

# Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός: Θεραπεία

Υβόννη Δημουλιά

Ενδοκρinoλόγος

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός είναι η πιο κοινή αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης και αφορά το 5-13% των ατόμων με υπέρταση<sup>(1)</sup>

Οι διάφορες μορφές του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού είναι:

1. Αδένωμα που παράγει Αλδοστερόνη (ΑΡΑ)
2. Αμφοτερόπλευρη ιδιοπαθής υπερπλασία (ΙΗΑ)
3. Πρωτοπαθής (ετερόπλευρη) επινεφριδιακή υπερπλασία
4. Επινεφριδιακό καρκίνωμα που παράγει Αλδοστερόνη
5. Οικογενής υπεραλδοστερονισμός (FH)
  - 5.1 Τύπου I που απαντά στα γλυκοκορτικοειδή (GRA)
  - 5.2 Τύπου II (ΑΡΑ ή ΙΗΑ)

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι να προλάβει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα που σχετίζονται με την υπέρταση, την υποκαλιαιμία και τις καρδιαγγειακές βλάβες. Το είδος της θεραπείας που επιλέγεται εξαρτάται από τη συγκεκριμένη αιτία της νόσου. Πάντα όμως στοχεύει όχι μόνο στην ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης αλλά και στην ομαλοποίηση των τιμών της Αλδοστερόνης ή την αναστολή της δράσης της. Αυτή η ανάγκη προκύπτει από τις πρόσφατες γνώσεις γύρω από τη βιολογία της Αλδοστερόνης και τη δράση της και σε μη επιθηλιακούς ιστούς όπως η καρδιά, τα αγγεία και ο εγκέφαλος<sup>(2)</sup>.

Έχει διαπιστωθεί ότι η Αλδοστερόνη ασκεί επιβλαβείς δράσεις όταν οι συγκεκριμένες της στο πλάσμα είναι ακατάλληλες για τα επίπεδα Νατρίου. Οι μη επιθηλιακές δράσεις της ασκούνται μέσω κλασικών υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών και η μείωση της κυκλοφορούσας ορμόνης μετά από επινεφριδεκτομή, όπως και η χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων της οδηγεί στη μείωση ή την κατάργηση αυτών των δράσεων. Έχει ακόμη αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα ότι εκλεκτική αναστολή της δράσης της Αλδοστερόνης μειώνει τη βλάβη στον εγκέφαλο, την καρδιά και τους νεφρούς, ακόμη και σε δόσεις που

δεν επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση<sup>(3)</sup>.

Στο καρδιαγγειακό σύστημα η ίνωση του μυοκαρδίου που προκαλεί η Αλδοστερόνη οφείλεται στη διέγερση των καρδιακών ινοβλαστών και /ή την αγγειακή ινώδη νέκρωση. Το κλινικό όφελος αυτής της παρατήρησης αποδείχτηκε και με την Aldactone Evaluation Study στην οποία η χορήγηση σπιρονολακτόνης σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου IV είχε ως αποτέλεσμα μείωση της θνητότητας κατά 30%<sup>(4)</sup>.

Η Αλδοστερόνη αυξάνει την έκφραση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), που είναι σημαντικός παράγων ινωδόλυσης, στα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Τα επίπεδά του σχετίζονται με τις συγκεντρώσεις της Αλδοστερόνης και αναστέλλονται με τη σπιρονολακτόνη. Ακόμη υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν αυξημένη μάζα της αριστεράς κοιλίας σε πάσχοντες από πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα ατόμων που έχουν υπέρταση άλλης αιτιολογίας. Το πάχος του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας στους ασθενείς αυτούς, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες μειώνεται σημαντικά μετά από επινεφριδεκτομή για APA αλλά όχι σε άτομα σε φαρμακευτική αγωγή. Η μελέτη του μυοκαρδίου με σπινθηρογράφημα με Θάλιο δείχνει πιο σοβαρή βλάβη σε πάσχοντες από υπεραλδοστερονισμό παρά στους πάσχοντες από ιδιοπαθή υπέρταση και το εύρημα αυτό βελτιώνεται μετά από επινεφριδεκτομή<sup>(5,6)</sup>.

Η Αλδοστερόνη ακόμη ασκεί χρόνια δυσμενή επίδραση στη λειτουργία των αγγείων του εγκεφάλου, όπως φαίνεται και από την αυξημένη συχνότητα σε ανευρύσματα εγκεφάλου και υπαραχνοειδή αιμορραγία, που παθαίνουν σε νεαρή ηλικία άτομα που πάσχουν από GRA<sup>(7)</sup>.

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενδείκνυται σε αδένωμα επινεφριδίου που παράγει Αλδοστερόνη, ετερόπλευρη υπερπλασία και καρκίνωμα επινεφριδίου. Πραγματοποιείται ετερόπλευρη επινεφριδεκτομή. Τεχνικά προτιμάται η λαπαροσκοπική προσπέλαση γιατί με τη μέθοδο αυτή απαιτούνται λιγότερες ημέρες νοσηλείας και είναι μικρότερος ο χρόνος ανάρρωσης. Εξαιρέση αποτελούν όγκοι για τους οποίους υπάρχει υποψία κακοήθειας, οπότε προκαλείται το συμβατικό χειρουργείο με διαπεριτοναϊκή, ή προτιμότερο με οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή<sup>(8,9)</sup>.

Προεγχειρητικά χορηγείται σπιρονολακτόνη για τρεις έως τέσσερις εβδομάδες για τη ρύθμιση της υπέρτασης και της υποκαλιαιμίας και το φάρμακο διακόπτεται μετεγχειρητικά. Σύντομα μετά το χειρουργείο προσδιορίζονται οι συγκεντρώσεις της Αλδοστερόνης στο αίμα και στα ούρα. Τις πρώτες εβδομά-

δες μετά το χειρουργείο χορηγείται δίαιτα πλούσια σε Νάτριο, ώστε να αποφευχθεί η υπερκαλιαιμία που είναι επακόλουθο του υποαλδοστερονισμού, που έχει προκύψει από τη χρόνια καταστολή του άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης.

Μετεγχειρητικά η υπέρταση υποχωρεί σε 1-3 μήνες. Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης βελτιώνεται στο 100% των ασθενών, αλλά ίαση επιτυγχάνεται στο 30-60%. Η απάντηση της αρτηριακής πίεσης στην επινεφριδεκτομή για αλδοστερίνωμα μπορεί να προβλεφθεί σε μεγάλο βαθμό από την απάντησή της στη σπιρονολακτόνη<sup>(8)</sup>. Δεν βρέθηκε συσχέτιση στην απάντηση της αρτηριακής πίεσης στο χειρουργείο και τη σχέση αλδοστερόνης προς ρενίνη προεγχειρητικά, ή τις συγκεντρώσεις Αλδοστερόνης πλάσματος κατά τις δοκιμασίες καταστολής ή διέγερσης<sup>(10)</sup>. Επιμένουσα υπέρταση συσχετίζεται με άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, υπέρταση μεγαλύτερης διάρκειας, αυξημένη κρεατινίνη ορού, συνυπάρχουσα πρωτοπαθή υπέρταση, χρήση περισσότερων από δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων προεγχειρητικά και περισσότερους από ένα συγγενείς πρώτου βαθμού με υπέρταση.<sup>(1)</sup>

Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή για ιδιοπαθή αλδοστερονισμό δεν αποδίδουν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης<sup>(8)</sup>.

## ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ

Υπερεκλεκτικός επινεφριδιακός αρτηριακός εμβολισμός με αιθανόλη έχει επίσης πρόσφατα εφαρμοσθεί για τη θεραπεία του αλδοστερινώματος. Ο καθετηριασμός ήταν επιτυχής ανεξαρτήτως του φύλου, της ηλικίας, του οικογενειακού ιστορικού, της διάρκειας της υπέρτασης και της θέσης του αδενώματος. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά με μείωση της αρτηριακής πίεσης στο 100% των ασθενών με ηλικία μικρότερη των 45 ετών και στο 50% σε μεγαλύτερη ηλικία. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης εμφανιζόταν τις τέσσερις πρώτες εβδομάδες στην πλειοψηφία των ασθενών και ο βαθμός της πτώσης μειωνόταν με την αύξηση της ηλικίας<sup>(11)</sup>.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να προσδιορίζουν τη σχετική αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής στο αλδοστερίνωμα<sup>(12)</sup>. Αποτελεί όμως θεραπεία εκλογής στην αμφοτερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων και τον οικογενή υπεραλδοστερονισμό που θεραπεύεται με κορτικοειδή. Η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να εστιασθεί σε διάφορα επίπεδα:

1. Στον ανταγωνισμό της αλδοστερόνης σε επίπεδο υποδοχέων με τη χρήση ανταγωνιστών της.
2. Στην αναστολή των επιθηλιακών καναλιών Νατρίου με τη χρήση καλιοσυνηρητικών διουρητικών.
3. Στην αναστολή των διαύλων ασβεστίου, το οποίο αποτελεί και ενδοκυττάριο διαβιβαστή στην επινεφριδιακή σύνθεση και έκκριση της αλδοστερόνης
4. Στην αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
5. Την αναστολή της αγγειοτενσίνης II σε επίπεδο υποδοχέων.
6. Την αναστολή της σύνθεσης της Αλδοστερόνης.

## **1. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ**

### *1.1 Σπιρονολακτόνη*

Στην αμφοτερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων χορηγείται σπιρονολακτόνη σε δόση 25-400 mg την ημέρα. Στόχος της αγωγής είναι η ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης και η διατήρηση φυσιολογικών συγκεντρώσεων καλίου. Η απάντηση στην αγωγή μπορεί να προβλεφθεί από αυξημένο κλάσμα Αλδοστερόνη προς Ρενίνη. Η σπιρονολακτόνη όμως δεν είναι εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων της αλδοστερόνης. Συνδέεται επίσης με τους υποδοχείς της τεστοστερόνης και της προγεστερόνης. Αυτό ερμηνεύει και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου όπως η γυναικομαστία, η ανικανότητα και οι διαταραχές του κύκλου. Οι εκδηλώσεις αυτές είναι πιο έντονες σε μεγάλες δόσεις (>100 mg) και για το λόγο αυτό συνιστάται, κυρίως στους άνδρες, μέγιστη ημερήσια δόση 50 mg. Μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντιπερτασικά όπως αναστολείς του ΜΕΑ ή αναστολείς διαύλων ασβεστίου. <sup>(8)</sup>

### *1.2 Potassium canreonate*

Το Potassium canreonate μετατρέπεται σε καρνενόνη, έναν ενεργό μεταβολίτη της σπιρονολακτόνης με χρόνο μισής ζωής 16.5 ώρες. Έχει χρησιμοποιηθεί περιορισμένα, κυρίως σε ασθενείς που παρουσίασαν γυναικομαστία στην αγωγή με τη σπιρονολακτόνη, με αποτέλεσμα υποχώρηση του προβλήματος. Ένα μήνα μετά τη διακοπή της αγωγής, που διήρκεσε 3-24 χρόνια, παρατηρήθηκε διατήρηση της φυσιολογικής σχέσης αλδοστερόνη/PRA. Αυτό υποδηλώνει πιθανή υποχώρηση του ιδιοπαθούς υπεραλδοστερονισμού μετά από μακροχρόνια αγωγή με Potassium canreonate, ή επιμένουσα δράση του φαρμάκου στη σύνθεση της αλδοστερόνης <sup>(13)</sup>

### 1.3 *Επλερενόνη*

Η επλερενόνη, ένα 9,11-εποξυ παράγωγο της σπιρονολακτόνης είναι νέος εκλεκτικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης. Έχει το 0.1% της συγγένειας με τους υποδοχείς των ανδρογόνων και λιγότερο από 1% της συγγένειας με τους υποδοχείς της προγεστερόνης, συγκρινόμενο με τη σπιρονολακτόνη. Αυτό έχει ως επακόλουθο σημαντική μείωση των προγεστερινοειδών και αντιανδρογόνων δράσεων. Η σύγκριση με τη σπιρονολακτόνη mg με mg έδειξε είτε όμοια είτε 25% μικρότερη ισχύ<sup>(13)</sup>. Η δραστηριότητά της έχει αποδειχθεί και η χορήγησή της έχει γίνει αποδεκτή στη μέτρια ιδιοπαθή υπέρταση και τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που είναι απότοκος εμφράγματος, σε δόσεις 50-400 mg την ημέρα. Δεν έχουν όμως ακόμη δημοσιευτεί μελέτες για τη σύγκριση της δραστηριότητας επλερενόνης-σπιρονολακτόνης στη θεραπεία του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού<sup>(12,14)</sup>.

## 2. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

### 2.1 *Αμιλοριδία*

Η αμιλοριδία, φάρμακο με ήπια διουρητική δράση και καλιοσυντηρητικές ιδιότητες, μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα που έχουν δυσανεξία στους ανταγωνιστές της αλδοστερόνης. Τα μειονεκτήματα της χορήγησης του φαρμάκου είναι το ότι δεν μειώνονται οι δράσεις της αλδοστερόνης και απαιτείται συχνά συνδυασμός και με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπως αναστολείς των διαύλων ασβεστίου ή αναστολείς του ΜΕΑ, για τη ρύθμιση της υπέρτασης<sup>(15)</sup>.

### 2.2 *Τριαμετερόνη*

Έχει δοκιμαστεί στη δόση των 50 mg σε συνδυασμό με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης με ικανοποιητικά αποτελέσματα.<sup>(16)</sup>

## 3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Τα φάρμακα αυτά μειώνουν την αρτηριακή πίεση ανεξάρτητα από τη δράση τους στην έκκριση αλδοστερόνης. Υπάρχουν όμως βιβλιογραφικές αναφορές για μείωση της τιμής της Αλδοστερόνης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό όταν Νιφεδιπίνη χορηγήθηκε υπογλώσσια σε δόση 20 mg. Επίσης η Βεραπαμίλη χορηγούμενη ενδοφλέβια προκαλεί μείωση της Αλδοστερόνης σε ασθενείς με υπερχλασμία των επινεφριδίων αλλά όχι με αδένωμα.<sup>(17,18)</sup>

#### **4. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕΑ**

Οι αναστολείς του ΜΕΑ αναστέλλουν τη δημιουργία της αγγειοτενσίνης II και μειώνουν την αρτηριακή πίεση, ιδιαίτερα στους πάσχοντες από ιδιοπαθή υπερπλασία των επινεφριδίων. Χορήγηση καπτοπρίλης σε δόση 75-80 mg ημερησίως προκάλεσε μείωση της αρτηριακής πίεσης και της αλδοστερόνης, κυρίως σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπερπλασία των επινεφριδίων <sup>(19)</sup>.

#### **5. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II**

Αναστολείς του υποδοχέα τύπου I της αγγειοτενσίνης II, όπως τα Losartan, valsartan, irbesartan κ.α έχουν θέση στη συνδυασμένη φαρμακευτική αγωγή στον υπεραλδοστερονισμό <sup>(12, 20)</sup>

#### **ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ**

Οι αναστολείς της σύνθεσης της μειώνουν μεν τα επίπεδα αλδοστερόνης αλλά δεν έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, όπως δείχνουν μελέτες που έγιναν με την τριλοστανή και με την μετυραπόνη <sup>(21)</sup>.

#### **ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΑ ΣΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ**

Ο οικογενής Αλδοστερονισμός που απαντά στα γλυκοκορτικοειδή μπορεί να θεραπευτεί με χαμηλές δόσεις κάποιου κορτικοειδούς όπως για παράδειγμα 2 mg δεξαμεθαζόνης την ημέρα. Είναι όμως προτιμότερη άλλου είδους αγωγή όπως έχει περιγραφεί, προκειμένου να αποφευχθεί και η χρόνια καταστολή του άξονα υπόφυση-επινεφρίδια <sup>(8,9)</sup>.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. William F. Young, Jr., 2003 Minireview: Primary Aldosteronism—Changing Concepts in Diagnosis and Treatment. *Endocrinology* 44(6): 2208-2213
2. John M C Connell and Eleanor Davies, 2005 The new biology of aldosterone. *Journal of Endocrinology* 186: 1-20
3. Rocha R, Rudolph AE, Frierdich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, McMahon EG, Delyani JA, 2002 Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283:H1802–H1810
4. Rocha R, Williams GH, 2002 Rationale for the use of aldosterone antagonists in congestive heart failure. *Drugs* 62:723–731
5. Goldkorn R, Yurenev A, Blumenfeld J, Fishman D, Devereux RB, 2002 Echocardiographic

- comparison of left ventricular structure and function in hypertensive patients with primary aldosteronism and essential hypertension. *Am J Hypertens* 15:340–345
6. Richardo Rocha and John W. Funder 2002. The Pathophysiology of Aldosterone in the Cardiovascular System. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 970: 89-100
  7. Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP & Dluhy RG, 1998 Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 31: 445–450
  8. Arunabha Ganguly, 1998 Primary Aldosteronism. *NEJM* December 17 339:1828-1834
  9. Stefan R. Bornstein, Constantine A. Stratakis, and George P. Chrousos, 1999 Adrenocortical Tumors: Recent Advances in Basic Concepts and Clinical Management. *Annals of internal medicine* 130(9): 759-771
  10. Pierre-François Plouin, Laurence Amar and Gilles Chatellier on behalf of the COMETE-Conn Study Group, 2004 Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 19: 774-777
  11. Hirofumi Hokotate, Hiroki Inoue, Yasutaka Baba, Shinsaku Tsuchimochi, and Masayuki Nakajo, 2003. Aldosteronomas: Experience with Superselective Adrenal Arterial Embolization in 33 Cases. *Radiology* 227:401-406.)
  12. Pitt O Lim., William F Young Thomas M MacDonald, 2001. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *Journal of Hypertension.* 19(3):353-361
  13. Armanini D, Scaroni C, Mattarello MJ, Fiore C, Albiger N, Sartorato P, 2005. Idiopathic primary hyperaldosteronism: normalization of plasma aldosterone after one month withdrawal of long-term therapy with aldosterone-receptor antagonist potassium canrenoate. *J Endocrinol Invest.* 28(3):236-40
  14. P Gosse and R J Macfadyen, 2006 Does eplerenone have a future in the management of hypertension in Europe? *Journal of Human Hypertension* advance online publication 10 August 2006; doi: 10.1038/sj.jhh.10020702
  15. Griffing GT, Cole AG Aurecchia SA Sindler BH et al, 1982. Amiloride in primary hyperaldosteronism. *Clin Pharmacol Ther* 31:56-61
  16. Garguli A, Weinberger MH, 1981 Triamterene thiazide combination alternative therapy for primary hyperaldosteronism. *Clin Pharmacol Ther* 30:246-250
  17. Nadler JL, Hsueh W, Horton R. 1985 Therapeutic effect of calcium channel blockage in primary hyperaldosteronism *J Clin Endocrinol Metab* 60: 896-899
  18. Opocher G Rocco S Murgia A Mantero F, 1987 Effect of verapamil on aldosterone secretion in primary hyperaldosteronism *J Endocrinol Invest* 10:491-494
  19. Mantero F, Fallo F, Opocher G Amanini D Boscaro M Scaroni C, 1981 Effect of angiotensin II and converting enzyme inhibitor (captopril) on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone in primary aldosteronism *Clin Sci* 61(suppl 7) 289s-293s
  20. Stokes GS Monaghan JC, Ryan M, Woodward M, 2001 Efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in managing hyperaldosteronism. *J Hypertens.* 19(6):1161-5
  21. Sonino N, Levine LS, New MI, 1981. Mimetacorticoid and metabolic response to metyrapone on normotensive children and children with dexamethasone suppressible and primary hyperaldosteronism *Acta Endocrinol* 98:87-94