

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Primer aldosteronismus, a vágy titokzatos tárgya – egy vizsgálat apropója kapcsán

BAJNOK László

Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS – Az aldosterontermelő mellékvese térfoglaló folyamat, az aldosteronoma, a szűkebb értelmű Conn-szindróma viszonylag jól definiálható entitás, míg az idiopathiás hyperaldosteronismus és a low-renin primer hypertonia elkülöníthetősége – mai tudásunk szerint, úgy tűnik – inherens módon bizonytalan. Ily módon a primer aldosteronismus diagnosztikája valójában inkább valószínűségi jellegű és ez a prevalenciaadatok bizonytalanságához is alapvetően hozzájárul. Ezeket erősíti meg egy, a közelmúltban megjelent tanulmány, amelyben a primer aldosteronismust a standard technika helyett per os sóterhelés mellett mért 24 órás vizeletaldosteron-ürítés formájában véleményezték. A vizsgálat hozzájárult ahhoz, hogy a legáltalánosabban elfogadott, 2016-ban megújított aldosteronismus-irányelv elnöke az irányelv nagy részét kidobandónak és átala-kítandónak ítélje.

Kulcsszavak: primer aldosteronismus, renin, aldosteron, spironolakton

Primary aldosteronism, the mysterious object of desire – in the context of a study
Bajnok L.

Summary – The aldosterone-producing adenoma, aldosteronoma, the actual Conn syndrome, is a relatively well-defined entity, while the separability of idiopathic hyperaldosteronismus and low-renin primary hypertension appears to be inherently uncertain according to our current knowledge. In this way, the diagnosis of primary aldosteronismus (PA) is in fact more or less probabilistic and this also contributes fundamentally to the uncertainty of prevalence data. These are confirmed by a recent study in which PA was evaluated in the form of 24-hour urinary aldosterone excretion measured with oral salt loading instead of the standard technique. The paper has contributed to the change of paradigm by which the chair of the most widely accepted PA guideline, renewed in 2016, called to be jettisoned much of it.

Keywords: primary aldosteronismus, renin, aldosterone, spironolactone

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

ARR = aldosteron-renin hányados

IHA = idiopathiás hyperaldosteronismus

MRA = mineralokortikoidreceptor-antagonista

PA = primer aldosteronismus

PAPY = olasz prospektív primer aldosteronismus vizsgálat

Bevezetés

Az aldosteron autonóm – neuroendokrin szabályozástól független – túltermelésére visszavezethető tünetegyüttes, a primer aldosteronismus (PA) esetén az érrendszeri szövődmények gyakoribbak és korábban jelentkeznek, mint primer hypertoniában (1). A hypokalaemia jellemző a primer aldosteronismusra, de kimutathatóságát olyan tényezők is befolyásolják, mint a vérvételi technika (2).

A standard szűrővizsgálat a megfelelő körülmények mellett levett vénás aldosteron- és reninmeghatározásokon alapul;

javallata a vérnyomás-emelkedés mértékétől, a gyógyszeres kezeléssel szembeni rezisztenciától, a hypokalaemiától és a társbetegségektől függ. Bár nincs teljes egyetértés a szűrőrendők körét illetően – van mérvadó konzervatívabb és liberálisabb álláspont is –, az igazi problémát az jelenti, hogy a fejlett országokban is csak az aldosteronismusgyanús esetek töredéke kerül kivizsgálásra (3, 4). Pozitív szűrési eredmény után általában ismételt vagy további – a renin- és következményes aldosteronszuppressziós – vizsgálat indokolt (5). Itt az aldosteron bizonyos határértéke felett javasolják az esetleges mellékvese térfoglaló folyamat azonosítására irányuló lépéseket.

Levelezési cím:

Prof dr. Bajnok László,

7624 Pécs, Ifjúság út 13.

E-mail: bajnok.laszlo@pte.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.008>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(2):82-4.

A kérdéses tanulmány és hatásai

Egy, a közelmúltban *Jennifer M. Brown* első szerzőségével megjelent, a primer aldosteronismust keresztmetszetileg vizsgáló amerikai tanulmányt (6) *John Funder* „mérkőzésfordítónak” nevezett szerkesztőségi közleményében (3). Ez különösen azért érdekes, mert a mérkőzés elsősorban maga az a számos orvostudományi társaság által elfogadott aldosteronismus-irányelv, amelynek *John Funder* volt az elnöke a 2016-os megújítás során is (5, 7). Ezt az új vizsgálatot két ok miatt minősítik maguk a szerzők is fordulópontnak. Az első, hogy véleményük szerint a primer aldosteronismus a korábbi elképzelésnél lényegesen gyakoribb – a hipertóniások 16-22%-át érintheti –, másrészt az aldosteronismus szűrésére az említett irányelv szerint javasolt aldosteron-renin arány (ARR) alacsony érzékenységgű, ezért nem megfelelő szűrő módszer primer aldosteronismus gyanúja esetén. Ezt a véleményt az a *Robert M. Carey* is osztja, aki egyaránt társszerzője a mostani cikknek és a kérdéses aldosteronismus-irányelvnek, valamint társelnöke az ACC/AHA hipertonia-irányelvnek (8). Holott az ARR-hez való ragaszkodás az aldosteronismus-irányelv egyik legemblemikusabb állásfoglalása (amihez egy másik aldosteronismus-irányelv-bizottsági tag, *Michael Stowasser* – a küszöbérték 30-ról 20 ng/dl/ng/ml/h-ra csökkentése mellett – továbbra is ragaszkodik) (8). Az ARR-rel szemben például a Kaplan's Clinical Hypertension a 15 ng/dl feletti (150 pg/ml vagy 405 pmol/l) aldosteronkoncentráció és az alacsony plazmareninszint (aktivitás) együttesét tekinti pozitív szűrési eredménynek (9).

Az ellentmondások üstjének kavarássába egy harmadik aldosteronismus-irányelv-bizottsági tag, *William F. Young Jr.* is bekapcsolódott, azt állítva, hogy *valamennyi* hipertóniás páciens primer aldosteronismus irányú szűrésére szükség lenne (8), akkor, amikor Németországban vagy Angliában kevesebb, mint a aldosteronismusos betegek egy *ezreléke* részesül ebben (3).

Nem új keletű megállapítás az, hogy az ARR, mint aldosteronismus-szűrő módszer érzékenysége alacsony, ha a nem megfelelően szupprimálódó aldosteronnal kerül összehasonlításra (10). Korábban magunk is hasonló eredményre jutottunk beteganyagunk adatainak feldolgozása során (11), azt is felismerve, hogy az érzékenység alapvetően javítható, ha a szuppressziós aldosteronértéket csak azon betegek esetében vesszük figyelembe, akiknél a reninszint – a Kaplan's Clinical Hypertension kritériumának megfelelően – alacsony (9).

A kérdéses új vizsgálatban az aldosteron autonóm, renintől független túltermelését per os sóterhelés mellett mért aldosteronürítés formájában véleményezték, 12 mcg/24 h koncentrációs határértékkel (6). Ezen diagnosztikus teszt előnyének *John Funder* azt tekinti, hogy a szokásos, vérből történő eseti hormonmeghatározások nem tükrözik hűen az aldosteronválasztás „ultradián” jellegét és nemcsak használhatatlannak, hanem egyenesen félrevezetőnek bélyegzi az ARR-t és általában a szérumaldosteron-vizsgálatokat (3).

Jelen közlemény szerzőjében felvetődik a kérdés, hogy mennyire megbízható azon aldosteronürítési vizsgálat, amit *Jennifer M. Brown* és munkatársai a bevontak 45%-ában azért nem végeztek el, mert a per os sóterhelés ellenére a vizeletnátrium-ürítés küszöbszint alatt maradt (6). Ráadásul a vizeletaldosteron-mérés 24 órás vizeletgyűjtést igényel. Furcsa az is, hogy míg azt a vizsgálatot idézik a szerzők, amelyik aldosteronoma esetén a

szérumaldosteron és renin nagyfokú (esetenként nagyságrendnyi és nem a standard körülmények, így a standard gyógyszerelés hiányával magyarázható) intraindividuális variabilitását mutatta (gyakran időnként normális aldosteron- és reninszintet eredményezve) (12), míg egy ezzel ellentétes eredményű, igen komoly – PAPY – vizsgálatot nem (13). Utóbbiban aldosteronomásokon olyan konzekvens ARR-emelkedést lehetett kimutatni, hogy *Rossi* és munkatársai két, egybehangzóan magas érték esetén szuppressziós teszt elvégzését is átúgorhatónak tartják.

Anand Vaidya, a kérdéses cikk levelező szerzője is elismeri, hogy az alkalmazott per os sóterhelés mellett mért 12 mcg/24 h aldosteronürítés „relatív” önkényes és egy folyamatos spektrumot oszt ketté (8). (Felvetődik a kérdés, hogy ezek szerint a 20 vagy 30 ng/dl/ng/ml/h ARR-határ mennyivel önkényesebb, mint 10 vagy 12 mcg/24 h aldosteronürítés?) Akinél magasabb volt a vérnyomás, annál magasabbnak adódott a mért aldosteronürítés is (6). Megjegyzendő, hogy a vizsgálat kiértékelt rezisztens hipertóniás alcsoportja esetében – sokszor a zavaró gyógyszerek mellett mérve – az átlagérték 14,6 mcg/24 h volt (CI: 12,9–16,2 mcg/24 h), ami azt jelenti, hogy ezen betegek nagy része – a 12 mcg/24 h határérték mellett – primer aldosteronismus által terheltnek tekinthető. (Ez nonszensz, bár ha csak azon szupprimált reninértékeket vonták be az elemzésbe, akik ráadásul a sóterhelésre megfelelő sóürítéssel reagáltak, a prevalencia jelentősen csökkent.)

Jennifer M. Brown és munkatársainak véleménye szerint is a primer aldosteronismus kategorikus (van-nincs) felosztása helyett széles súlyossági spektrumú állapotról van szó, és az aldosteron elsődleges oki tényezője lehet a hipertóniának általában; *John Funder* pedig a primer aldosteronismus prevalenciáját extrém nagyra, 45-50%-nak becsüli (3).

A spironolakton azonban még ennél is általánosan hatásosabb: a PATHWAY-2 során a rezisztens hipertóniásoknak adott készítmény – átlagosan kétszerte – hatékonyabb volt, mint a doxozozin vagy a bizoprolool (14) – minél alacsonyabb volt a renin, a spironolakton annál effektívebbnek bizonyult; annak ellenére, hogy a „PA”-esetek (mint szekunder hipertóniások) előzetesen kizárásra kerültek.

Tulajdonképpen ez az új vizsgálat egy újabb fejezete az idiopathiás hyperaldosteronismus (IHA) körül hosszú évtizedek óta zajló vitának arról, hogy mennyiben önkényes az IHA és low-renin primer hipertonia elkülönítése (15–17). A probléma alapvetően abból adódik, hogy nincs olyan referenciamódszer, amely alapján IHA esetén az érzékenység és fajlagosság számolható lenne, mert csak az aldosteron és renin képezi a diagnózist, a mineralokortikoidreceptor-antagonistára (MRA) adott válasz aspecifikus. Tehát akármilyen „diagnosztikus kritérium” önkényes a primer aldosteronismus vonatkozásában. A kérdést tovább bonyolítja, hogy normális vérnyomás mellett is előfordulhat primer aldosteronismusra jellemző hormonális konstelláció (magas aldosteronszint és/vagy -ürítés, alacsony renin), ami a hipertonia későbbi kialakulásának kockázati tényezője (6).

Terápiás konzekvenciák

A primer aldosteronismus felismerésének és/vagy MRA alkalmazásának fontossága mellett szól – a diagnózis cseppfolyóssága ellenére – egy olyan, szintén *Anand Vaidya* levelező szerzőségével megjelent tanulmány, amelyben MRA alkalmazásával megszün-

tethetőnek bizonyult az a jelentős kockázat, ami primer aldosteronismos esetekben – az illesztett primer hipertóniásokhoz képest – kimutatható, de csak abban az esetben, ha a reninszuppressziót sikerült feloldani (az ambulanter aktivitás 1 ng/ml/h felé emelkedett) (18). Tehát primer aldosteronismus (gyanúja) esetén a kezelésnek – a vérnyomás és kálium mellett – egy harmadik célértéke is körvonalazódik, nevezetesen, a reninszuppresszió megszüntetése – elsősorban MRA alkalmazásával, szükség esetén más diuretikummal (kombináltan). Arról azonban nem tudunk, hogy az alacsony renin emelése nem primer aldosteronismos, hanem low-renin primer hipertóniások esetén javítja-e a cardiovascularis, illetve renalis prognózist.

Aldosteronoma esetén laparoszkópos műtétet javasolnak, azon vélemény alapján, ami szerint ez a prognózist jobban javítja, mint az MRA; ezt azonban, sajnos, nem alapozzák meg véletlen besorolások vizsgálatok, még a köztes végpontok – például balkamra-hypertrophia – szintjén sem (19). Az viszont valószínű, hogy ha a reninszuppressziót MRA-val sikeresen meg lehet szüntetni, a pitvarfibrilláció műtétieltel kezelt primer aldosteronismosokhoz képest egyébként magasabb incidenciája is rendezhető (20).

Saját gyakorlatom

Ha a primer aldosteronismus mint munkadiagnózis irányában ambulanter vett reninaktivitás 1 ng/ml/h alatti és a vénás aldosteronkoncentráció 15 ng/dl (150 pg/ml vagy 405 pmol/l) feletti, a vizsgálat ismétlése indokolt. Ha a konstelláció ekkor is fennáll, általában mellékvese-CT a következő lépés, ha nem (csak egy pozitív szűrőteszt van), egynapos ellátás keretében 2000 ml négyórás sóinfúzió után mért vénás aldosteronmeghatározás. Ha ekkor a koncentráció 5 ng/dl feletti (az esetek egyharmad körüli arányában), általában szintén mellékvese-CT a következő lépés. Rezisztens hipertonia vagy hypokalaemiás esetben időközben általában a spironolaktont is elkezdjük, 25 mg adagban, a terápiás válasz le mérésére. A CT és klinikum alapján történik a laparoszkópos adrenalectomia mérlegelése. (A korábban végzett mellékvesevéna-katéterezés sikertelenségi arányát végig magasnak találtuk, a szteroidszuppressziós mellékvesenorkoleszterin SPECT/CT-t pedig ritkán tudtuk hasznosítani.) A primer aldosteronismus (valószínű) diagnózisa mellett konzervatíván kezelt betegnél töreksem az ambulanter reninaktivitás 1 ng/ml/h felé emelésére, első lépésben spironolaktonnal, szükség és lehetőség szerint feltitrálva, ha ez nem elegendő/nem tolerálható, egyéb diuretikummal, például – a PATHWAY-3 alapján (21) – amilorid és HCT kombinációjával.

Következtetések

Az újabb és újabb próbálkozások ellenére a primer aldosteronismus (ha létezik) kisiklik az egzakt kategóriák medencéjéből. Úgy tűnik, a szakértők egy része igyekezne elmozdulni az újabb megfigyelések kijelölte irányokba, míg mások konzervatíván ragaszkodnak a régi (részben maguk teremtette) paradigmához (Prokrusztész-ágyhoz).

Gyakorlati jelentősége van a reninmérésnek: alacsony érték esetén az MRA (14) hatékonyabb és ha primer aldosteronismus is megállapítható (valószínűsíthető), a szuppressziós értékből való kiszabadítása a prognózis javulását eredményezheti.

Irodalom

1. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4826-33. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2805>
2. Abdelhamid S, Blomer R, Hommel G, et al. Urinary tetrahydroaldosterone as a screening method for primary aldosteronism: A comparative study. *Am J Hypertens* 2003;16:522-30. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(03\)00858-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(03)00858-6)
3. Funder JW. Primary aldosteronism: at the tipping point. *Ann Intern Med* 2020;173:65-6. <https://doi.org/10.7326/M20-1758>
4. Bajnok L. Hogyan lehetne javítani a primer aldosteronismus felismerésének és kezelésének helyzetén? *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22:17-22.
5. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1889-916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
6. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2020;173:10-20. <https://doi.org/10.7326/M20-0065>
7. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-81. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0104>
8. „Game Changer”: Aldosterone-Driven Hypertension More Common Than Thought- Medscape- May 28, 2020.
9. Kaplan's Clinical Hypertension. Eleventh Edition. Wolters Kluwer, 2015;11:320-40.
10. Jansen PM, van den Born BJ, Frenkel WJ, et al. Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *Journal of Hypertension* 2014;32:115-26. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283656b54>
11. Hussein T, Mezösi E, Bódis B, et al. Renin és aldosteronvizsgálat hipertóniás betegekben. *Orv Hetil* 2016;157:830-5. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30348>
12. Tanabe A, Naruse M, Takagi S, et al. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2489-94. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021476>
13. Rossi GP, Seccia TM, Palumbo G, et al. Within-patient reproducibility of the aldosterone: Renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2010;55:83-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139832>
14. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)
15. Ferris JB, Brown JJ, Fraser R, et al. Hypertension with aldosterone excess and low plasma renin: preoperative distinction between patients with and without adrenocortical tumour. *Lancet* 1970;2:995-1000. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(70\)92811-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)92811-4)
16. Padfield P. Prevalence and role of a raised aldosterone to renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism: a debate on the scientific logic of the use of the ratio in practice. *Clinical Endocrinology* 2003;59:422-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01817.x>
17. Rossi GP, Rossi E, Pavan E, et al. Screening for primary aldosteronism with a logistic multivariate discriminant analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:713-23. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00608.x>
18. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:51-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30367-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30367-4)
19. Marzano L, Colussi G, Sechi LA, Catena C. Adrenalectomy is comparable with medical treatment for reduction of left ventricular mass in primary aldosteronism: meta-analysis of long-term studies. *Am J Hypertens* 2015;28:312-8. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu154>
20. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. *JAMA Cardiol* 2018;3:768-74. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2003>
21. Brown MJ, Williams B, Morant S, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015;4:136-47. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00377-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00377-0)