

Διάγνωση - διαφορική διάγνωση

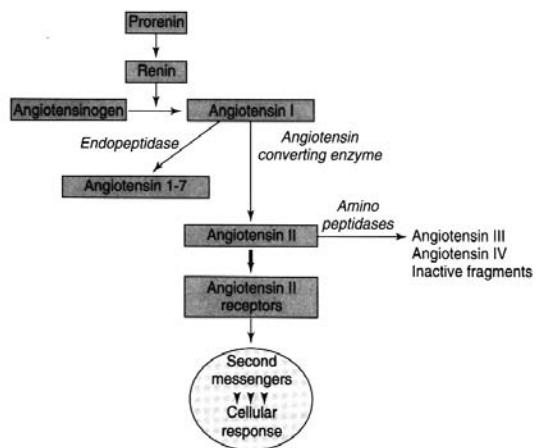
Γ. Πιαδίτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι 15-20% των ενηλίκων έχουν αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ⁽¹⁾. Οι περισσότεροι χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, καθόσον με τα υπάρχοντα διαγνωστικά μέσα κανένα γνωστό αίτιο δεν μπορεί να αναγνωρισθεί. Ένα μικρό μόνο ποσοστό των ασθενών αυτών (5-10%) εμφανίζει δευτεροπαθή υπέρταση ⁽²⁾. Μακροχρόνιες μελέτες έχουν οδηγήσει στην παραδοχή ότι η υπέρταση δεν είναι μία νόσος, αλλά εκδήλωση διαφορετικών διαταραχών, πολλές από τις οποίες έχουν ενδοκρινική βάση. Η συχνότερη από αυτές είναι ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός (ΠΥΑ), η έγκαιρη διάγνωση του οποίου έχει ιδιαίτερη σημασία, καθόσον η θεραπεία είναι αιτιολογική και οδηγεί στις περισσότερες περιπτώσεις σε ρύθμιση της ΑΠ. Όμως η σωστή διάγνωση απαιτεί κλινική εμπειρία, γνώση της φυσιολογίας-παθοφυσιολογίας, καθώς επίσης και εργαστηριακή υποδομή με την ανάλογη αξιοπιστία.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ-ALD (ΣΡΑΑ)

Το ΣΡΑΑ αποτελεί ένα βιοενζυματικό καταρράκτη διαδοχικών αντιδράσεων (Εικ. 1) με σημαντικότατο ρόλο στη σωστή λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, επηρεάζοντας καθοριστικά την ομοιόσταση του νερού και των ηλεκτρολυτών, τον αγγειακό τόνο και τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος ⁽³⁾. Οι βιολογικές δράσεις του ΣΡΑΑ ασκούνται, κυρίως, από το δραστικό οκταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη ΙΙ (ΑΙΙ), μέσω ειδικών υποδοχέων. Παραδοσιακά το ΣΡΑΑ χαρακτηρίζεται σαν ένα κυκλοφορούν ενδοκρινικό σύστημα, καθόσον οι διαδοχικές αντιδράσεις που το χαρακτηρίζουν λαμβάνουν χώρα κυρίως εντός της συστηματικής κυκλοφορίας. Η ρενίνη μετά την έκκρισή της μετατρέπει το παραγόμενο από το ήπαρ αγγειοτενονογόνο σε αγγειοτενσίνη Ι (ΑΙ), η οποία με τη σειρά της μετατρέπεται άμεσα σε δραστική ΑΙΙ από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), κυρίως, στην πνευμονική κυκλοφορία. Εκτός όμως του κυκλοφορούντος ΣΡΑΑ, η δραστική ΑΙΙ παράγεται τοπικά σε διάφορους ιστούς (αγγεία, καρδιά, εγκέφαλος, νεφρά, πάγκρεας κλπ), όπου ασκεί διάφορες αυτοκρινικές και παρακρινικές δράσεις ⁽³⁾.



Εικόνα 1. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

PENINH

Η ρενίνη ανήκει στην οικογένεια των πρωτεασών, αποτελείται από 340 αμινοξέα και το γονίδιό της βρίσκεται στα βραχέα σκέλη του χρωμοσώματος 1 (1q32-1q42) ⁽³⁾. Συντίθεται στα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής στους νεφρούς, αρχικά ως πρε-προ-ρενίνη, η οποία είτε εκκρίνεται απευθείας στην κυκλοφορία, αφού προηγουμένως μετατραπεί σε δραστικό μόριο, είτε οδηγείται και αποθηκεύεται σε ειδικά κυστίδια του κυτταροπλάσματος.

Η έκκριση της ρενίνης στη συστηματική κυκλοφορία βρίσκεται υπό την επίδραση τεσσάρων κυρίως παραγόντων ⁽⁴⁾: 1) της πυκνής κηλίδας (macula densa), η οποία αποτελείται από άθροισμα εξειδικευμένων κυττάρων των άπω εσπειραμένων σωληναρίων, τα οποία λειτουργούν ως χημειοϋποδοχείς ανίχνευσης των συγκεντρώσεων του Na^+ και Cl^- εντός των σωληναρίων, 2) των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής, τα οποία λειτουργούν ως μικροσκοπικοί ανιχνευτές της πίεσης εντός του προσαγωγού αρτηριδίου και επομένως της ενδοσπειραματικής πίεσης διήθησης, 3) του συμπαθητικού συστήματος (ΣΜΣ), το οποίο διεγέρει την έκκριση της ρενίνης κυρίως κατά την έγερση και 4) διαφόρων χημικών παραγόντων, περιλαμβανομένων του K^+ , της AII και του νατριουρητικού πεπτιδίου του κόλπου (atrial natriuretic peptide, ANP).

Το γονίδιο της ρενίνης εκφράζεται σε διάφορους ιστούς, ιδιαίτερα σε εκείνους που συμμετέχουν στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος (επινεφρίδια, υποθάλαμος, προμήκης μυελός, καρδιά) ⁽⁵⁾. Το γεγονός αυτό αποτελεί τη βάση για την τοπική παραγωγή αγγειοτενσίνης και επομένως την ύπαρξη τοπικού λει-

τουργικού ΣΡΑΑ με εξειδικευμένες λειτουργίες και σημαντική συμμετοχή στη ρύθμιση της ΑΠ.

ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΟΓΟΝΟ

Είναι γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παράγεται κυρίως στο ήπαρ και εκκρίνεται στην συστηματική κυκλοφορία, όπου παροντία ρενίνης διασπάται και δίνει γένεση στο ανενεργές δεκαπεπτίδιο αγγειοτενσίνη I. Το γονίδιο του αγγειοτενσινογόνου στον άνθρωπο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q4 και εκφράζεται, εκτός του ήπατος, και σε διάφορους άλλους ιστούς, όπως λίπος, νεφρούς, καρδιά, πνεύμονες, επινεφρίδια, ινοβλάστες, υπόφυση, όρχεις, θύμο αδένα και στα αστροκύτταρα που περιβάλουν τους πυρήνες του υποθαλάμου, του μεσεγκεφάλου και του εγκεφαλικού στελέχους⁽³⁾. Η έκφραση του γονιδίου εμφανίζει ιστική εξειδίκευση και βρίσκεται υπό το ρυθμιστικό έλεγχο διαιφόρων ορμονικών και άλλων παραγόντων. Τα γλυκοκορτικοειδή, τα οιστρογόνα, οι θυρεοειδικές ορμόνες, διάφορες κυτταροκίνες και η AII αυξάνουν την έκφραση του γονιδίου, ενώ οι χαμηλές συγκεντρώσεις Na⁺ διεγέρουν εκλεκτικά την έκφραση του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου στα νεφρικά σωληνάρια⁽³⁾.

Το γονίδιο του αγγειοτενσινογόνου εκφράζεται ιδιαίτερα έντονα στον λιπώδη ιστό κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη^(5, 6). Σημαντική είναι η παρατήρηση ότι η έκφραση του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου ρυθμίζεται από την πρόσληψη τροφής. Συγκεκριμένα, οι διαιτητικές μεταβολές που προκαλούν αύξηση της ΑΠ, παράλληλα αυξάνουν και την έκφραση του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου⁽⁷⁾. Οι παρατηρήσεις αυτές το ενοχοποιούν άμεσα ως αιτιολογικό παράγοντα γένεσης της παχυσαρκίας και της αρτηριακής υπέρτασης. Αυτό ενισχύεται σημαντικά από πρόσφατες μελέτες που δείχνουν, ότι στο λιπώδη ιστό εκφράζονται ταυτόχρονα τα γονίδια της ρενίνης, του MEA, καθώς επίσης και των γονιδίων της καθεψίνης D και καθεψίνης G που συμμετέχουν και αυτές στη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε ενεργό AII⁽⁶⁾. Επίσης έχει δειχθεί, ότι η AII αυξάνει την παραγωγή της ενδοθηλίνης-1, η οποία αφενός μεν είναι σημαντικός αγγειοσυστατός παράγοντας, αφετέρου ενεργοποιεί το MEA⁽⁸⁾ αυξάνοντας την παραγωγή της AII (φαύλος κύκλος).

ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟ ΕΝΖΥΜΟ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ-I

Το MEA αποτελείται από 1306 αμινοξέα, έχει MB 150-180 KDa και δράση διπεπτιδικής καρβοξυπεπτιδάσης. Αποσπά το διπεπτίδιο His-Leu από το καρβοξυλικό άκρο (C-terminal) της AI και τη μετατρέπει σε δραστική AII.

Επιπλέον, το MEA έχει την ικανότητα να αποσπά από το μόριο της βραδυκινίνης, η οποία εμφανίζει σημαντική αγγειοδιασταλτική δράση, το διπεπτίδιο Phen-Arg και να την αδρανοποιεί^(3,9). Έτσι το MEA επηρεάζει τον αγγειακό τόνο μέσω δύο αντίθετων μηχανισμών, την γένεση της αγγειοσυσπαστικής ουσίας AII και την αδρανοποίηση της αγγειοδιασταλτικής ουσίας βραδυκινίνη.

Το MEA έχει ανιχνευθεί στη συστηματική κυκλοφορία και σε διάφορα βιολογικά υγρά, όπως το αμνιακό, το σπερματικό και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Παράγεται, κυρίως, από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και από κύτταρα του λεπτού εντέρου (brush border epithelial cell), τους νεφρούς, τα ώριμα γεννητικά κύτταρα (mature germinal cell), τα χοριοειδή πλέγματα, τα βασικά γάγγλια, καθώς και από το υποψηλιδικό όργανο (subfornical organ) και το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου^(3,9).

Υπάρχουν δύο μορφές MEA, από τις οποίες η μία είναι συνδεδεμένη με την κυτταρική μεμβράνη και η άλλη κυκλοφορεί στην συστηματική κυκλοφορία, προερχόμενη προφανώς από την διάσπαση της πρώτης. Εκτός του MEA, μια πρωτεάση της σερίνης, γνωστή ως χυμάση, φαίνεται πως μπορεί να μετατρέπει την AI σε AII. Το ένζυμο αυτό έχει απομονωθεί σε διάφορους ιστούς και κυρίως στις καρδιακές κοιλίες και αποτελεί μέρος μιας ανεξάρτητης του MEA οδού για την παραγωγή AII⁽⁹⁾.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ

Μετά τη σύνθεσή της, η AII ασκεί τη δράση της συνδεόμενη με δύο διαφορετικούς ειδικούς κυτταροπλασματικούς υποδοχείς, τον τύπο AT1 και AT2. Μέσω του υποδοχέα AT1 ασκούνται οι περισσότερες δράσεις της AII. Αμφότεροι είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς, περιλαμβάνονταν 7 διαμεμβρανικούς επιτόπους (membrane-spanning domains) και συνδέονται με τις G πρωτεΐνες⁽¹⁰⁾.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ AT1

Στον άνθρωπο το γονίδιο του υποδοχέα AT1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q21-3q25, έχει μήκος 55 kb και περιλαμβάνει τουλάχιστον 5 εξόντια^(3,10). Η 5' πλευρική αλληλουχία (5' flanking περιοχή) περιλαμβάνει 3 ρυθμιστικές περιοχές ανταποκρινόμενες αμιγώς στα γλυκοκορτικοειδή (glucocorticoid response element). Οι AT1 υποδοχείς μετά τη σύνδεσή τους με την AII, όπως και όλοι οι υποδοχείς που συνδέονται με τις G πρωτεΐνες, μεταφέρονται στο εσωτερικό του κυττάρου (internalization), διαδικασία που εξαρτάται από το ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα.

Η ενδοκυττάρια μεταβίβαση του μηνύματος γίνεται με την ενεργοποίηση 5 διαφορετικών κλασικών μηχανισμών^(10, 11): 1) της φωσφολιπάσης C, 2) της φωσφολιπάσης A2, 3) της φωσφολιπάσης D, 4) των διαύλων Ca^{2+} (τύπος L διαύλων Ca^{2+}) και 5) την αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης. Η διέγερση της φωσφολιπάσης C είναι το πλέον γνωστό ενδοκυττάριο μονοπάτι και οδηγεί στη δημιουργία δύο δευτερευόντων ενδοκυττάριων μεταβιβαστών, της τριφωσφορικής ινοσιτόλης [$\text{Ins}^{(1,4,5)}\text{P}_3$] και της διακυλ-γλυκερόλης.

Η AII μέσω των AT1 υποδοχέων αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση σε διάφορους ιστούς, όπως στο ήπαρ, τους νεφρούς και στα επινεφρίδια, μειώνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα του cAMP (ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας), προκαλώντας αγγειοσύσπαση. Επίσης, ενεργοποίηση των AT1 υποδοχέων προκαλεί διάνοιξη των διαύλων Ca^{2+} και εισροή Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο. Με αυτό τον μηχανισμό φαίνεται ότι η AII, εκτός από την αγγειοσυστολή διεγείρει τη σύνθεση και έκκριση της ALD.

Υποδοχείς AT1 έχουν ανιχνευθεί στο τοίχωμα των αγγείων, την καρδιά, στα επινεφρίδια, το ήπαρ, τους νεφρούς, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο και την υπόφυση, με κύρια λειτουργία την ομοιόσταση των ήλεκτρολυτών, των υγρών του σώματος και της ΑΠ⁽¹¹⁾. Στον εγκέφαλο οι υποδοχείς AT1 ανιχνεύονται κυρίως στις περιοχές εκείνες που στερούνται αιματοεγκεφαλικού φραγμού και είναι κατά συνέπεια εκτεθειμένες στη δράση της AII της κυκλοφορίας, όπως η μέση εσοχή (median eminence) και ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης (anterior pituitary)⁽¹²⁾. Στα επινεφρίδια αναγνωρίζονται, κυρίως, στη σπειροειδή μοίρα του φλοιού, όπου παράγεται η ALD, και στα χρωμαφινικά κύτταρα του μυελού, όπου παράγονται οι κατεχολαμίνες⁽¹¹⁾. Στην καρδιά η μεγαλύτερη πυκνότητα AT1 υποδοχέων έχει εντοπισθεί στο σύστημα αγωγής⁽¹³⁾. Στους νεφρούς υψηλές συγκεντρώσεις AT1 υποδοχέων έχουν βρεθεί στα μεσαγγειακά κύτταρα των σπειραμάτων, στα διάμεσα κύτταρα μεταξύ των νεφρικών σωληναρίων και στα ευθέα αγγεία στο έξω τμήμα της μυελώδους μοίρας⁽¹⁴⁾.

Διέγερση των AT1 από την Ag-II στα αγγεία της κυκλοφορίας προκαλεί αγγειοσύσπαση που οδηγεί σε αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και της ΑΠ πίεσης. Στην καρδιά προκαλεί θετική ινότροπο και χρονότροπο δράση, ενώ διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την αύξηση των μυοκυττάρων, των ινοβλαστών και των λείων μυϊκών ινών των αγγείων⁽¹¹⁾. Οι δράσεις αυτές φαίνεται ότι ασκούνται μέσω της τοπικής έκφρασης διαφόρων αυξητικών παραγόντων, περιλαμβανομένων του FGF, του TGF και του PDGF, οι οποίοι έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη της καρδιακής υπερτροφίας και ανακατασκευής του μυοκαρδίου, καθώς και της υπέρτασης. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι διαγονιδιακά πειραματόζωα με υπε-

ρέκφραση των AT1 υποδοχέων, ειδικά στο μυοκάρδιο, παρουσιάζουν καρδιακή υπερτροφία και εκτεταμένη ανακατασκευή του μυοκαρδίου και τελικά πεθαίνουν πρόωρα από καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς να αναπτύξουν υπέρταση⁽¹⁵⁾. Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ΗΜ μέσω των AT1 υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει καρδιακή υπερτροφία και ανεπάρκεια με άμεση δράση στο μυοκάρδιο, ανεξάρτητα από την πίεση στη συστηματική κυκλοφορία.

Η ΑΙΙ διεγείροντας τους AT1 υποδοχείς προκαλεί αύξηση του τόνου του ΣΜΣ αυξάνοντας την έκκριση νοραδρεναλίνης από τις απολήξεις των περιφερικών νεύρων, καθώς και από το ΚΝΣ. Επίσης, διεγείρει την έκκριση κατεχολαμινών από το μυελό και ALD από το φλοιό των επινεφριδίων. Οι δράσεις της ΑΙΙ μέσω των AT1 υποδοχέων επηρεάζουν σημαντικές λειτουργίες του ΚΝΣ μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται: 1) η πρόσληψη νερού και NaCl, 2) ο κεντρικός έλεγχος της πίεσης της συστηματικής κυκλοφορίας, 3) η έκκριση των ορμονών της υπόφυσης και 4) η μάθηση και η μνήμη⁽¹¹⁾.

Στους νεφρούς, η ΑΙΙ μέσω των AT1 υποδοχέων συμμετέχει στη ρύθμιση της επαναπορρόφησης του νερού και του Na⁺ από τα εγγύς σωληνάρια και στη διατήρηση της ενδοσπειραματικής πίεσης διήθησης σε καταστάσεις υπογκαιμίας^(11, 16). Επίσης, αναστέλλει την έκκριση της ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή, μηχανισμός ιδιαίτερα σημαντικός για την πρόληψη ανεξέλεγκτης ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ AT2

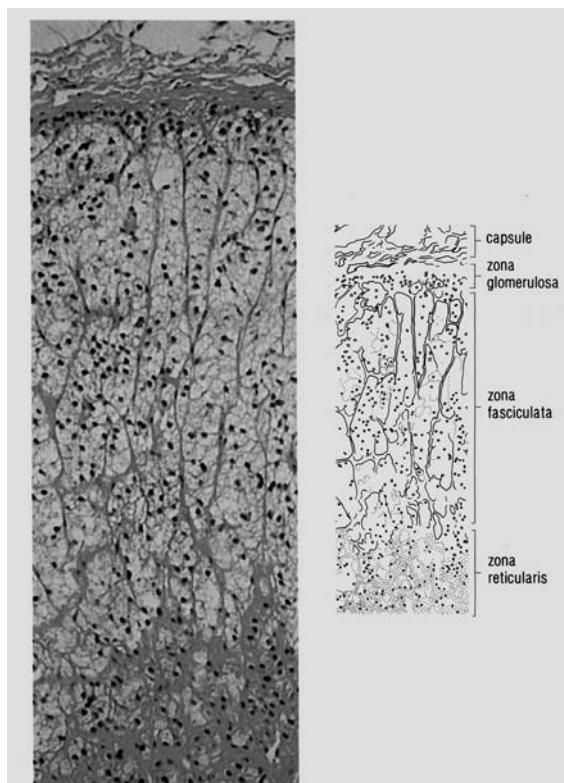
Ο AT² υποδοχέας αποτελείται από 363 αμινοξέα, έχει MB 41 kDa και εμφανίζει μόνο 34% ομοιογία ως προς την αλληλουχία αμινοξέων με τον AT¹ υποδοχέα. Το γονίδιό του εδράζεται στο χρωμόσωμα X. Οι AT² υποδοχείς εκφράζονται, κυρίως, κατά την ανάπτυξη του εμβρύου, αλλά γρήγορα μειώνονται κατά τη γέννηση^(11, 17). Στον άνθρωπο απαντώνται σε συγκεκριμένες περιοχές της παρεγκεφαλίδας, στην καρδιά (κυρίως στους ινοβλάστες του διάμεσου χώρου και σε χαμηλότερες πυκνότητες στο περιβάλλον μυοκάρδιο), στο μυελό των επινεφριδίων, στους νεφρούς (κυρίως στα σπειράματα, τα νεφρικά σωληνάρια και τα νεφρικά αγγεία) και στο αναπαραγωγικό σύστημα (κυρίως στο μυομήτριο και στα κοκκιώδη κύτταρα των θυλακίων της ωθήκης). Στο μυομήτριο η έκφρασή τους αναστέλλεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι AT² υποδοχείς υπερεκφράζονται σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι εγκεφαλικές βλάβες, οι βλάβες των αγγείων και η επούλωση των τραυμάτων. Διάφοροι παράγοντες έχουν ενο-

χοποιηθεί ότι διεγέρουν την έκφραση των AT² υποδοχέων, όπως η AII, η ινσουλίνη, ο IGF-I, ο NGF (nerve growth factor), οι IRF-I/IRF-II (interferon regulatory factor I και II) και η IL-1β^(11, 17).

ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ

Είναι μία από τις δεκάδες στεροειδείς ορμόνες των επινεφριδίων, κύριος ρόλος της οποίας είναι η ρύθμιση των ηλεκτρολυτών και του ύδατος στον οργανισμό^(4, 18). Παράγεται στη σπειροειδή μοίρα του φλοιού των επινεφριδίων από τη χοληστερόλη, η οποία αφενός μεν συντίθεται στα ίδια τα στεροειδικά κύτταρα από το οξικό οξύ, αφετέρου προσλαμβάνεται έτοιμη από την κυκλοφορία (80%) κυρίως υπό τη μορφή της LDL, μέσω ειδικών υποδοχέων (Εικ. 2).

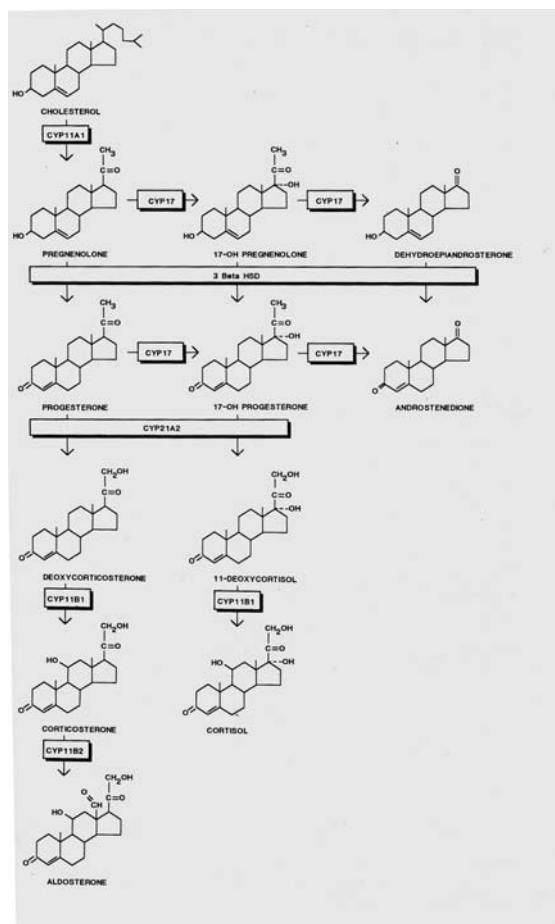


Εικόνα 2. Ιστολογική τομή επινεφριδίου. Ο μνελό αντιρροσωπεύει το 10%, ενώ ο φλοιός το υπόλοιπο 90% των επινεφριδίου. Ο φλοιός αποτελείται από 3 στιβάδες, την σπειροειδή (zona glomerulosa), την στηλιδωτή (zona fasciculata) και την δικτυωτή (zona reticularis).

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι εκτός της LDL και η HDL χοληστερόλη προ-

σολαμβάνεται μέσω ειδικών υποδοχέων από τα επινεφριδιακά κύτταρα.

Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση της ελεύθερης χοληστερόλης βρίσκεται υπό τον έλεγχο ενδο- και εξωκυττάριων ρυθμιστικών μηχανισμών. Η αύξησή της αναστέλλει την πρόσληψη της LDL προκαλώντας μείωση των LDL υποδοχέων. Επίσης, αυξημένη πρόσληψη LDL χοληστερόλης προάγει την εστεροποίηση και ενδοκυττάρια αποθήκευση της χοληστερόλης υπό μορφή σταγονιδίων και ταυτόχρονα αναστέλλει την ενδοκυττάρια σύνθεσή της μειώνοντας τη δραστηριότητα του ενζύμου HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A), καθοριστικού παράγοντα του ρυθμού σύνθεσης της χοληστερόλης. Από τους εξωκυττάριους μηχανισμούς ο πλέον σημαντικός είναι η υποφυσιακή ορμόνη ACTH, η οποία ελέγχει τη σύνθεση και έκριση όλων των ορμονών των φλοιού των επινεφριδίων (Εικ. 3).



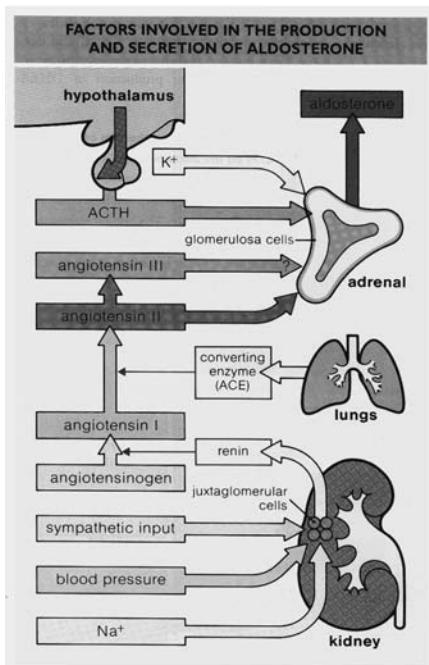
Εικόνα 3. Βιοσυνθετική οδός κορτιζόλης, αλδοστερόνης και επινεφριδιακών ανδρογόνων

Η ACTH αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων και τη δραστηριότητα της εστεράσης της χοληστερόλης στα κύτταρα του φλοιού των επινεφριδίων, με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια αύξηση της ελεύθερης χοληστερόλης.

Τα επινεφριδιακά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να παράγουν οποιαδήποτε στεροειδική ορμόνη ανάλογα με το ενζυμικό σύστημα που έχουν αναπτύξει. Λόγω της κιλειστής γειτνίασης των διαφόρων επινεφριδιακών κυττάρων, οποιαδήποτε συγγενής ή επικτητή ενζυμική διαταραχή σε ένα από αυτά επηρεάζει τη λειτουργία των άλλων. Κλασικό παράδειγμα είναι τα ενζυμικά σφάλματα στη σύνθεση της κορτιζόλης τα οποία συχνά συνοδεύονται από διαταραχές στη σύνθεση των επινεφριδιακών ανδρογόνων και στην έκκριση της ALD. Η κατανόηση του ρόλου της ALD και εν γένει των στεροειδών ορμονών των επινεφριδίων στην υπέρταση, απαιτεί καλή γνώση της βιοσύνθεσης και του μεταβολισμού τους.

ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Η έκκριση της ALD ρυθμίζεται από ποικιλία διαφορετικών παραγόντων με πολύπλοκους μηχανισμούς, πολλοί των οποίων παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Μεταξύ αυτών το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και το K^+ αποτελούν τους κύριους ρυθμιστικούς παράγοντες, ενώ η ACTH και οι άλλοι παράγοντες φαίνεται ότι έχουν δευτερεύοντα σημασία (Εικ. 4).



Εικόνα 4. Φυσιολογικοί μηχανισμοί ρύθμισης της σύνθεσης και έκκρισης της αλδοστερόνης.

1. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Το δραστικό του μόριο είναι η ΑΙΙ, το οποίο είναι ισχυρός διεγέρτης της έκκρισης της ALD. Συνδέεται με τους ειδικούς ΑΤ¹ μεμβρανικούς υποδοχείς και διεγείρει τη δραστηριότητα των ενζύμων που καταλύουν τη μετατροπή της χοληστερόλης σε Δ5-πρεγνενολόνη και της κορτικοστερόνης σε ALD. Αδρανοποιείται εντός λεπτών μεταβολιζόμενο από τις πεπτιδάσες των ιστών και του αίματος.
2. Κάλιο-Νάτριο. Υπάρχει σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των συγκεντρώσεων K^+ και ALD στην κυκλοφορία. Το

K^+ διεγείρει άμεσα την έκκριση ALD από τον φλοιό των επινεφριδίων, ενώ η ALD μειώνει τα επίπεδα K^+ στο αίμα αυξάνοντας την απέκκρισή του από τους νεφρούς. Η σχέση αυτή χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερη ευαισθησία, καθόσον μικρές, εντός των φυσιολογικών ορίων, μεταβολές των συγκεντρώσεων του K^+ στον ορό συνοδεύονται από σημαντικές μεταβολές στην έκκριση της ALD. Αύξηση του K^+ στον ορό κατά 0.1 mmol/L αυξάνει την ALD κατά 35%, ενώ μείωση κατά 0.3 mmol/L μειώνει την ALD κατά 46%⁽¹⁹⁾. Το Na^+ επηρεάζει την έκκριση της ALD έμμεσα, τροποποιώντας την έκκριση της ρενίνης.

3. Υποφυσιακοί παράγοντες. Η ACTH είναι ο σημαντικότερος διεγερτικός υποφυσιακός παράγοντας της έκκρισης της ALD, χωρίς όμως να αποκλείεται η συμμετοχή και άλλων⁽¹⁸⁾. Η ACTH προκαλεί οξεία αύξηση της έκκρισης της ALD, η οποία όμως σε αντίθεση με εκείνη που προκαλεί η AII, είναι πεπερασμένης διάρκειας, μικρότερης των 24 ωρών παρά τη συνεχιζόμενη έγχυση ACTH^(20, 21). Η μικρή διάρκεια δράσης της ACTH αποδίδεται σε άμεσες αλλαγές της συμπεριφοράς των κυττάρων της σπειροειδούς μοίρας των επινεφριδίων, όπως μείωση των μεμβρανικών υποδοχέων της ACTH και αλλαγές των ενδοκυττάριων μηχανισμών μεταβίβασης του ερεθίσματος. Η δράση της ACTH φαίνεται να είναι δευτερεύουσας σημασίας, καθόσον μετά από υποφυσεκτομή η έκκριση της ALD παραμένει αμετάβλητη, ελεγχόμενη από τους δύο κύριους ρυθμιστικούς παράγοντες, το K^+ και την AII.

4. Άλλοι ρυθμιστικοί παράγοντες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ALD βρίσκεται υπό μέγιστη ντοπαμινεργική αναστολή, καθόσον έγχυση ντοπαμίνης δεν επηρεάζει ούτε τη βασική ούτε τη διεγειρόμενη με AII και ACTH έκκριση της ορμόνης, η οποία όμως αυξάνει σημαντικά μετά από χορήγηση αναστολέων της ντοπαμίνης⁽²²⁾. Η δράση της ντοπαμίνης στην έκκριση της ALD φαίνεται να ασκείται μέσω των D^2 μεμβρανικών υποδοχέων. Το ANP φαίνεται να ασκεί λειτουργική και τροφική επίδραση στη σπειροειδή μοίρα των επινεφριδίων⁽⁴⁾. Αναστέλλει άμεσα την έκκριση της ALD είτε σε βασικές συνθήκες, είτε μετά από διέγερση με AII, ACTH ή K^+ , εμποδίζοντας την είσοδο του Ca^{2+} στο εσωτερικό των κυττάρων. Παρατεταμένη έγχυση ANP σε ποντίκια προκαλεί ατροφία της σπειροειδούς ζώνης. Επίσης, υποδοχείς σωματοστατίνης έχουν ανιχνευθεί στην σπειροειδή ζώνη και μέσω αυτών η ορμόνη αναστέλλει τη διεγερτική δράση της AII στην έκκριση της ALD⁽³⁾.

ΑΙΤΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΥ

Ο ΠΥΑ περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Jerome Conn το 1954 και αποτελεί την κύρια αιτία ενδοκρινικής υπέρτασης. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε μη επιλεγμένο υπερτασικό πληθυσμό παραμένει ουσιαστικά αδιευκρίνιστη, καθόσον στις διάφορες μελέτες ποικίλει σημαντικά από 0.5 έως 14.4%^(23, 24). Οι μεγάλες διαφορές οφείλονται, κυρίως, στον τρόπο επιλογής των ασθενών και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται. Ανεξάρτητα από τα αίτια, σήμερα διαμορφώνονται δύο τάσεις. Η μία υποστηρίζει ότι η συχνότητα του ΠΥΑ είναι πολύ μεγαλύτερη απ' ότι παλαιότερα πιστεύαμε και η άλλη ότι με την εφαρμογή των νέων διαγνωστικών μεθόδων, και κυρίως του λόγου ALD/ρενίνη, η διάγνωση του ΠΥΑ ως αιτία υπέρτασης υπερεκτιμάται στον γενικό πληθυσμό.

Στους υπότυπους του ΠΥΑ περιλαμβάνεται: α) το αδένωμα (aldosterone producing adenoma, APA), β) η ιδιοπαθής αμφοτερόπλευρη επινεφριδιακή υπερπλασία (idiopathic bilateral adrenal hyperplasia, IBAH ή IH), γ) η πρωτοπαθής επινεφριδιακή υπερπλασία (Primary adrenal hyperplasia, PAH), δ) το επινεφριδιακό καρκίνωμα και ε) οι οικογενείς μορφές που περιλαμβάνουν τον οικογενή υπεραλδοστερονισμό τύπου-I (FH-I: familial hyperaldosteronism type-I), ο οποίος αποκαλείται και θεραπεύσιμος με γλυκοκορτικοειδή υπεραλδοστερονισμός (glucocorticoid remedial aldosterone-nism, GRA) και τον οικογενή υπεραλδοστερονισμό τύπου-II (FH-II: familial hyperaldosteronism type-II). Σε όλες τις μορφές του ΠΥΑ οι βασικές κλινικές εκδηλώσεις και βιοχημικές εκτροπές οφείλονται στη δράση της ALD.

Στο 70-80% των περιπτώσεων ο ΠΥΑ οφείλεται σε ένα μικρό (0.5-2.0 cm) μονήρες αδένωμα των επινεφριδίων που παράγει ALD, ενώ στο 20-30% σε υπερπλασία των επινεφριδίων και μόνο στο 2% οφείλεται στον θεραπεύσιμο με γλυκοκορτικοειδή υπεραλδοστερονισμό, την PAH ή σε καρκίνωμα των επινεφριδίων^(4, 25, 26). Ο καρκίνος των επινεφριδίων αποτελεί ιδιαίτερα σπάνιο αίτιο πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού με μέγεθος κατά τη διάγνωση, συνήθως, μεγαλύτερο των 6 cm. Εξίσου σπάνια μορφή της νόσου αποτελεί και η PAH, η οποία σε όλες τις λειτουργικές δοκιμασίες συμπεριφέρεται όπως και το APA.

1. ΑΔΕΝΩΜΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ (ALDOSTERONE PRODUCING ADENOMA, APA)

Η παθογένεια των APA παραμένει άγνωστη, αν και η γενετική βάση δεν μπορεί να αποκλεισθεί, καθόσον έχει περιγραφεί ότι μπορεί να αποτελεί μία από τις

εκδηλώσεις του συνδρόμου MEN-I (multiple endocrine neoplasia type I). Η έκκριση της ALD στο APA είναι μερικώς αυτόνομη, καθόσον δεν καταστέλλεται πλήρως με την λήψη Na⁺ και την αύξηση του όγκου αίματος, ενώ επηρεάζεται στο πλείστον των περιπτώσεων από την ACTH⁽⁴⁾. Υπάρχουν δύο διαφορετικά είδη APA, ανάλογα με τη συμπεριφορά τους στην AII. Αυτά που δεν έχουν AT¹ υποδοχείς και δεν ανταποκρίνονται στην AII (85-90%) (AII unresponsive, APA-U) και αυτά που έχουν AT¹ υποδοχείς και ανταποκρίνονται στην AII (10-15%) (AII responsive, APA-R)^(25, 26). Τα APA-U ιστολογικά εμφανίζουν κυτταρικά χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν με εκείνα της στηλιδωτής ζώνης, ενώ τα APA-R ιστολογικά προσομοιάζουν με τη σπειροειδή ζώνη των επινεφριδίων ή αποτελούνται από κύτταρα με μεικτά χαρακτηριστικά (υβριδικά κύτταρα).

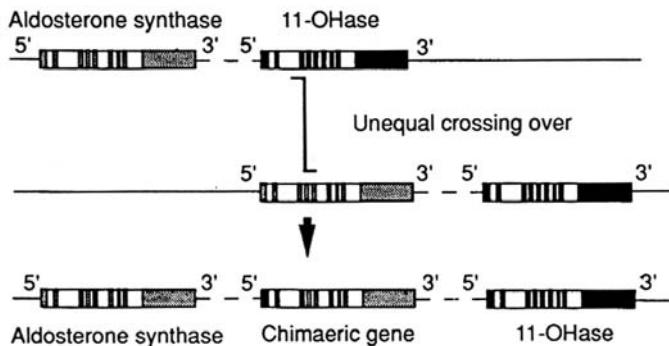
2. ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ (IDIOPATHIC BILATERAL ADRENAL HYPERPLASIA, IBAH ή IH)

Άγγωστη παραμένει η παθογένεια της ιδιοπαθούς υπερπλασίας των επινεφριδίων. Η παρονοία διάχυτης και όχι εστιακής ιστολογικά βλάβης, όπως στο αδένωμα, έχει επιτρέψει την υπόθεση ότι για τη γένεσή της υπεύθυνος είναι παράγοντας της κυκλοφορίας με διεγερτική δράση ειδικά επί της σπειροειδούς ζώνης των επινεφριδίων⁽⁴⁾. Μέχρι σήμερα έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι υποφυσιακοί παράγοντες (β -MSH, γ -MSH, β -Endorphin, κλπ), κανές όμως από αυτούς δεν φαίνεται να αποτελεί την γενεσιοναργό αιτία στον άνθρωπο. Οποιαδήποτε και αν είναι η αιτία της IH φαίνεται να προσδίδει στη νόσο χαρακτηριστική ευαισθησία στην AII. Για δεδομένη εγχυόμενη ποσότητα AII, η απάντηση της ALD στους ασθενείς με IH είναι πολύ μεγαλύτερη εκείνης των φυσιολογικών ατόμων.

3. ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΠΥΑ (FAMILIAL HYPERALDOSTERONISM) A. ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΠΥΑ TYPOY-I (FAMILIAL HYPERALDO-STEROINISM TYPE-I, FH-I)

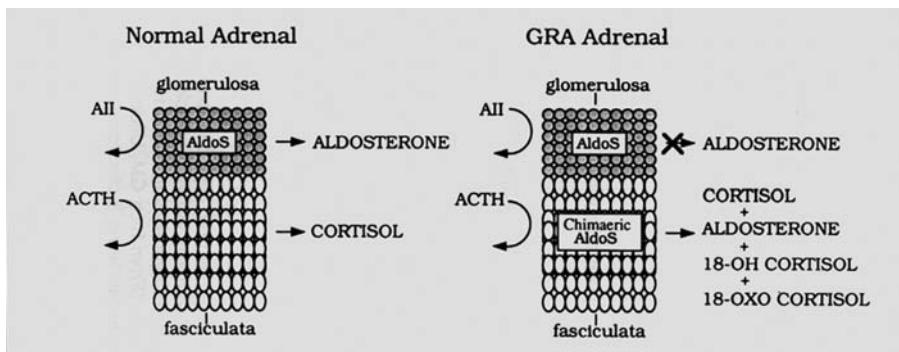
Στον FH-I η αιτία έχει γενετική βάση και οφείλεται σε συγκεκριμένο ενζυμικό σφάλμα της βιοσυνθετικής οδού των στεροειδών του φλοιού των επινεφριδίων^(27, 28), το οποίο εμφανίζει οικογενή κατανομή και μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Στα φυσιολογικά επινεφρίδια το γονίδιο CYP11B1 κωδικοποιεί την 11 β -υδροξυλάση, η οποία είναι υπεύθυνη για το τελικό στάδιο της βιοσύνθεσης της κορτιζόλης, δηλ. την υδροξυλίωση στη θέση 11 του μορίου της 11-δεοξυκορτιζόλης και τη μετατροπή της σε κορτιζόλη, ενώ

το γονίδιο CYP11B2 κωδικοποιεί τη συνθετάση της ALD, η οποία είναι υπεύθυνη για τη 18-υδροξυλίωση και τη 18-μεθυλ-οξείδωση, δηλ. τα δύο τελευταία στάδια της βιοσύνθεσης της ALD. Το CYP11B1 βρίσκεται αποκλειστικά υπό τον έλεγχο της ACTH, ενώ το CYP11B2² ελέγχεται από την AII. Στη μορφή FH-I του ΠΥΑ υπεύθυνο είναι ένα υβριδικό γονίδιο, το οποίο αποτελείται από την 5'-ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου CYP11B1 και την 5'-κωδική περιοχή του γονιδίου CYP11B2⁽²⁷⁾ (Εικ. 5).



Εικόνα 5. Γραφική αναπαράσταση σχηματισμού των χιμαιδικού γονιδίου, υπεύθυνο για τον FH-I.

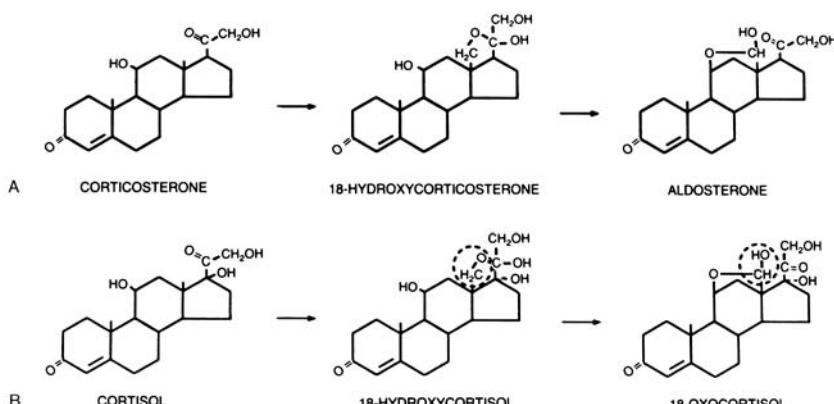
Το κωδικοποιημένο από το υβριδικό γονίδιο ένζυμο έχει υβριδικές ιδιότητες, δηλ. εμφανίζει δραστηριότητα συνθετάσης ALD, αλλά η έκφρασή του ρυθμίζεται από την ACTH και όχι από το σύστημα ρενίνης-AII, με αποτέλεσμα στον FH-I η σύνθεση και έκκριση της ALD να ελέγχεται από την ACTH (Εικ. 6).



Εικόνα 6. Μηχανισμός ρύθμισης παραγωγής αλδοστερόνης στην σπειροειδή και κορτιζόλης στην στηλιδωτή στιβάδα φυσιολογικού επινεφριδίου, καθώς και επινεφριδίου προερχομένου από άτομο με FH-I ή GRA (glucocorticoid-remediable aldosteronism).

Έτσι στον FH-I η ALD δεν αυξάνει, όπως συμβαίνει στα φυσιολογικά άτομα, στη δοκιμασία της 2-4ωρης ορθοστασίας μετά από ολονύκτια κατάκλιση, ούτε κατά τη δοκιμασία έγχυσης AII. Αντίθετα, κατά τη δοκιμασία της ορθοστασίας τα επίπεδα της ALD μειώνονται ακολουθώντας τον ημερήσιο ρυθμό έκκρισης της ACTH, ο οποίος χαρακτηρίζεται από υψηλές πρωινές τιμές, προοδευτικά μειούμενες κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επίσης, ο ημερήσιος ρυθμός έκκρισης ALD (πολλαπλές αιμοληψίες το 24ώρο) σε ασθενείς με FH-I, εμφανίζει υψηλού βαθμού συσχέτιση με τον ημερήσιο ρυθμό έκκρισης της κοστιζόλης και όχι με εκείνο της ρενίνης. Επιπροσθέτως, στον FH-I η ALD καταστέλλεται πλήρως και για μεγάλο διάστημα μετά την χορήγηση δεξαμεθαζόνης (0.5 mg ανά 6ωρο για 48 ώρες) και υπεραπαντά για αρκετές ημέρες στη χορήγηση ACTH. Αντίθετα, τα φυσιολογικά άτομα, καθώς και ασθενείς με άλλες μορφές ΠΥΑ, παρουσιάζουν παροδική μείωση των επιπέδων της ALD στη χορήγηση δεξαμεθαζόνης και παροδική αύξηση στη χορήγηση ACTH. Επιπλέον έχει ανακοινωθεί ότι στον FH-I απονοσίαζει η φυσιολογική ανταπόκριση της ALD στην έγχυση K⁺ (29).

Ο προσδιορισμός της γενετικής βάσης του FH-I έχει επιτρέψει να δοθεί λογική εξήγηση για τα αυξημένα επίπεδα της 18-υδροξυ-κορτιζόλης και 18-οξο-κορτιζόλης στα ούρα ασθενών με την πάθηση αυτή (Εικ. 7) (26).



Εικόνα 7. A. Μετατροπή της κορτικοστερόνης σε αλδοστερόνη υπό την επίδραση της συνθάσης της αλδοστερόνης υπό φυσιολογικές συνθήκες.

B. Ανόμαλος μεταβολισμός της κορτιζόλης στον FH-I. Παροντά των νβριδικού γονιδίου, η κορτιζόλη υφίσταται περαιτέρω οξείδωση και μεταβολίζεται σε C-18 οξειδωμένα παράγωγα, την 18-υδροξυ-κορτιζόλη και 18-οξο-κορτιζόλη (νβριδικά στεροειδή), των οποίων η παραγωγή είναι ιδιαίτερα αυξημένη στον FH-I και ελέγχεται από την ACTH της υπόφυσης.

Οι ενώσεις αυτές ονομάζονται υβριδικά στεροειδή, καθόσον η σύνθεσή τους απαιτεί την παρουσία του υβριδικού γονιδίου του FH-I, και αποτελούν μη φυσιολογικούς μεταβολίτες της κορτιζόλης. Στα φυσιολογικά άτομα το γονίδιο CYP11B1 εκφράζεται κυρίως στη στηλιδωτή ζώνη των επινεφριδίων που παράγει κορτιζόλη, και σε περιορισμένη έκταση στη σπειροειδή ζώνη που παράγει ALD. Αντίθετα, το γονίδιο της συνθάσης της ALD CYP11B2 εκφράζεται αποκλειστικά στη σπειροειδή ζώνη, όπου και παρατηρείται αποκλειστικά 18-υδροξύ και 18-όξο ενζυμική δραστηριότητα. Επίσης, στη σπειροειδή ζώνη δεν εκφράζεται το ένζυμο 17α-υδροξυλάση, το οποίο εκφράζεται αποκλειστικά στη στηλιδωτή ζώνη και είναι απαραίτητο για την σύνθεση της κορτιζόλης. Εφόσον η σπειροειδής ζώνη αδυνατεί να παράγει κορτιζόλη και η στηλιδωτή δεν διαθέτει το ένζυμο συνθάση της ALD, τότε για την ανεύρεση των 18-υδροξύ και 18-όξο μεταβολιτών της κορτιζόλης στα ούρα ασθενών με FH-I μόνο μία λογική εξήγηση μπορεί να δοθεί. Το χιμαιρικό γονίδιο που προκαλεί τη νόσο να εκφράζεται όχι μόνο στη σπειροειδή ζώνη αλλά και στη στηλιδωτή, όπου η παραγόμενη κοστιζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υπόστρωμα του υβριδικού ενζύμου και να υποστεί 18-υδροξυλίωση και 18-οξείδωση του μορίου της. Πράγματι, το υβριδικό γονίδιο έχει βρεθεί να εκφράζεται και στις τρεις ζώνες του φλοιού ενός επινεφριδίου, το οποίο αφαιρέθηκε από ασθενή με FH-I⁽³⁰⁾. Παραδόξως, και για άγνωστους λόγους, αυξημένα επίπεδα υβριδικών στεροειδών στα ούρα ανευρίσκονται και σε ασθενείς με αδένωμα των επινεφριδίων που παράγει ALD⁽²⁶⁾. Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηριστικά εμφανίζουν αδυναμία ανταπόκρισης στην AII. Αντίθετα, ασθενείς με αδένωμα των επινεφριδίων ή αμφοτερόπλευρη υπερπλασία που ανταποκρίνονται στην AII, συνήθως, έχουν φυσιολογικά επίπεδα υβριδικών στεροειδών.

B. ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΠΥΑ ΤΥΡΟΥ-II (FAMILIAL HYPERALDOSTERONISM TYPE-II, FH-II)

Από τα μέχρι σήμερα στοιχεία φαίνεται ότι ο FH-II εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα απ' ότι ο FH-I⁽²⁸⁾. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1991 από τον Gordon και τους συνεργάτες του⁽³¹⁾ και ορίζεται ως η μορφή εκείνη του ΠΥΑ που δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και περιλαμβάνει οικογενείς μορφές APA και IH. Διαφοροποιείται του FH-I από την συμπεριφορά του στη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη για 2-4 μέρες κατά την οποία παρατηρείται μερική και όχι πλήρης καταστολή της ALD.

Οι κλινικές εκδηλώσεις καθώς και οι βιοχημικές εκτροπές που παρατηρούνται στον FH-II δεν διαφοροποιούνται από τις αντίστοιχες του ΠΥΑ. Το μόνο στοι-

χείο που διαφοροποιεί τη μορφή αυτή είναι η οικογενής εμφάνιση. Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει με τον FH-I, το υπεύθυνο γενετικό σφάλμα στον FH-II, καθώς και ο ακριβής τρόπος μεταβίβασης της νόσου παραμένουν αδιευκρίνιστα⁽²⁸⁾.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΥΑ

Το APA είναι συχνότερο στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες και εμφανίζεται σπάνια κατά την παιδική ηλικία. Αντίθετα, η IH εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες και σε μεγαλύτερη ηλικία (συνήθως > 50 ετών) σε σχέση με το APA (συνήθως < 50 ετών)^(4, 25, 26). Η ΑΠ στο APA είναι ήπια ή σημαντικά αυξημένη και συνήθως ανθεκτική στην μη ειδική αντιυπερτασική αγωγή⁽³²⁾. Στον FH-I η ΑΠ εμφανίζεται, συνήθως, σε πολύ μικρότερη ηλικία (παιδική) και ποικίλει σημαντικά. Μπορεί να είναι ιδιαίτερα αυξημένη και ανθεκτική στη μη ειδική αντιυπερτασική θεραπεία, αποτελεί δε συχνά αιτία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε νεαρή ηλικία (20-47 ετών). Σε σημαντικό όμως ποσοστό ασθενών με FH-I η ΑΠ, όπως και ο βιοχημικός έλεγχος, παραμένει εντός των φυσιολογικών ορίων και έτσι η νόσος μπορεί να διαφύγει της προσοχής και να διαγνωσθεί σε προχωρημένη ηλικία. Γενικώς, όλες οι εκδηλώσεις της νόσου, όπως η υπέρταση, η υποκαλιαιμία και η αύξηση των επιπέδων της ALD, είναι σοβαρότερου βαθμού στους ασθενείς με APA, παρ' ότι στους ασθενείς με IH ή FH-I.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΥΑ

Ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος για τον ΠΥΑ δεν παρέχει ειδικές διαγνωστικές πληροφορίες. Παρέχει όμως σημαντικές μη ειδικές ενδείξεις, όπως η υποκαλιαιμία, η μεταβολική αλκάλωση και η ήπια υπερνατριαιμία. Σημαντική, επισης, βοήθεια μπορεί να δώσει και η ακριβής μέτρηση K⁺ στα ούρα. Αυξημένη αποβολή K⁺ στα ούρα (> 30 mmol/24ωρο), παρουσία υποκαλιαιμίας χωρίς εξωγενή πρόσληψη K⁺, αποτελεί ισχυρή ένδειξη υπεραλδοστερονισμού. Όμως η υποκαλιαιμία (< 3.5 mmol/L) δεν αποτελεί σταθερό εύρημα, καθώς σημαντικό ποσοστό ασθενών (7-40%) με ΠΥΑ, κυρίως αυτών με FH-I (>50%), έχουν φυσιολογικά επίπεδα K⁺. Τα επίπεδα K⁺ στο αίμα εξαρτώνται άμεσα από την ημερήσια πρόσληψη και την ανάλογη αποβολή Na⁺ στα ούρα. Η συγκέντρωση του Na⁺ στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια καθορίζει την ανταλλαγή Na⁺-K⁺ και την τελική έκκριση K⁺ στα ούρα. Έτσι η μείωση της πρόσληψης Na⁺ (συνήθης στους υπερτασικούς ασθενείς), μπορεί να καλύψει την έλλειψη K⁺. Επίσης, υπερτασικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υποκαλιαιμία, η οποία δεν οφείλε-

ται σε υπερέκκριση ALD, αλλά σε άλλα αίτια (χορήγηση διουρητικών κλπ), η λήψη γλυκίριζας ή διάφορα σύνδρομα υπερέκκρισης άλλων αλατοκορτικοειδών. Υπερτασικοί ασθενείς με υποκαλιαιμία μετά από λήψη διουρητικών θα πρέπει να επανελέγχονται μετά την αποκατάσταση του ελλείμματος K^+ .

Επίπεδα Na^+ στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ή ήπια υπερνατριαιμία αποτελούν λιγότερο συχνό εύρημα. Η παρουσία της υπερνατριαιμίας φαίνεται ότι οφείλεται σε επαναπροσδιορισμό της ευαισθησίας του ωσμωστάτου. Στα φυσιολογικά άτομα κάθε κατακράτηση Na^+ συνοδεύεται από ανάλογη κατακράτηση νερού, ώστε οι συγκεντρώσεις Na^+ και η οσμωτική πίεση αίματος να διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα. Στους ασθενείς με ΠΥΑ φαίνεται ότι η ευαισθησία του ωσμωστάτου είναι μειωμένη με επακόλουθη τη μειωμένη κατακράτηση νερού. Τέλος, σπανιότερα παρατηρείται υπομαγνησιαιμία και υπεργλυκαιμία (4, 25, 26, 32).

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ (screening tests)

Η αυτόματη υποκαλιαιμία/μεταβολική αλκάλωση σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα ALD και κατασταλμένα επίπεδα ρενίνης σε τυχαία πρωινή αιμοληψία αποτελούν την χαρακτηριστική διαγνωστική τριάδα του ΠΥΑ. Συνύπαρξη όμως και των τριών αυτών παραμέτρων δεν ανευρίσκεται σε όλες τις περιπτώσεις ΠΥΑ. Όπως ήδη ελέχθη, η υποκαλιαιμία είναι μη ειδική και μη σταθερή εκδήλωση. Η ρενίνη, επίσης, μπορεί να είναι κατασταλμένη σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις του ΠΥΑ, αλλά και σε σημαντικό ποσοστό (25-30%) ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση, επηρεάζεται δε σημαντικά από την ημερήσια πρόσληψη Na^+ . Επιπλέον, σε περιπτώσεις ήπιων μορφών ΠΥΑ, όπου η ημερήσια πρόσληψη Na^+ περιορίζεται σημαντικά και για μεγάλο χρονικό διάστημα, τα επίπεδα ρενίνης πλάσματος μπορεί να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Επίσης, ο ΠΥΑ μπορεί να χαρακτηρίζεται από κατασταλμένα επίπεδα ρενίνης πλάσματος, αλλά φυσιολογικά επίπεδα ALD. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι οι βασικές μετρήσεις ρενίνης και ALD εμφανίζουν σε σημαντικό ποσοστό αλληλοκάλυψη μεταξύ ΠΥΑ και ιδιοπαθούς υπέρτασης. Με βάση τα δεδομένα αυτά, ούτε η υποκαλιαιμία, ούτε οι βασικές μετρήσεις ρενίνης και ALD στο πλάσμα μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα κριτήρια διάγνωσης του ΠΥΑ και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δοκιμασίες πρώτης γραμμής. Η διαγνωστική τους ευαισθησία θεωρείται περιορισμένη, με αποτέλεσμα ένα ποσοστό ασθενών με ΠΥΑ να παραμένει αδιάγνωστο.

Οι αδυναμίες αυτές οδήγησαν στη χρήση δοκιμασιών πρώτης γραμμής για τον ΠΥΑ με μεγαλύτερη ευαισθησία. Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη είναι ο λόγος

ALD πλάσματος (PA, ng/ml) προς δραστικότητα ρενίνης πλάσματος (plasma renin activity, PRA, ng/ml/h), ο οποίος φαίνεται να διαθέτει τη μεγαλύτερη εναισθησία στο διαχωρισμό μεταξύ ιδιοπαθούς υπέρτασης και ΠΥΑ^(26, 33, 34, 35). Αύξηση του λόγου PA/PRA είναι ενδεικτική ΠΥΑ. Σημαντική όμως διαφωνία υπάρχει ως προς τον καθορισμό του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Αρχικά ο Hiramatsu και συν.⁽³⁶⁾ παρατήρησαν ότι ο λόγος PA/PRA ήταν < 20 σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και > 40 σε ασθενείς με ΠΥΑ. Στη συνέχεια όμως παρατηρήθηκε σημαντική αλληλοκάλυψη τιμών μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων, με συνέπεια σημαντική ασυμφωνία και σύγχυση. Η σύγχυση αυτή φαίνεται να οφείλονται αφενός μεν στη φύση του ίδιου του ΠΥΑ, ο οποίος είναι νόσος με βραδεία πορεία και με διαφορετικές κλινικές-βιοχημικές εκδηλώσεις αναλόγως του σταδίου εξέλιξης, αφετέρου σε διαφορές μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων. Συνιστάται κάθε εργαστήριο να στηρίζεται στα δική του εμπειρία και τα δικά του φυσιολογικά όρια του λόγου PA/PRA. Παρόλα αυτά, οι περισσότεροι υποστηρίζουν ότι PA/PRA >20 αποτελεί ενδεικτικό και >50 διαγνωστικό κριτήριο ΠΥΑ^(26, 33).

Επειδή η υποκαλιαιμία, καθώς και ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα, κυρίως οι αναστολείς του ΜΕΑ, οι β-αδρενεργικοί αναστολείς και η σπιρονολακτόνη, επηρεάζουν σημαντικά το λόγο PA/PRA, θα πρέπει οι μετρήσεις της ALD και της ρενίνης να γίνουν αφού προηγουμένως έχουν αποκατασταθεί οι απώλειες K⁺ και οι ασθενείς έχουν διακόψει την αντιυπερτασική αγωγή. Το συνιστώμενο χρονικό διάστημα διακοπής για τους αναστολείς του ΜΕΑ και τους β-αναστολείς είναι τουλάχιστον 2 εβδομάδες, ενώ για τη σπιρονολακτόνη τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι πλήρως κατασταλμένη PRA σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, αποτελεί ισχυρότατη ένδειξη ΠΥΑ. Σε σοβαρές υπερτάσεις, όπου η διακοπή κάθε αγωγής δεν είναι εφικτή, συνιστάται η χορήγηση α1-αδρενεργικών αναστολέων, που επηρεάζουν ελάχιστα το λόγο PA/PRA. Δεύτερη επιλογή είναι οι αναστολείς των διαύλων Ca⁺⁺. Οι μετρήσεις ρενίνης και ALD θα πρέπει να γίνονται πρώι, με τους ασθενείς σε ορθιά θέση για τουλάχιστον 2 ώρες.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΠΥΑ

Η διάγνωση του ΠΥΑ περιλαμβάνει συγκεκριμένες δοκιμασίες. Οι δοκιμασίες αυτές βασίζονται στο γεγονός ότι, όλες οι αιτίες του ΠΥΑ χαρακτηρίζονται, συνήθως, από μερική αυτονομία στην έκκριση της ALD και κατασταλμένα επίπεδα ρενίνης, με συνέπεια αδυναμία καταστολής της ALD με αύξηση του ενδαγγειακού όγκου. Επειδή μη ελεγχόμενες συνθήκες μπορεί να επηρεάσουν

τα αποτελέσματα, η διερεύνηση σωστό είναι να γίνεται σε εξειδικευμένα τμήματα εντός του νοσοκομείου. Οι συνήθεις δοκιμασίες είναι:

1. Προσδιορισμός ALD στα ούρα-24ώρων

Οι ασθενείς με πιθανό ΠΥΑ τίθενται σε δίαιτα με συμπληρωματική χορήγηση NaCl, 10-12 g/24ωρο για 3 συνεχείς ημέρες^(26, 33). Απαραίτητη θεωρείται η συγχορήγηση K⁺ προς αποφυγή υποκαλιαιμίας, συνεπεία της αυξημένης πρόσληψης Na⁺. Στην συνέχεια γίνεται συλλογή ούρων 24ώρου για προσδιορισμό ALD και Na⁺. Τιμές ALD ούρων μεγαλύτερες των 12 µg/24ωρο (430 nmol/24ωρο) θεωρούνται διαγνωστικές της νόσου, με την προϋπόθεση ότι η αποβολή NaCl στα ούρα υπερβαίνει τα 200 mEq/24ωρο. Η δοκιμασία έχει αξιοσημείωτη ενασθησία και ειδικότητα (96% και 93% αντίστοιχα).

2. Έγχνση NaCl

Ισότονο διάλυμα NaCl χορηγείται IV με ρυθμό 500 ml/ώρα για 4-6 ώρες με στόχο την οξεία αύξηση του ενδαγγειακού όγκου⁽²⁶⁾. Προηγείται πάντα δίαιτα με ελεύθερη πρόσληψη Na⁺. Προσδιορισμός της ALD και κορτιζόλης στο αίμα γίνεται πριν και στην συνέχεια κάθε ώρα μέχρι το τέλος της δοκιμασίας. Η μέτρηση της κορτιζόλης θεωρείται απαραίτητη για την αξιολόγηση των επιπέδων της ALD. Αναμένεται προοδευτική μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης σύμφωνα με το φυσιολογικό ημερήσιο ρυθμό έκκρισης της ορμόνης. Αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης σημαίνει παρέμβαση στρεσογόνου παράγοντα μέσω κινητοποίησης της ACTH, η οποία, εκτός της κορτιζόλης, μπορεί οξέως να αυξήσει σημαντικά και τα επίπεδα της ALD. Η χορήγηση K⁺ θεωρείται και στη δοκιμασία αυτή απαραίτητη. Αδυναμία καταστολής της ALD<4-5 ng/dl (110-140 pmol/dl) στο τέλος της δοκιμασίας θεωρείται διαγνωστική της νόσου. Η φόρτιση με NaCl δεν πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού υπέρταση, αμφιβληστροειδοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσο.

3. Δοκιμασία καπτοπρίλης

Πλεονέκτημα της δοκιμασίας είναι ότι μπορεί να γίνει και σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η φόρτιση με NaCl^(25, 26). Υπάρχουν διάφορες παραλλαγές με διαφορετικές δοσολογίες και θέσεις του ασθενούς κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Η αρχή στην οποία βασίζεται είναι ότι στα άτομα με ή χωρίς υπέρταση, η οξεία αναστολή του ΜΕΑ προκαλεί σημαντική μείωση της έκκρισης της ALD. Αυτό δεν συμβαίνει στον ΠΥΑ όπου η ρενίνη είναι χρονίως κατασταλμένη και η ALD εμφανίζει σχετική αυτονομία. Χορηγείται καπτοπρίλη σε δόσεις

25-50 mg PO, ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε ύπτια θέση. Προηγείται δίαιτα ελεύθερης πρόσληψης NaCl και αποκατάσταση της απώλειας K⁺. Προσδιορίζονται τα επίπεδα ALD και ρενίνης πριν και 120 min μετά τη χορήγηση της καπτοπρίλης. Πτώση της ALD κατά 20 % ή κάτω των 15 ng/dl (410 pmol/L) θεωρείται φυσιολογική απάντηση. Η ευαισθησία της δοκιμασίας κυμαίνεται μεταξύ 90 και 100%, ενώ η ειδικότητα μεταξύ 50 και 80% και δεν φαίνεται να πλεονεκτεί της διαγνωστικής σημασίας του λόγου PA/PRA.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Με τις ανωτέρω δοκιμασίες επιβεβαιώνεται η διάγνωση, όχι όμως και το ακριβές αίτιο του ΠΥΑ. Η διαφορική διάγνωση των αιτίων του ΠΥΑ είναι δύσκολη διαδικασία, αλλά ταυτόχρονα ιδιαίτερα σημαντική πρόκληση, καθόσον η θεραπευτική αντιμετώπιση διαφοροποιείται ανάλογα. Συγκεκριμένα, στο APA η αντιμετώπιση είναι χειρουργική, ενώ σε όλες τις άλλες αιτίες φαρμακευτική. Σωστή όμως αξιολόγηση των κατάλληλων δοκιμασιών και επιτυχής διαφορική διάγνωση δεν είναι εφικτή χωρίς άριστη γνώση των παθογενετικών μηχανισμών και των μηχανισμών ελέγχου της έκκρισης της ALD σε κάθε μία από αυτές τις αιτίες. Δυστυχώς, μέχρι σήμερα τα σημαντικά ελλείμματα γνώσεων που υπάρχουν, καθιστούν την επιλογή της ιδανικής δοκιμασίας για τη διαφορική διάγνωση της νόσου ιδιαίτερα προβληματική. Οι σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των εξειδικευμένων κέντρων μελέτης της νόσου οφείλονται, κυρίως, στη διαφορετική εργαστηριακή υποδομή και εμπειρία που διαθέτουν. Οι διαθέσιμες σήμερα μέθοδοι διαφορικής διάγνωσης είναι:

1. Δοκιμασία ύπτιας-όρθιας θέσης.

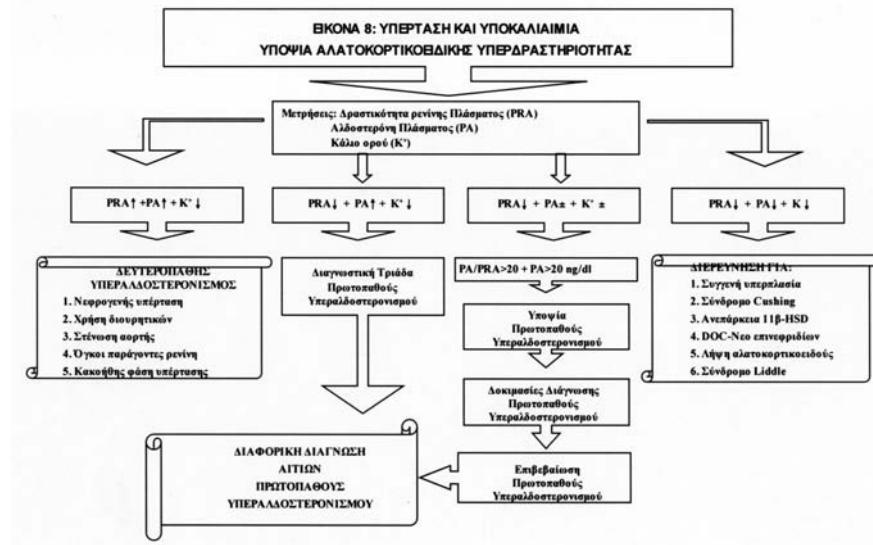
Η χρήση της δοκιμασίας αυτής βασίσθηκε στην αρχική παρατήρηση ότι η έκκριση της ALD στην IH χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευαισθησία στην IV χορήγηση AII, ενώ στα APA εξαρτάται, κυρίως, από την ACTH. Μετά από ολονύκτια κατάκλιση προσδιορίζονται τα επίπεδα ρενίνης, ALD και κορτιζόλης σε ύπτια (8 πρωί) και μετά από 2-4 ώρες όρθια θέση^(25, 26). Για τη μέγιστη δυνατή απόδοση της δοκιμασίας οι ασθενείς πρέπει να είναι σε ελεύθερη πρόσληψη Na⁺ (>150 mEq/24h) και με φυσιολογικά επίπεδα K⁺ αίματος. Η δοκιμασία θα πρέπει να εκτελείται σε αισθενείς χωρίς stress, καθόσον αυτό μπορεί να επηρεάσει την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και αναφέρεται στο 32% των περιπτώσεων^(25, 26, 37). Αξιόπιστος δείκτης ύπαρξης stress αποτελεί η αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης, ενώ φυσιολογικά αναμένεται προοδευτική πτώση της ορμό-

νης (ημερήσιος ρυθμός έκκρισης). Στους ασθενείς με APA τα επίπεδα της ALD παρουσιάζουν πτώση ή μένουν αμετάβλητα, ενώ σε αυτούς με IH παρατηρείται σημαντική αύξηση. Η εξήγηση που αρχικά εδόθη είναι ότι στα APA η ρενίνη είναι πλήρως κατασταλμένη, λόγω της βαρύτητας της νόσου, σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στην IH, όπου η ρενίνη είναι μεν χαμηλή όχι όμως πλήρως κατασταλμένη. Έτσι στα APA η ρενίνης παραμένει κατασταλμένη στην όρθια θέση, ενώ στην IH παρουσιάζει μικρή μεν αλλά δραστική αύξηση, λόγω της ευαισθησίας της νόσου στην AII. Η αύξηση αυτή της ρενίνης συχνά είναι τόσο μικρή που δεν είναι εργαστηριακά ανιχνεύσιμη, καθόσον η ευαισθησία των μεθόδων μέτρησης της ρενίνης είναι περιορισμένη⁽³⁸⁾. Με την πάροδο όμως του χρόνου και την απόκτηση μεγαλύτερης εμπειρίας, η ευαισθησία και η ειδικότητα της δοκιμασίας περιορίσθηκε στα 80% και 85% αντίστοιχα. Αυτό οφείλεται: i στην αδυναμία, πολλές φορές, να εξασφαλισθούν οι ιδανικές συνθήκες εκτέλεσης που προαναφέρθηκαν, ii στην παρουσία λειτουργικών υποδοχέων AII στο 15-20% των APA, iii στη μείωση των επιπέδων της ALD που παρουσιάζουν μερικοί ασθενείς με IH, όπως και οι ασθενείς με APA. Οι λόγοι αυτοί περιορίζουν τη διαγνωστική αξία της δοκιμασίας.

2. Προσδιορισμός μεταβολιτών ALD και κορτιζόλης (αίμα και ούρα).

Η 18-OH-κορτικοστερόνη (18-OH-B) είναι ενδιάμεσος μεταβολίτης της βιοσυνθετικής οδού της ALD και συγκεκριμένα ο μεταβολίτης πριν την τελική σύνθεση της ορμόνης. Παρά το γεγονός ότι τιμές 18-OH-B στο αίμα > 100 ng/dl έχουν θεωρηθεί διαγνωστικές του APA, η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου δεν υπερβαίνει το 82%. Αυτό οφείλεται στο ότι η υπερέκκριση της 18-OH-B δεν αποτελεί αποκλειστικό χαρακτηριστικό του APA βασισμένο στην αιτιολογία της νόσου, αλλά δείκτη μόνο του ρυθμού παραγωγής της ALD^(4, 26).

Μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια φαίνεται ότι έχουν οι μετρήσεις της 18-OXO-κορτιζόλης (18-OXO-F) και 18-OH-κορτιζόλης (18-OH-F) στα ούρα 24ώρου (Εικ. 8), ενώσεις οι οποίες αποτελούν μοναδικούς υβριδικούς μεταβολίτες της κορτιζόλης. Υποστηρίζεται ότι ο προσδιορισμός της 18-OH-F και 18-Oxo-F στα ούρα 24ώρου, μπορεί να διαγνώσει με ακρίβεια τον FH-I και να διαχωρίσει το APA από την IH^(33, 39). Στην IH οι συγκεντρώσεις τους στα ούρα είναι εντός των φυσιολογικών ορίων, στο APA μετρίως αυξημένες, ενώ στον FH-I υπερβαίνουν κατά 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (>3000 nmol)⁽³³⁾. Οριστικά συμπεράσματα όμως αναμένονται από την εφαρμογή της μεθόδου σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.



Εικόνα 8

3. Αξονική (CT) και μαγνητική τομογραφία (MRI)

Η CT αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση των επινεφριδίων μετά τη διάγνωση του ΠΥΑ, με δυνατότητα ανίχνευσης εξεργασιών μεγέθους μικρότερου των 10 mm⁽³³⁾. Η CT έχει καλύτερη αναλυτική ικανότητα και μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση μικρών επινεφριδιακών αδενωμάτων σε σύγκριση με την MRI⁽⁴⁰⁾. Αντίθετα, με την MRI επιτυγχάνεται καλύτερα η ανάδειξη των ιστικών χαρακτηριστικών⁽⁴⁰⁾. Η βιοχημική επιβεβαίωση της νόσου είναι απαραίτητη, καθόσον ανίχνευση επινεφριδιακών τυχαιωμάτων (incidentalomas) με την CT προσεγγίζει το 20% σε πληθυσμούς υπερτασικών ασθενών. Στην IH και τον FH-I τα επινεφρίδια εμφανίζονται, συνήθως, φυσιολογικά και σπανιότερα υπερτροφικά με ή χωρίς οζώδη διαμόρφωση. Τα APA εμφανίζονται ως μονόπλευρες, συμπαγείς, χαμηλής πυκνότητας (0-10 μονάδες Hounsfield στη CT) εξεργασίες με μέση διάμετρο 18 mm, ενώ στο 19% των περιπτώσεων έχουν μέγιστη διάμετρο < 10 mm⁽³³⁾. Η χρήση εξελιγμένων CT μηχανημάτων, μεγαλύτερης αναλυτικής ικανότητας, έχει περιπλέξει τα πράγματα, καθόσον μπορούν και αποκαλύπτουν πάχυνση σκελών και ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα μικροαδενώματα και σε φυσιολογικά άτομα χωρίς ΠΥΑ. Έτσι, η συνύπαρξη ενός APA με πάχυνση των σκελών ή με ένα τυχαίωμα του άλλου επινεφριδίου, της IH με ένα τυχαίωμα σε οποιοδήποτε επινεφρίδιο, καθώς και η συνύπαρξη

και των δύο αυτών καταστάσεων με αμφοτερόπλευρη οζώδη υπερπλασία των επινεφριδίων δεν είναι σπάνια και αποτελεί δύσκολο διαγνωστικό πρόβλημα. Όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια, το αποτέλεσμα της CT/MRI είναι χρήσιμο μόνο όταν συνδυάζεται με τα αποτελέσματα του υπόλοιπου εργαστηριακού ελέγχου.

4. Σπινθηρογράφημα επινεφριδίων.

Το σπινθηρογράφημα των επινεφριδίων με NP-59 (^{131}I -6 β -iodomethyl-19-norcholesterol) μπορεί να φανεί χρήσιμο σε περιπτώσεις που οι άλλες απεικονιστικές μέθοδοι είναι μη διαγνωστικές⁽²⁶⁾. Χρησιμοποιείται, κυρίως, για την εντόπιση ετερόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης βλάβης. Έτσι, συμβάλει στη διαφορική διάγνωση του APA, που εμφανίζει ετερόπλευρη πρόσοληψη, από την IH και τον FH-I, που εμφανίζουν αμφοτερόπλευρη πρόσοληψη. Του σπινθηρογραφήματος προηγείται χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε δόσεις καταστολής (4 mg/24ωροΧ4 ημέρες), προς αποφυγή σκιαγράφησης του φυσιολογικού παρεγχύματος, καθώς και ιωδιούχου διαλύματος (πχ lugol), προς αποφυγή πρόσοληψης του ελεύθερου I^{131} από τον θυρεοειδή. Όμως εκλεκτική πρόσοληψη της NP-59 δεν θεωρείται διαγνωστική του APA, καθόσον το ραδιοφάρμακο προσλαμβάνεται και από τα τυχαιώματα (incidentalomas) των επινεφριδίων που δεν εκκρίνουν ALD στο 71% των περιπτώσεων⁽⁴¹⁾. Επίσης, η ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος είναι ιδιαίτερα μικρή σε αδενώματα μικρού μεγέθους (10-15 mm), τα οποία με την εισαγωγή των CT/MRI μηχανημάτων νέας γενιάς εύκολα ανιχνεύονται⁽³³⁾. Για τους λόγους αυτούς η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου είναι περιορισμένη (72%), ενώ το κόστος είναι υψηλό, η ακτινοβολία του ασθενούς σημαντική (15-30 rad/mCi) και απαιτεί 3-5 ημέρες για να ολοκληρωθεί.

5. Καθετηριασμός επινεφριδιακών φλέβων.

Σε εξειδικευμένα κέντρα θεωρείται μέθοδος εκλογής για τη διαφορική διάγνωση του APA και της IH (33). Στηρίζεται στη λογική, ότι εφόσον κάθε επινεφρίδιο παροχετεύει σε μία μόνο φλέβα, επιτυχής καθετηριασμός και ταυτόχρονη λήψη αίματος από τις επινεφριδιακές φλέβες επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό της ALD σε κάθε επινεφρίδιο ξεχωριστά και επομένως τον αμφοτερόπλερο ή ετερόπλευρο χαρακτήρα της νόσου (33, 42, 43). Η επιτυχία της μεθόδου βασίζεται στις ακόλουθες αρχές: 1) αμφότερες οι επινεφριδιακές φλέβες οφείλουν να καθετηριάζονται ταυτόχρονα, 2) οι λήψεις αίματος να λαμβάνονται ταυτόχρονα από τις δύο επινεφριδιακές φλέβες και από μία περιφερική φλέβα,

3) εκτός της ALD θα πρέπει πάντα να προσδιορίζονται και τα επίπεδα της κορτιζόλης πριν και 15 min μετά τη χορήγηση συνθετικής ACTH (250 µg, IV). Η διέγερση της κορτιζόλης με ACTH δείχνει με βεβαιότητα αν οι καθετήρες βρίσκονται εντός των επινεφριδιακών φλεβών τη στιγμή της αιμοληψίας. Αυτό δεν αναδεικνύεται πάντα από τα βασικά επίπεδα κορτιζόλης στις επινεφριδιακές φλέβες, καθόσον συχνά είναι χαμηλά και δεν διαφέρουν εκείνων στις περιφερικές φλέβες. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η έκκριση της ACTH χαρακτηρίζεται από εκκριτικές αιχμές στα μεσοδιαστήματα των οποίων τα επίπεδα της ορμόνης παραμένουν χαμηλά με περιορισμένη διέγερση της κορτιζόλης και 4) θα πρέπει να υπολογίζεται ο λόγος ALD/κορτιζόλης στις επινεφριδιακές φλέβες, καθώς και στην περιφερική φλέβα. Η διαδικασία αυτή εξουδετερώνει τις απότομες μεταβολές της έκκρισης της ALD και της κορτιζόλης (moment to moment variation), καθώς επίσης και την αραίωση των συγκεντρώσεων των επινεφριδιακών ορμονών από την ανάμειξη του αίματος της αριστερής επινεφριδιακής φλέβας με το αίμα της κάτω φρενικής φλέβας.

Τα κριτήρια για τη διαφορική διάγνωση του APA (και PAH) από την IH είναι: 1) λόγος ALD/κορτιζόλη σημαντικά μεγαλύτερος στην πλευρά του επινεφριδίου με το APA, με διαγνωστική τιμή $>4-5$, 2) ο λόγος ALD/κορτιζόλης στην επινεφριδιακή φλέβα του φυσιολογικού επινεφριδίου είναι μικρότερος του λόγου στην περιφερική φλέβα, διότι η έκκριση της ALD είναι κατασταλμένη από την υπερέκκριση της από το APA και 3) ο λόγος ALD/κορτιζόλης στην IH δεν διαφέρει μεταξύ των δύο επινεφριδιακών φλεβών⁽⁴⁴⁾.

Παρά το γεγονός ότι ο καθετηριασμός των επινεφριδιακών φλεβών έχει την μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία από όλες τις άλλες δοκιμασίες που έχουν χρησιμοποιηθεί, έχει και σημαντικά μειονεκτήματα: 1) είναι μέθοδος επεμβατική, και επιπλέον, εκτός του προσωπικού που είναι υπεύθυνο για την εκτέλεσή της, απαιτεί και προσωπικό για την ταυτόχρονη λήψη αίματος από τις δύο επινεφριδιακές και μία περιφερική φλέβα, 2) απαιτεί ιδιαίτερη επιδεξιότητα και εμπειρία από τους υπεύθυνους ακτινολόγους, 3) απαιτεί ειδικούς καθετήρες και 4) ο ταυτόχρονος καθετηριασμός και των δύο επινεφριδιακών φλεβών δεν είναι πάντοτε εφικτός.

6. Δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη-LDDST (DEX: 0.5 mg/6hX4 μέρες)

Θεωρείται δοκιμασία εκλογής για την διάγνωση του FH-I (26). Τα επίπεδα κορτιζόλης και ALD προσδιορίζονται πριν και στο τέλος της δοκιμασίας. Σε όλους τους ασθενείς με FH-I τα επίπεδα ALD είναι < 4 ng/dl (110 pmol/L), ενώ σε εκείνους με APA παρατηρείται αδυναμία καταστολής. Μόνο μεμονωμένα

περιστατικά με FH-I και APA διατηρούν τιμές ALD οριακά άνωθεν και κάτωθεν του ορίου αυτού αντίστοιχα. Αναφέρεται ότι ασθενείς με FH-I και αρνητική δοκιμασία DEX (ALD >4 ng/dl), είτε καταστέλλουν το χιμαιρικό γονίδιο καθυστερημένα ή συντομότερα των 4 ημερών με ταυτόχρονα ταχεία ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης/AII και της φυσιολογικής συνθάσης της ALD. Για τους λόγους αυτούς είναι σκόπιμη η παράταση της δοκιμασίας για 6-7 ημέρες και η λήψη αίματος για τον προσδιορισμό ALD και κορτιζόλης κάθε 2 ημέρες⁽²⁸⁾. Πρόσφατες όμως μελέτες έδειξαν ότι το 13.5% των ασθενών με IH καταστέλλουν τα επίπεδα της ALD στον ίδιο βαθμό με τους ασθενείς με FH-I (45). Έτσι, ενώ η εναισθησία της δοκιμασίας στη διάγνωση του FH-I προσεγγίζει το 100%, η ειδικότητά της περιορίζεται σημαντικά. Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι η διάγνωση του FH-I στους ασθενείς με IH που μελετήθηκαν είχε αποκλεισθεί με την απουσία ανίχνευσης με PCR του κλασικού υβριδικού γονιδίου, που χαρακτηρίζει τη νόσο. Αυτό όμως δεν φαίνεται να αποκλείει πλήρως την παρουσία του FH-I, καθόσον πρόσφατες ανακοινώσεις δείχγουν ότι εκτός του κλασικού υβριδικού γονιδίου και άλλες γονιδιακές ανωμαλίες μπορεί να ευθύνονται για τη νόσο, η συχνότητα των οποίων μέχρι σήμερα παραμένει άγνωστη^(45, 46). Είναι προφανές ότι στην περίπτωση αυτή η συνεκτίμηση της δοκιμασίας ύπτια-όρθια θέση θα μπορούσε να συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση των δύο αυτών παθήσεων.

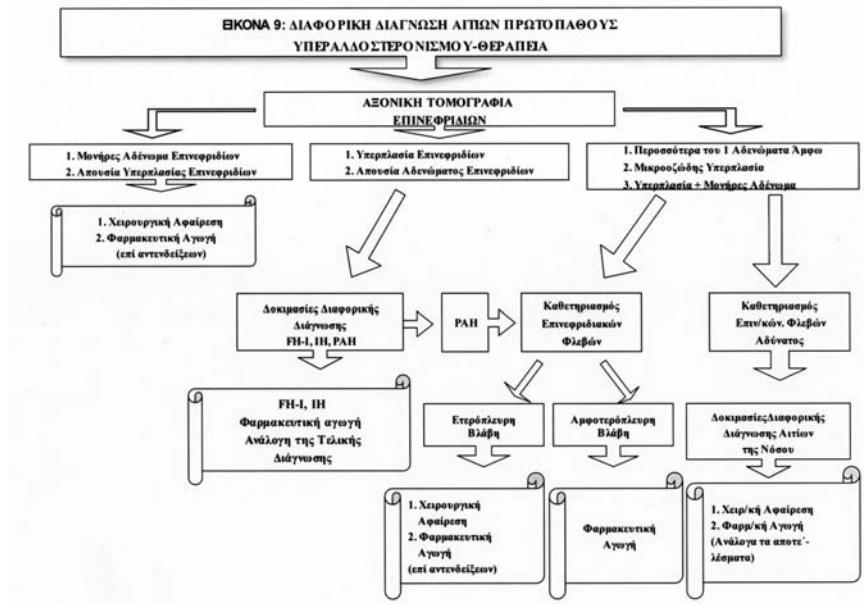
7. Γενετικές μέθοδοι

Διαθέσιμες μέθοδοι υπάρχουν μόνο για την ανίχνευση του χιμαιρικού γονιδίου, το οποίο αποτελεί και την μόνη γνωστή γονιδιακή ανωμαλία των αιτίων του ΠΥΑ.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΠΥΑ

Τα ελλείμματα γνώσεων που αφορούν την παθογένεια των αιτίων του ΠΥΑ, έχουν οδηγήσει στη χρήση ποικιλίας δοκιμασιών, τόσο για τη διάγνωση όσο και τη διαφορική διάγνωση της νόσου. Οι σημαντικές διαφωνίες και η αμφισβήτηση της αξιοπιστίας κάθε μιας από αυτές έχει καταγραφεί σε χιλιάδες δημοσιεύσεις και εκφράζεται με την ποικιλία πρωτοκόλλων προσέγγισης που προτείνονται από τα διάφορα εξειδικευμένα κέντρα, ανάλογα της εργαστηριακής υποστήριξης και εμπειρίας που διαθέτουν. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι δεν υπάρχουν σταθερές αναφορές και χρήσιμα συμπεράσματα, τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη χρήση μιας λογικής διαγνωστικής προσέγγισης της νόσου.

Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία η προτεινόμενη προσέγγιση ενός ασθενούς με υπέρταση και πιθανό ΠΥΑ είναι (Εικ. 9):



Εικόνα 9

1. Η ταυτόχρονη παρουσία υποκαλιαιμίας, με κατασταλμένη ρενίνη και αυξημένη ALD πλάσματος ($>20 \text{ ng/dl}$ ή 550 pmol/L) σε πρωινή αιμοληψία, σε ασθενή με υπέρταση, αποτελεί τη χαρακτηριστική διαγνωστική τριάδα του ΠΥΑ και η διερεύνηση μπορεί να προχωρήσει κατ' ευθείαν στη διαφορική διάγνωση των αιτίων της νόσου.

2. Η παρουσίας μόνο μίας ή δύο από τις παραμέτρους της χαρακτηριστικής αυτής τριάδας θέτει απλά την υποψία ύπαρξης αλατοκορτικοειδικής υπερδραστηριότητας. Στη συνέχεια προσδιορίζεται ο λόγος PA/PRA. Εάν είναι >20 τίθεται αυτόματα η υποψία ΠΥΑ, η ύπαρξη του οποίου επιβεβαιώνεται με τις δοκιμασίες διάγνωσης και στη συνέχεια ακολουθούν οι δοκιμασίες διαφορικής διάγνωσης των αιτίων της νόσου.

3. Στη διαδικασία της διαφορικής διάγνωσης (Εικ. 10), η εξέταση που οφείλει να προηγείται και στις δύο περιπτώσεις είναι η CT επινεφριδίων υψηλής ευκρίνειας με λεπτές τομές. Ανάλογα με τη μορφολογία των επινεφριδίων αποφασίζονται οι περαιτέρω ενέργειες. Εάν η CT αποκαλύψει μονήρες αδένωμα στο ένα

επινεφρίδιο και απόλυτα φυσιολογικό το άλλο, τότε συνιστάται επινεφριδεκτομή, κατά προτίμηση λαπαροσκοπικά, και εφόσον η γενική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει. Διαφορετικά συνιστάται φαρμακευτική αντιμετώπιση.

4. Εάν η CT δείξει απόλυτα φυσιολογικά και τα δύο επινεφρίδια, τότε η διαφορική διάγνωση θα περιλάβει την IH, την PAH και τον FH-I. Στην περίπτωση αυτή ιδιαίτερα σημαντική βοήθεια παρέχει η νεαρή ηλικία εμφάνισης της νόσου και το θετικό κληρονομικό ιστορικό για υπέρταση ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο επίσης σε νεαρή ηλικία, τα οποία χαρακτηρίζουν τον FH-I. Ωστόσο, μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του FH-I, τόσο στον ίδιο τον ασθενή, όσο και στους συγγενείς του αποτελεί η ανίχνευση με PCR του χμαιρικού γονιδίου. Εναλλακτική λύση είναι η μέτρηση των υβριδικών μεταβολιτών της κορτιζόλης στα ούρα, εφόσον υπάρχει η απαραίτητη υποδομή και εμπειρία. Σε αντίθετη περίπτωση χρησιμοποιούνται οι δοκιμασίες της δεξαμεθαζόνης και της ύππιας-όρθιας θέσης. Στη δοκιμασία δεξαμεθαζόνης, σε όλους τους ασθενείς με FH-I και στο 13.5% των ασθενών με IH, τα επίπεδα της ALD καταστέλλονται, ενώ στην δοκιμασία ύππια-όρθια θέση, στους ασθενείς με IH αυξάνονται (πλην ελαχίστων εξαιρέσεων), ενώ στους ασθενείς με FH-I εμφανίζουν μείωση, ακολουθώντας τον ημερήσιο ρυθμό έκκρισης της κορτιζόλης. Η PAH, είτε πρόκειται για την ετερόπλευρη, είτε για την αμφοτερόπλευρη μορφή της, συμπεριφέρεται και στις δύο αυτές δοκιμασίες ακριβώς όπως και το APA και δεν αναφέρεται να αποτελεί ιδιαίτερο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα, παρά το γεγονός ότι αποτελεί σπάνια αιτία ΠΥΑ και η διεθνής εμπειρία είναι περιορισμένη. Έτσι, στις περιπτώσεις εκείνες όπου αμφότερα τα επινεφρίδια αποκαλύπτονται απόλυτα φυσιολογικά στην CT, η χρήση των δύο αυτών δοκιμασιών είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση της νόσου. Σε μικρό μόνο πιοσοστό θα υπάρξουν αμφιβολίες ως προς την τελική διάγνωση. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται καθετηριασμός των επινεφριδιακών φλεβών με την προϋπόθεση ότι υπάρχει η κατάλληλη υποδομή και εμπειρία. Διαφορετικά οι ασθενείς θα πρέπει να τίθενται σε φαρμακευτική αγωγή. Συνιστάται έναρξη δεξαμεθαζόνης στη μικρότερη δυνατή δόση, ανάλογα με την ηλικία και τη σοβαρότητα της νόσου. Στην περίπτωση του FH-I, παρατηρείται ταχύτατα πτώση της ΑΠ, εκτός και συνυπάρχει και άλλο αίτιο υπέρτασης. Επί απουσίας ανταπόκρισης, χορηγούνται οι ανταγωνιστές της ALD, σπιρονολακτόνη ή αμιλορίδη.

5. Εάν η CT δείξει μονήρες αδένωμα στη μία πλευρά και πάχυνση σκέλους στο άλλο ή αμφοτερόπλευρη μίκρο ή μάκρο-οζώδη υπερπλασία, τότε ο καθετηριασμός των επινεφριδιακών φλεβών θεωρείται η εξέταση εκλογής με εναισθησία

95% και ειδικότητα που προσεγγίζει το 100%. Επί απουσίας τέτοιας δυνατότητας, ο ιατρός έρχεται αντιμέτωπος με ένα από τα πλέον δύσκολα διαγνωστικά προβλήματα και οφείλει να αναζητήσει βοήθεια από κάθε δυνατή δοκιμασία που διαθέτει. Η εμπειρία του στην αντιμετώπιση τέτοιων προβλημάτων είναι καθοριστική. Το σπινθηρογράφημα των επινεφριδίων θα μπορούσε στις περιπτώσεις αυτές να φανεί χρήσιμο αν αναδείξει μονήρη εκλεκτική πρόσληψη. Στις περιπτώσεις που η διαφορική διάγνωση δεν είναι εφικτή οι ασθενείς θα πρέπει να τίθενται σε φαρμακευτική αγωγή με σπιρονολακτόνη ή αμυλορίδη. Αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή δεν συνιστάται, καθόσον αποτελεί σημαντικότερο και δυσκολότερα ελεγχόμενο πρόβλημα υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Williams GH. 2001. Hypertensive vascular disease. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper D, et al (eds), Harrison's principles of internal medicine, 15th ed. New York, McGraw-Hill, pp 1414-1429.
2. Williams GH, Hollenberg NK. 1994. Pathophysiology of essential hypertension. In DeGroot LJ, Besser M, Burger HG, et al (eds), Endocrinology, 3th ed. Philadelphia, WB Saunders, pp 2917-2934.
3. Peter J. 1995. Molecular basis of human hypertension: the role of angiotensin. In Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 9, No 3, pp 657-678.
4. Dluhy RG, Lawrence JE, Williams GH. 2003. Endocrine hypertension. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed SM, Polonsky KS (eds), Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, WB Saunders, pp 552-586.
5. Lynch KR & Peach MJ. 1991. Molecular biology of angiotensinogen. Hypertension, 17: 263-269.
6. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjostrom L, Carlsson B & Carlsson E. 1998. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. J Clin Endocrinol Metab, 83: 3925-3929.
7. Frederich R, Kahn B, Peach M, Flier J. 1992. Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. Hypertension, 19: 339-344.
8. Barton M, Carmona R, Morawietz H, et al. 2000. Obesity is associated with tissue-specific activation of renal angiotensin-converting enzyme in vivo. Evidence for a regulatory role of endothelin. Hypertension, 35 (part 2): 329-336.
9. Crisan D & Carr J. J. 2000. Angiotensin-converting enzyme-Genotype and disease associations. Molecular Diagnostics, 2(3): 105-115.
10. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW & Unger Th. International Union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. 2000. Pharmacological Reviews, 52: 415-472.
11. Dinh DT, Frauman AG, Johnston CI & Fabiani ME. 2001. Angiotensin receptors: distribution, signaling and function. Clinical Science, 100: 481-492.

12. MacGregor DP, Murone C, Song K, Allen AM, Paxinos G & Mendelsohn FA. 1995. Angiotensin II receptor subtypes in the human central nervous system. *Brain Res*, 675: 231-240.
13. Allen AM, Yamada H & Mendelsohn FA. 1990. In vitro autoradiographic localization of binding to angiotensin receptors in the rat heart. *Inter J Cardiol*, 28: 25-33.
14. Zhuo J, Alcorn D, Harris PJ, McCausland J, Aldred GP & Mendelsohn FA. 1997. Angiotensin II receptor subtypes in the kidney: distribution and function. *Nephrology*, 1: 511-525.
15. Paradis P, Dali-Youcef N, Paradis FW, Thibault G & Nemer M. 2000. Overexpression angiotensin II type I receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 931-936.
16. Sandberg K & Ji H. Kidney angiotensin receptors and their role in renal pathophysiology. 2000. *Seminars in Nephrology*, 20(5): 402-416.
17. Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. 2000. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*, 35 (part 2): 155-163.
18. Stewart PM. 2003. The Adrenal Cortex. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed SM, Polonsky KS (eds), *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia, WB Saunders, pp 491-551.
19. Himathongkam T, Dluhy RG, Williams GH. 1975. Potassium-aldosterone-renin interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab*, 41: 153-159.
20. Arvat E, Di Vito L, Lanfranco F, Maccario M, et al. 2000. Stimulatory effect of adrenocorticotropin on cortisol, aldosterone and dehydroepiandrosterone secretion in normal humans: Dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 3141-3146.
21. Rayfield EJ, Rose LI, Dluhy RG, et al. 1973. Aldosterone secretory and glucocorticoid excretory responses to alpha 1-24 ACTH in sodium-depleted normal man. *J Clin Endocrinol Metab*, 36: 30-35.
22. Carey RM. 1982. Acute dopaminergic inhibition of aldosterone secretion is independent of angiotensin II and adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab*, 54: 463-469.
23. Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD & MacDonald TM. 1999. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *The Lancet*, 353: 40.
24. Kaplan NM. 2001. Caution over the current epidemic of primary aldosteronism. *The Lancet*, 357: 953-954.
25. Galguly A. Primary Aldosteronism. 1998. *N Engl J Med*, 339: 1828-1834.
26. Litchfield WR & Dluhy RG. 1995. Primary Aldosteronism. In Clinical disorders of fluid electrolyte metabolism, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 24(3): 593-612.
27. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M et al. 1992. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet*, 2: 66-74.
28. Stowasser M & Gordon RD. 2001. Familial Hyperaldosteronism. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 78: 215-229.
29. Litchfield WR, Coolidge C, Silva P, Lifton RP, Fallo F, Williams GH & Dluhy RG. 1997. Impaired potassium-stimulated aldosterone production: A possible explanation for normokalemic glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 1507-1510.
30. Pascoe L, Jeunemaitre X, Curnow KM, Lebrethon MC, Gomez-Sanchez CE, Gasc JM, Daez

- JM & Corvol P. 1995. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism and adrenal tumors occurring in a single French pedigree. *J Clin Invest*, 96: 2236-2246.
31. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Finn WL & Krek AL. *Clin. Exp.* 1991. Clinical and pathological diversity of pituitary aldosteronism including a new familial variety. *Pharmacol. Physiol.*, 18: 283-286.
32. Foo R, O'Shaughnessy & Brown MJ. 2001. Hyperaldosteronism: recent concept, diagnosis and management. *Postgrad. Med. J.*, 77: 639-644.
33. Young WF. 1997. Pheochromocytoma and Primary Aldosteronism: Diagnostic approaches. In Diagnostic evaluation update, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 26(4): 801-827.
34. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E & Turner ST. 2001. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin. Proc.*, 76: 877-882.
35. Lim PO, Jung RT and MacDonald TM. 2002. Is aldosterone the missing link in refractory hypertension? Aldosterone-to-renin ratio as a marker of inappropriate aldosterone activity. *J hum hypert.*, 16: 153-158.
36. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y et al. 1981. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma rennin activity: results in hypertensive patients. *Ann. Intern. Med.*, 141-145.
37. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC et al. 2000. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 4526-4533.
38. Cartledge S & Lawson N. 2000. Aldosterone and Renin measurements. *Ann Clin Biochem*, 37: 262-78.
39. Dluhy RG & Lifton RP. 1999. Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 4341-4344.
40. Cook DM. Adrenal mass. 1997. In Diagnostic evaluation update, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 26(4): 829-852.
41. Young WF. 2000. Management approaches to adrenal incidentalomas. In Endocrine incidentalomas, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 29(1): 159-185.
42. Doppman JL & Gill JR. 1996. Hyperaldosteronism: Sampling the adrenal veins. *Radiology*, 198: 309-312.
43. Rossi GP, Sacchett A, Chiesura-Corona M et al. 2001. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivalent computer tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 1083-1090.
44. Doppman JL. 1997. Problems in endocrinologic imaging. In Diagnostic evaluation update, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 26(4): 973-991.
45. Mulatero P, Veglio F, Pilon C, Rabbia F, Zocchi C, Limone P, Boscaro M, Sonino N & Fallo F. 1998. Diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism in primary aldosteronism: Aldosterone response to dexamethasone and long polymerase chain reaction for chimeric gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 2573-2575,
46. Moneva MH & Gomez-Sanchez CE. 2002. Pathophysiology of adrenal hypertension. *Seminars in Nephrology*, 22(1): 44-53.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

- 1. Το μεταρρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I επηρεάζει τον αγγειακό τόνο με τους ακόλουθους μηχανισμούς:**
 - α) Προάγει την σύνθεση της αγγειοτενσίνης II και προκαλεί αγγειοσύσπαση.
 - β) Προάγει την σύνθεση της αγγειοτενσίνης II και προκαλεί αγγειοδιαστολή.
 - γ) Προάγει την σύνθεση της βραδυκινίνης και προκαλεί αγγειοσύσπαση.
 - δ) Προάγει την σύνθεση της βραδυκινίνης και προκαλεί αγγειοδιαστολή.
 - ε) Προάγει την έκκριση νοραδρεναλίνης και προκαλεί αγγειοσύσπαση.
- 2. Οι AT1 υποδοχείς της αγγειοτενσίνης I έχουν ανιχνευθεί:**
 - α) Στα επινεφρίδια στη σπειροειδή μοίρα του φλοιού, όπου παράγεται η ALD.
 - β) Στα χρωμαφινικά κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων, όπου παράγονται οι κατεχολαμίνες.
 - γ) Στην καρδιά, όπου διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την αύξηση των μυοκυττάρων.
 - δ) Σε περιοχές του εγκεφάλου που στερούνται αιματοεγκεφαλικού φραγμού, όπως η μέση εσοχή (median eminence) και ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης (anterior pituitary).
 - ε) Σε καμία από τις ανωτέρω θέσεις.
- 3. Ποια από τα ακόλουθα αίτια αλατοκορτικοειδικής υπερδραστηριότητας χαρακτηρίζονται από ανξημένα επίπεδα αλδοστερόνης.**
 - α) Η ιδιοπαθής υπερπλασία των επινεφριδίων.
 - β) Ο θεραπεύσιμος με δεξαμεθαζόνη υπεραλδοστερονισμός (glucocorticosteroid remedial aldosteronism).
 - γ) Ο υπεραλδοστερονισμός οφειλόμενος σε ανεπάρκεια του ενζύμου 11β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης τύπου-2 (11β-HSD2).
 - δ) Η πρωτοπαθής υπερπλασία των επινεφριδίων.
 - ε) Η ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης.

- 4. Η διάγνωση των πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού τίθεται με τα ακόλουθα:**
- α) Την ταυτόχρονη παρουσία αυξημένων επιπέδων αλδοστερόνης και χαμηλών επιπέδων ρενίνης.
 - β) Την ταυτόχρονη παρουσία υπέρτασης, υποκαλιαιμίας και επινεφριδιακού αδενώματος στην CT.
 - γ) Την ταυτόχρονη παρουσία υπέρτασης και αδυναμία καταστολής των επιπέδων αλδοστερόνης μετά την δοκιμασία φόρτισης με NaCl.
 - δ) Τον αυξημένο λόγο Αλδοστερόνης ng/dl /PRA (δραστικότητα ρενίνης πλάσματος) ng/ml/h >25 παρουσία επινεφριδιακού αδενώματος στην CT.
 - ε) Τον αυξημένο λόγο Αλδοστερόνης ng/dl /PRA (δραστικότητα ρενίνης πλάσματος) ng/ml/h >30 ανεξάρτητα της παρουσία ή όχι επινεφριδιακού αδενώματος στην CT.
- 5. Η έκκριση της αλδοστερόνης ρυθμίζεται από τους ακόλουθους παράγοντες:**
- α) Το νατριουρητικό πεπτίδιο του κόλπου (atrial natriuretic peptide ANP), το οποίο διεγείρει την έκκριση της αλδοστερόνης.
 - β) Το κάλιο, το οποίο αναστέλλει την έκκριση της αλδοστερόνης.
 - γ) Την ACTH, η οποία διεγείρει την έκκριση της αλδοστερόνης.
 - δ) Την ντοπαμίνη, η οποία αναστέλλει την έκκριση της αλδοστερόνης.
 - ε) Την αγγειοτενσίνη I, η οποία διεγείρει την έκκριση της αλδοστερόνης.
- 6. Τα κριτήρια για τη διαφορική διάγνωση των APA (και PAH) από την IH στον καθετηριασμό των επινεφριδιακών φλεβών είναι:**
- α) Ο λόγος ALD/κορτιζόλη να είναι σημαντικά μεγαλύτερος στην πλευρά του επινεφριδίου με το APA, με διαγνωστική τιμή >4-5.
 - β) Ο λόγος ALD/κορτιζόλης στην επινεφριδιακή φλέβα του φυσιολογικού επινεφριδίου να είναι μικρότερος του λόγου στην περιφερική φλέβα.
 - γ) Ο λόγος ALD/κορτιζόλης στην επινεφριδιακή φλέβα του φυσιολογικού επινεφριδίου να μη διαφέρει του λόγου στην περιφερική φλέβα.
 - δ) Ο λόγος ALD/κορτιζόλης στην IH δεν διαφέρει μεταξύ των δύο επινεφριδιακών φλεβών.
 - ε) Ο λόγος ALD/κορτιζόλης στην IH δεν επηρεάζεται από την έγχυση ACTH.

7. Η χρησιμότητα των ακόλουθων δοκιμασιών είναι:

- α) Προσδιορισμός του λόγου ALD/PRA: χρησιμοποιείται για την διάγνωση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού.
- β) Δοκιμασία ύπτιας όρθιας θέσης: μπορεί να ξεχωρίσει ένα μονήρες αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη από την ιδιοπαθή υπερπλασία του επινεφριδίου.
- γ) Το σπινθηρογράφημα των επινεφριδίων: μπορεί να ξεχωρίσει ένα μονήρες αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη από ένα τυχαίωμα.
- δ) Ο καθετηριασμός των επινεφριδιακών φλεβών: μπορεί να ξεχωρίσει ένα μονήρες αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη από την ιδιοπαθή υπερπλασία του επινεφριδίου.
- ε) Ο καθετηριασμός των επινεφριδιακών φλεβών: μπορεί να ξεχωρίσει ένα μονήρες αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη από τον FH-I.

8. Η νποκαλαιμία θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση για την διάγνωση των ακόλουθων μορφών πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού.

- α) Μονήρες αδένωμα.
- β) Ιδιοπαθής υπερπλασία των επινεφριδίων.
- γ) FH-I.
- δ) Πρωτοπαθής υπερπλασία των επινεφριδίων.
- ε) Σε κανένα από τα ανωτέρω.

9. Ανξημένα επίπεδα νβριδικών στεροειδών 18-νδροξν-κορτιζόλης και 18-οξο-κορτιζόλης στα ούρα ασθενών με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό ανενρίσκονται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- α) Αδενώματος που παράγει αλδοστερόνη.
- β) FH-I
- γ) FH-II
- δ) Ιδιοπαθής υπερπλασία επινεφριδίων
- ε) Κανένα από τα ανωτέρω.

10. To stress μέσω της ACTH μπορεί να επηρεάσει την αξιοπιστία των ακόλουθων δοκιμασιών:

- α) Ύπτια-όρθια θέση.
- β) Το λόγο ALD/PRA.
- γ) Τη φόρτιση με χλωριούχο νάτριο.
- δ) Καμία από τις ανωτέρω.
- ε) Όλες τις ανωτέρω.

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά
αε, αβγδ, αβδ, γ, γδ, αβδ, δε, ε, β, ε