

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Újabb barangolások a primer aldosteronizmusnak nevezett rengetegben

BAJNOK László

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

ÖSSZEFOGLALÁS – A primer (hyper)aldosteronizmus (PA) kérdésköre sok ellentmondással terhelt, a beazonosítására tett kísérletek fontosak, de méltatlanul ritkán történnek meg. Az utóbbi időben bevezetett, gyakorlati haszonnal is járó hisztológiai módszer újabb aspektusát jelzi a spektrumbetegség jellegnek, és egy forradalmi tanulmány is megjelent a PA funkcionális (izotópos) képalkotásával kapcsolatban.

Trend lett a kivizsgálás egyszerűsítése, elsősorban a szedett gyógyszerek melletti szűrés elfogadása. A szerző kísérletet tesz az ellátási algoritmusok közös nevezőre hozására és egy lehető legegyszerűbb, de legitim megközelítés megfogalmazására.

Kulcsszavak: primer aldosteronizmus, renin, aldosteron, szűrés

More ramblings in the plethora called primary aldosteronism

Bajnok L.

Summary – The issue of primary (hyper)aldosteronism (PA) is fraught with many contradictions, attempts to identify it are important but undeservedly rare. The recently introduced histological method with practical benefits indicates a new aspect of the spectrum disease character and a revolutionary study has also been published regarding the functional (radionuclide) imaging of PA.

The trend has become the simplification of the examinations, primarily the acceptance of screening in the presence of the medications taken. The author attempts to bring the treatment algorithms to a common denominator and formulate the simplest possible but legitimate approach.

Keywords: primary aldosteronism, renin, aldosterone, screening

Bevezetés

A primer (hyper)aldosteronizmus (PA) az egyik, ha nem a leggyakoribb szekunder hypertoniaformának tekinthető (1). Ugyanakkor a PA valójában nem valódi betegség, inkább egy olyan tünetegyüttes, ami nehezen körvonalazható klinikummal és bizonyos, ajánlásonként változó laboratóriumi kritériumrendszerrel jellemezhető (2). A laboratóriumi kritériumok pontossága azonban – ezektől független referencia-módszer hiányában – nem határozható meg; ez adja definíciójának inherens bizonytalanságát. Spektrumbetegségnek is szokás tekinteni, ami kontinuumot képez a normotoniásoktól az adrenalectomiára (többé-kevésbé) rendeződő esetekig. Ez utóbbi domén már jobban jellemezhető, a műtéttel kezelhető, fél oldali forma, ami általában aldosterontermelő adenoma (APA vagy aldosteronoma). Az utóbbi időben az aldosteronszintetáz immunhisztokémiája is elérhetővé vált, ezáltal a műtéti minták kategorizálása is lehetséges már – nagyban javítva elméleti és konkrét tudásunkat (3). Még világosabbá vált a PA spektrum jellege – hisztológiai szinten is.

Ugyanakkor a másik pólus, az idiopathiás forma (IHA) sokkal bizonytalanabb, határa a low-renin primer hypertonia felé mesterséges (4–6).

A 2023-as Európai hypertonia irányelv (ESH 2023) a PA prevalenciáját a hypertóniások 6-20%-a közé teszi (7). A szűrés indikációi, módszerei és a továbbvizsgálás lépései a korábbiakhoz hasonlóak maradtak (1). Így indokolt a PA szűrése, többek között, ha a képalkotó vizsgálatok incidentális mellékvese-térfoglalást igazolnak hypertonia vagy hypokalaemia társulása mellett. Szintén 2023-ban jelent meg az ezzel a kérdéskörrel foglalkozó európai irányelv (8). E szerint a mellékvese-incidentalomák esetén a PA prevalenciája mindössze 2-5%. (Mivel, mint fentebb láttuk, ennél nagyobb a hypertóniások között általában, ez azon nézet mellett szól, hogy mindenfajta hypertonia esetén indokolt lenne a PA szűrése [9], másrészt, hogy az incidentaloma nem növeli lényegesen a PA valószínűségét. Egyfajta magyarázat lehet, hogy az incidentalomák átlagmérete jóval nagyobb, mint az aldosteronomáké.)

Mint azt korábban megírtuk, a PA szűrése a fejlett országokban is csak az esetek elenyésző töredékében történik meg

Levelező szerző:

Prof. dr. Bajnok László,
7624 Pécs, Ifjúság út 13.

E-mail: bajnok.laszlo@pte.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.010>

Hypertonia és Nephrologia
2024;28(2):77-80.

és az érdemi javulás jelei sem mutatkoznak. Ez alapján egyes szerzők a kivizsgálási algoritmusok egyszerűsítését javasolják (2). A korábban ismertetett megközelítési módok (10, 11) az utóbbi időben újabbal egészültek ki (12). Ezek között számos ponton több-kevesebb ellentmondás van. A szerző kísérletet tesz ezek közös nevezőre hozására és ezek alapján egy olyan algoritmus javaslatára, ami a kérdéses ajánlások alapján legitim, de a lehető legegyszerűbb.

A primer aldosteronizmus biokémiai diagnóza

A szűrővizsgálatokról

Mindhárom kérdéses módszertani ajánlás (10–12) alapja a PA-ra jellemző reninsuppresszió – 1,0 (vagy még inkább 0,6) ng/ml/h alatti aktivitás – vizsgálata, és – követve az amerikai hagyományokat (13) – mellőzi az aldosteronnal való hányados képzését. (Az aldosteron/renin hányados szűrési kritériumként történő alkalmazását egyébként az ESH 2023 irányelv is követi.) Továbbá mindhárom kérdéses állásfoglalás a szűrés szedett gyógyszerek melletti elvégzését pártolja azért, hogy a diagnosztika útjában minél kevesebb akadály legyen. Abban viszont különbség van közöttük, hogy a kapott eredmény alapján – egy újabb körben – ki kell-e hagyni a zavaró gyógyszereket, az érzékenység fokozására. Ugyanis a szűrési algoritmus alkalmazásának kritikus kérdése, hogy elfogadható-e a nem szupprimált reninaktivitás, ha olyan gyógyszerek hatásában történt a mérés, amelyek a reninszintet potenciálisan emelik, így a RAS-gátlók, diuretikumok, kisebb mértékben a tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolók, vagy pedig, az álnegativitás kizárására, ilyenkor ezeket helyettesíteni kell verapamillal és doxazozinnal és így megismételni a renin mérését. Saját felmérésünk szerint a renin a hypertóniás betegek között 41%-ban volt alacsony, 37%-ban átmeneti, 22%-ban pedig magas tartományban lévőnek (>5 ng/ml/h) adódott (14). Elsősorban az átmeneti reninaktivitás (1–5 ng/ml/h) esetén jön szóba a szűrés gyógyszer-helyettesítés melletti ismétlése (hyperreninaemia PA esetén valószínűtlen). A három kérdéses megközelítésből egy megfontolandónak tartja (11), egy pedig határozottan ajánlja (12) a renin ily módon történő újraszűrését. Ugyanakkor az UpToDate fejezetet jegyző *William Young* nem javasolja ezt, hanem a szupprimált renint a zavaró gyógyszerek ellenére is elfogadja támpontként (10). Tehát egy egyszerűsítésre törekvő algoritmus ezen álláspontot jogosan alkalmazhatja.

A következő lépés, hogy a szupprimált renin fennállása esetén milyen aldosteronkoncentrációtól mondható ki, illetve vethető el a PA diagnóza. Az elvetés szempontjából szintén *William Young* véleménye a legliberálisabb: akkor, ha az aldosteronkoncentráció <10 ng/dl. Ezek szerint tehát, ha a reninaktivitás >1 ng/ml/h vagy az aldosteronkoncentráció <10 ng/dl, a PA elvethető (10). A PA diagnóza viszont legegyszerűbben az *Adina F. Turcu* első szerzőségével megjelent javaslat alapján mondható ki: szupprimált renin+aldosteronkoncentráció >20 ng/dl (12), tehát egy egyszerűsítésre törekvő algoritmus ez utóbbit jogosan alkalmazhatja. A másik két nézet bonyolultabb: csak ha hypokalaemiával társul a küszöb feletti aldosteronkoncentráció, ami az egyikben 15 ng/dl (11), a másikban 20 ng/dl (10).

A további aldosteronvizsgálatok

A köztes, se nem diagnosztikus, se nem negatív aldosterontartományban további vizsgálatok indokoltak. Ezek közül a gyakorlatban a leginkább megbízhatóan alkalmazható módszer az aldosteronmérés ismétlése 2000 ml fiziológiás sóoldat négyórás infúziója után. Ezen szuppressziós tesztet „megerősítőnek” is szokás nevezni, de valójában az érzékenysége és fajlagossága mindössze mérsékelt (15). A rutinban az eldöntendő kérdés, hogy milyen sószuppresszió melletti aldosteronérték esetén indokolt további (CT-) vizsgálat. Mint korábban részletesen kifejtettem, ez 10 ng/dl felett egyértelmű, de az 5 és 10 ng/dl közé esőknél is megfontolandó (1). A mostani megközelítésekben azonban megjelent az is, hogy a szűrővizsgálat megismétlése fokozza a pontosságot (11), mintegy a szuppressziós teszt alternatíváját képezve.

A féloldali, műtétrel kezelhető forma azonosítása

CT±mellékvesevéna-katéterezés

A diagnosztika következő lépése a mellékvese-CT és eredményének interpretálása. Általánosan elfogadott, hogy az MR nem rendelkezik előnnyel (16). Problémát jelent, hogy sem az érzékenysége, sem a fajlagossága nem jó a CT-vizsgálatnak. Ezt a mellékvesevéna-katéterezés és mintavétel (AVS) tudja (elvileg) javítani. Ezzel egyrészt az a gond, hogy világszerte nagyon szűk keresztmetszetet képez a nehézsége, veszélyessége és különleges jártasságot igénylő volta. Másrészt, hogy az egyetlen ilyen véletlen besorolásos vizsgálatban (SPARTACUS) nem sikerült a klinikai kimenetel vonatkozásában igazolni a CT-hez hozzáadott értéket (17), ami alapján az AVS mint etalon módszer megkérdőjeleződött (18).

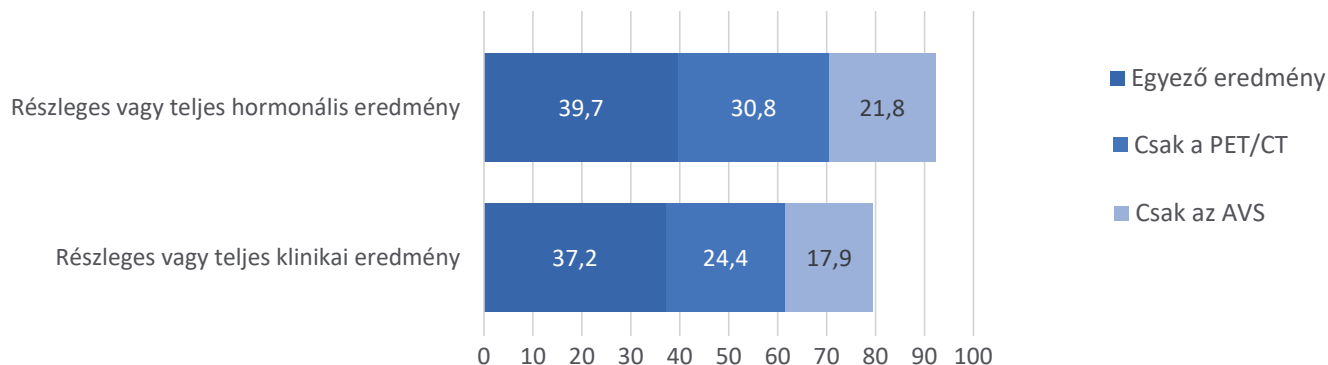
Áthidaló megoldást jelent – mint azt korábban már bemutattam (2) – olyan, a PA valószínűségét növelő klinikai tényezők mérlegelése, mint ha a hypertonia mértéke II. vagy III. stádiumú, rezisztens, fiatalkori kezdetű, hypokalaemiával társul, familiáris halmozódású vagy olyan komorbiditásokkal kísért, mint korai szervkárosodások, pitvarfibrilláció, obstruktív alvási apnoe. Erre azért is van elvi igény, mert míg a nagy központokban a műtétrel kezelendőnek azonosított és így is kezelt esetekben a hormonális siker konzisztensen magas, 83–100%, a klinikai eredmény, a hypertonia remissziója rendkívül széles skálájú: 17–72% (19–21), ami jelentős részben klinikai tényezőkön múlik.

A funkcionális képalkotás potenciális szerepe

A fentiek alapján érthető az igény a műtendő betegek noninvasív azonosításának javítására. Ellentmondásos lehetőség a funkcionális (izotópos) képalkotás alkalmazása. A fajlagosság javítása elvárható tőlük, de az érzékenysége nem. Ugyanis ezen módszerek (elvileg) csak annak bizonyítására alkalmasak, hogy az anatómiai módszerrel (CT, MR) látható térfoglalások funkcionálisan aktívak; ha nem látszanak a CT-n, MR-en, gyakori kis méretük miatt, akkor nem várható (elvileg) diagnosztikus haszon. Ezért volt (a szerzők számára is) meglepő egy közelmúltban megjelent, MATCH elnevezésű, brit,

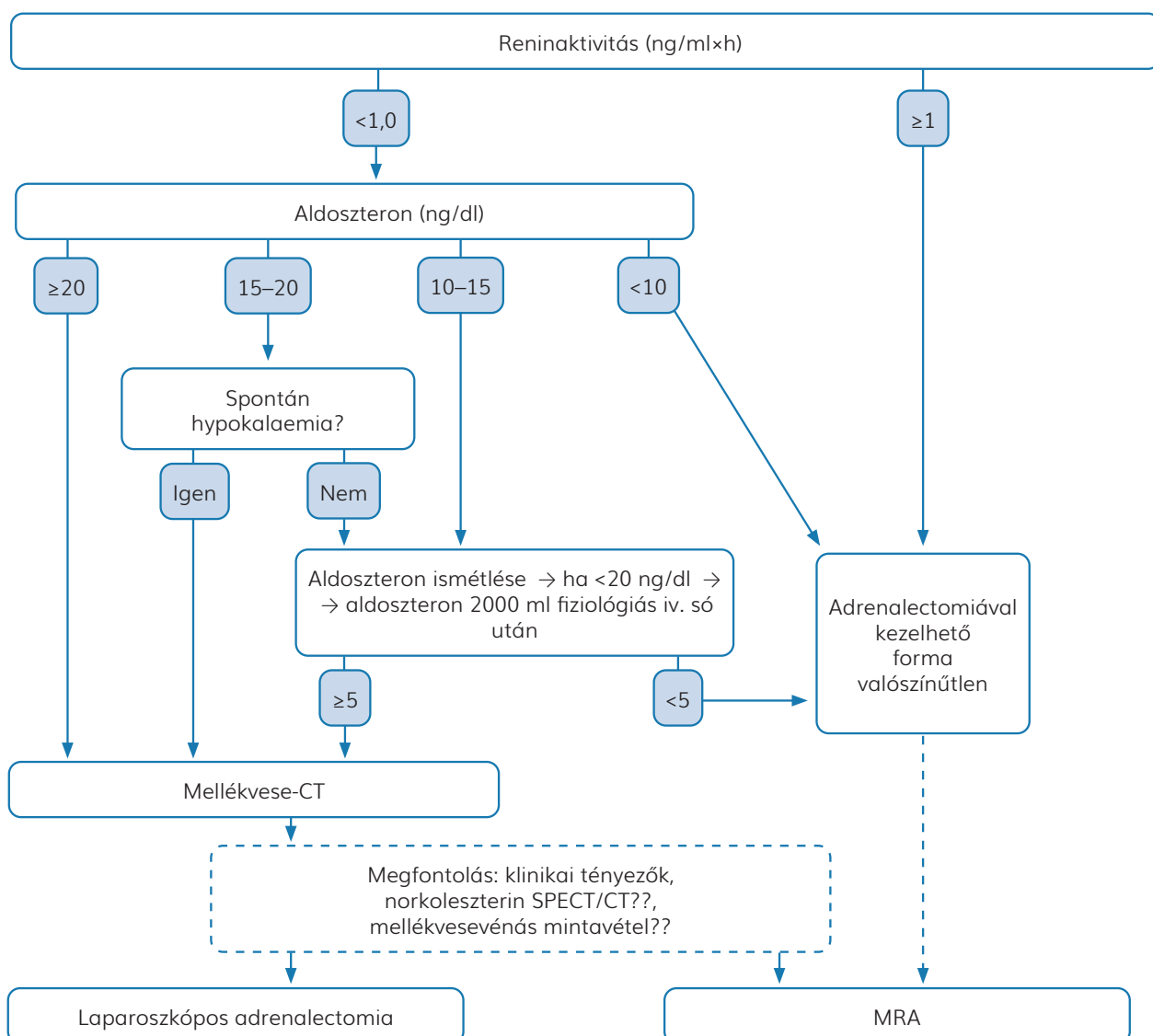
1. ábra.

A mellékvesevéna-katéterezés és mintavétel (AVS), valamint a ^{11}C -metomidat PET/CT prediktív szerepe az adrenalectomia hatásosságának becslésében, a hormonális és vérnyomásválasz tekintetében, a MATCH vizsgálatban (22)



2. ábra.

A primer aldosteronismus ellátásának egyszerűsített algoritmus



prospektív, randomizált vizsgálat, ami a funkcionális képalkotás AVS-sel összevethető pontosságát jelezte (22). Az izotópos technika – Magyarországon nem elérhető – a ^{11}C -metomidat-PET volt, aminek megítélése egyébként meglehetősen ellentmondásos: egyes mérvadó vizsgálok a közelmúltban diagnosztikailag értéktelennek találták (23). A MATCH során csak kicsi különbség volt a hormonális és vérnyomásválasz tekintetében, tehát olyan populáción történt a vizsgálat, amikor a PA hypertonia még nem fixálódott magas arányban (22). Nemcsak az volt a meglepő, hogy ez a vizsgálat sem igazolta, hogy az AVS aranystandard lenne a műtėti hatásosság jóslása szempontjából, hanem az is, hogy a kétféle funkcionális vizsgálat, a ^{11}C -metomidat PET/CT és az AVS eredménye jelentős mértékben kiegészítette egymást (1. ábra).

Kérdés, hogy a nálunk (nem könnyen, de) elérhető norkoleszterin SPECT/CT képes-e hasonló diagnosztikus teljesítményre PA esetén, mint a ^{11}C -metomidat mellékvese PET/CT, ami ilyen esetekben ugyanúgy szteroidszuppresszióban végzendő. Vannak kedvező eredmények (24, 25), amelyek alapján például a Taiwan Society of Aldosteronism javasolja a norkoleszterin SPECT/CT-t az AVS kiváltására, ha PA esetén 1 cm-nél nagyobb mellékvesetumor kimutatható (25). Mivel az izotópos képalkotás esetén a felbontóképességet alapvetően a jel-zaj arány határozza meg (az, hogy az elváltozás milyen relatív intenzitással világít), az aktív laesiók akkor is vizualizálhatók lehetnek, ha kicsik. A technika sokszor a kétoldali aldosteron-hiperszekréció igazolására is alkalmas.

A fentieket integrálja egy egyszerűsített algoritmus (2. ábra).

Következtetések

Fentiek miatt a PA irányú szűrés szélesítése fontos lenne, amit segíthet, ha az egyébként alkalmazott gyógyszereket nem kell kihagyni a specifikus laborvizsgálatok előtt. A kapott eredmények értékelése viszont több szempont megfontolását igényli.

Ha a renin nem szupprimált és az aldosteronkoncentráció $<10\text{ ng/dl}$, a PA műtéttel kezelhető formája még zavaró gyógyszerek mellett is valószínűtlen, míg, ha szupprimált renin mellett 20 ng/dl feletti az aldosteronkoncentráció, a PA megállapítható és CT-vizsgálat elvégzése indokolt. A kettő közötti tartományban további hormonális vizsgálatok szükségesek.

Irodalom

- Bajnok L. Hogyan lehetne javítani a primer aldosteronismus felismerésének és kezelésének a helyzetén? Hypertonia és Nephrologia 2018;22:17-22.
- Bajnok L. A primer aldosteronismus ellátásának szűk keresztmetszetei – fókuszban a szűrés és biokémiai diagnózis. Hypertonia és Nephrologia 2022;26:127-9. <https://doi.org/10.33668/hn.26.017>
- Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, et al. International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2021;106:42-54. PMID: 32717746. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa484>
- 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)
- 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>
- 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>
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens 2023;41:1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol 2023;189:G1-G42. PMID: 37318239. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad066>
- Funder JW. Ultimately we are in furious agreement. J Hypertens 2012;30:1903-5. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328356c5be>
- <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-primary-aldosteronism#H28>. Utolsó betekintés: 2023. 11. 14.
- Vaidya A, Carey RM. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach. J Clin Endocrinol Metab 2020;105: 3771-83. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa606>
- Turcu AF, Yang J, Vaidya A. Primary aldosteronism – a multidimensional syndrome. Nat Rev Endocrinol 2022;18(11):665-82. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00730-2>
- Kaplan's Clinical Hypertension. Eleventh Edition. Wolters Kluwer 2015;11:320-40.
- Hussein T, Mezösi E, Bódis B, Nemes O, Rucz K, Bajnok L. Renin- és aldosteronvizsgálat hypertóniás betegekben. [Renin and aldosterone determinations in hypertensive patients]. Orv Hetil 2016;157:830-5. Hungarian. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30348>
- Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. Journal of Hypertension 2007;25:1433-42. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328126856e>
- 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>
- Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:739-46. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30100-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30100-0)
- Beuschlein F, Mulatero P, Asbach E, et al. The SPARTACUS Trial: controversies and unresolved issues. Horm Metab Res 2017;49:936-42. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120524>
- Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G, Wängberg B. Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism. Br J Surg 2015;102:307-17. <https://doi.org/10.1002/bjs.9744>
- Steichen O, Zinzindohoué F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. Horm Metab Res 2012;44:221-7. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299681>
- Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Primary Aldosteronism Surgery Outcome Investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:689-99. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30135-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30135-3)
- Wu X, Senanayake R, Goodchild E, et al. ^{11}C -metomidate PET-CT versus adrenal vein sampling for diagnosing surgically curable primary aldosteronism: a prospective, within-patient trial. Nat Med 2023;29:190-202. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02114-5>
- Soinio M, Luukkonen AK, Seppänen M, et al. Functional imaging with ^{11}C -metomidate PET for subtype diagnosis in primary aldosteronism. Eur J Endocrinol 2020;183:539-50. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0532>
- Yen RF, Wu VC, Liu KL, et al.; TAIPAI Study Group. ^{131}I -6beta-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for primary aldosteronism patients with inconclusive adrenal venous sampling and CT results. J Nucl Med 2009;50:1631-7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.064873>
- Wu MH, Liu FH, Lin KJ, et al. Diagnostic value of adrenal iodine- ^{131}I -6-beta-iodomethyl-19-norcholesterol scintigraphy for primary aldosteronism: a retrospective study at a medical center in North Taiwan. Nucl Med Commun 2019;40:568-75. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000987>