Avramides A. Primary hyperaldosteronism due to a renin-responsive adenoma. A case report. Hippokratia 7 (3): 119-124*

A case of primary hyperaldosteronism in a 57-year-old female patient with unilateral adrenal adenoma (aldosteronoma) is presented. Serum aldosterone was very high at supine position (22.0 ng/dl, normal range 1.0-10.5) in spite of the low levels of plasma renin (0.23 ng/ml/h, normal range 0.20-2.70) and was notably increased after standing at upright position (131.0 ng/dl, normal range 3.4 -27.3), suggesting a renin-responsive lesion. Computed tomography revealed an adenoma of the left adrenal gland. Adrenal scintigraphy during dexamethasone suppression showed unilateral radiotracer uptake at the left side. The left adrenal gland was removed and an aldosterone-producing adenoma was confirmed by histologic examination. Four months after surgery, serum potassium and plasma aldosterone levels were normal and a marked decrease of blood pressure to normal levels was observed.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Young WF Jr, Hogan MJ, Klee GG, Grant CS, van Heerden JA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 1990, 65:96-110
- Irony I, Kater CE, Biglieri EG, Shackleton CHL. Correctable subsets of primary aldosteronism: primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. Am J Hypertens 1990, 3:576-582
- Gordon RD. Mineralocorticoid hypertension. Lancet 1994, 344:240-243
- Idiopathic aldosteronism: a diagnostic artifact? Lancet 1979, 2:1221-1222
- Farge D, Chatellier G, Pagny J-Y, Jeunemaitre X, Plouin P-F, Corvol P. Isolated clinical syndrome of primary aldosteronism in four patients with adrenocortical carcinoma. Am J Med 1987, 83:635-640
- Ganguly A. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism: an update. Am J Med 1990, 88:321-324
- Ganguly A, Donohue JP. Primary aldosteronism: pathophysiology, diagnosis and treatment. J Urol 1983, 129:241-247
- Lyons DF, Kem DC, Brown RD, Hanson CS, Carollo ML. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1983, 57:892-896
- Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlussel Y, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. Ann Intern Med 1994, 121:877-885

10. Ganguly A, Chavarri M, Luetscher JA, Dowdy AJ. Transient fall and subsequent return of high aldosterone secretion by adrenal adenoma during continued dexamethasone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 44:775-779
11. Wisgerhof M, Brown RD, Hogan MJ, Carpenter PC, Edis AJ. The plasma aldosterone response to angiotensin II infusion in aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981, 52:195-198
12. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998, 339:1828-1834
13. Russell RP, Masi AT, Richter ED. Adrenal cortical adenomas and hypertension: a clinical pathologic analysis of 690 cases with matched controls and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1972, 51:211-225
14. Schalekamp MADH, Wenting GJ, Man in 't Veld AJ. Pathogenesis of mineralocorticoid hypertension. *Clin Endocrinol Metab* 1981, 10:397-418
15. Ganguly A, Weinberger MH. Low renin hypertension: a current review of definitions and controversies. *Am Heart J* 1979, 98:642-652
16. Greenspan F, Gardner D (eds). *Basic and Clinical Endocrinology*, 4<sup>th</sup> edition. Appleton & Lange, Connecticut 1997, 7: 350-356
17. Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 1993, 153:2125-2129
18. Ganguly A, Melada GA, Luetscher JA, Dowdy AJ. Control of plasma aldosterone in primary aldosteronism: distinction between adenoma and hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1973, 37:765-775
19. Tunny TJ, Gordon RD, Klemm SA, Cohn D. Histological and biochemical distinctiveness of atypical aldosterone-producing adenomas responsive to upright posture and angiotensin. *Clin Endocrinol* 1991, 74:363-369
20. Feltynowski T, Ignatowska-Switalska H, Wocial B, Lewandowski J, Chodakowska J, Januszewicz W. Postural stimulation test in patients with aldosterone producing adenomas. *Clin Endocrinol* 1994, 41:309-314
21. Biglieri EG, Schambelan M. The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1979, 49:87-91
22. Doppman JL, Gill JR Jr, Miller DL, et al. Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteroma: reliability of CT. *Radiology* 1992, 184:677-682
23. Dunnick NR, Doppman JL, Gill JR. Localization of functional adrenal tumors by computed tomography and venous sampling. *Radiology* 1982, 142:429-433
24. Conn JW, Cohen EL, Herwig KR. The dexamethasone-modified adrenal scintiscan in hyporeninemic aldosteronism (tumor versus hyperplasia): a comparison with adrenal venography and adrenal venous aldosterone. *J Lab Clin Med* 1976, 88:841-856
25. Spark RF, Melby JC. Aldosteronism in hypertension: the spironolactone response test. *Ann Intern Med* 1968, 69:685-695
26. Ganguly A, Weinberger MH. Triamterene-thiazide combination: alternative therapy for primary aldosteronism. *Clin Pharmacol Ther* 1981, 30:246-250
27. Nadler JL, Hsueh W, Horton R. Therapeutic effect of calcium channel blockade in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 60:896-899

### Αλληλογραφία

Β. Μπατακόιας

Ενδοκρινολογική Κλινική, Γ.Ν. “Ιπποκράτειο”

Θεσσαλονίκης

Κωνσταντινουπόλεως 49, 546 42 Θεσσαλονίκη

τηλ: 2310-892.038,

e-mail: aiavramidis@hotmail.com

### Corresponding author

Batakoias B

Dept. of Endocrinology, Hippokration Hospital

49 Konstantinoupoleos, 546 42 Thessaloniki

tel: 2310-892.038,

e-mail: aiavramidis@hotmail.com