

Διαφορική Διάγνωση

«Άνδρας 63 ετών με ανθεκτική υπέρταση και
μόρφωμα δεξιού επινεφριδίου»

Άννα-Λουίζα Χαλιάσου, Ειδικευόμενη Παθολογίας,
Δ' Παθολογική Κλινική

Ανθεκτική υπέρταση

Παθολογική κατάσταση κατά την οποία η αρτηριακή πίεση παραμένει σε επίπεδα άνω των 140/90mmHg, παρά τη χρήση 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μέγιστη ανεκτή δοσολογία, συμπεριλαμβανόμενου και ενός διουρητικού.

Ιδιοπαθής (80-95%)

Δευτεροπαθής (5-20%)

Το ποσοστό της δευτεροπαθούς αρτηριακής υπέρτασης αυξάνεται:

- ▶ Κλινική υποψία, καλύτερη ενημέρωση των ιατρών
- ▶ Αγαγνωρίζονται όλο και περισσότερα αίτια
- ▶ Βελτίωση διαγνωστικών τεχνικών
- ▶ Επιλεγμένοι πληθυσμοί



Αίτια ανθεκτικής υπέρτασης

Πίνακας 1. Αιτίες Ανθεκτικής ή Εμμένουσας υπέρτασης.

Φαρμακευτικές αιτίες

Κακή συμμόρφωση

Ανεπαρκή θεραπευτικά σχήματα

Ακατάλληλοι συνδυασμοί

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

– *Φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση:*

Στεροειδή

Συμπαθομιμητικές αμίνες

Κοκαΐνη

Νικοτίνη

– *Φάρμακα που συχνά αυξάνουν την αρτηριακή πίεση:*

Αιθανόλη

Κορτικοειδή

Κυκλοσπορίνη

Ερυθροποιητίνη

Ανορεξιογόνα

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

– *Φάρμακα που περιστασιακά αυξάνουν την αρτηριακή πίεση:*

Καφεΐνη

Φαινοθειαζίνες

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

– *Φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση κατά την απόσυρσή τους:*

Κλονιδίνη

– *Φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση σε έδαφος αλληλεπίδρασης:*

Αναστολείς μονοαμινοξειδάσης

Δευτεροπαθείς αιτίες

Υπερφόρτωση όγκου

Συσσώρευση όγκου σε έδαφος νεφρικής νόσου

Ανεπαρκής διουρητική αγωγή

Ψευδοαντίσταση

Υπέρταση της λευκής μπλούζας

Ψευδοϋπέρταση των ηλικιωμένων

Λανθασμένη μέτρηση

Συμπαρομαρτούντες αιτίες

Παχυσαρκία

Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας

Κατανάλωση αλκοόλ

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Κάπνισμα

Δευτεροπαθής υπέρταση

Οφείλεται σε αίτιο που μπορεί να διαπιστωθεί με συγκεκριμένα διαγνωστικά βήματα και το οποίο είναι δυνητικά αναστρέψιμο.

Έλεγχος για δευτεροπαθή υπέρταση:

1. Πολύ αυξημένη αρτηριακή πίεση
2. Αιφνίδια εμφάνιση υπέρτασης
 - < 20ετών
 - > 50 ετών
3. Αιφνίδια απορρύθμιση υπέρτασης
4. Σοβαρή βλάβη σε όργανα στόχους
5. Υπερτασικές κρίσεις
6. Παθολογικά ευρήματα:
 - i. Ιστορικό
 - ii. Κλινική εξέταση
 - iii. Εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο
7. Ανθεκτική υπέρταση



Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης

> Νεφρικής αιτιολογίας

- Νεφρική παρεγχυματική νόσος
 - Όξεία σπειραματονεφρίτιδα
 - Χρόνια νεφρίτιδα
 - Αγγειακή νόσος κολλαγόνου
 - Διαβητική νεφροπάθεια
 - Υδρονέφρωση
 - Πολυκυστική νόσος
- Νεφρική αγγειακή νόσος
 - Στένωση νεφρικής αρτηρίας
 - Αγγειίτιδα νεφρού
- Μεταμόσχευση νεφρού
- Όγκοι που εκκρίνουν ρενίνη
- Πρωτοπαθής κατακράτηση νατρίου
 - Σύνδρομο Liddle, Gordon

> Νευρολογικές διαταραχές

- Δυσαιτονμία
- Ενδοκράνια υπέρταση
- Τετραπληγία
- Δηλητηρίαση με αρσενικό
- Σύνδρομο Guillain-Barre
- Μετεγχειρητική υπέρταση

> Ενδοκρινικά αίτια

- Επινεφρίδια
 - Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός
 - Υπερπαραγωγή αλατοκορτικοειδών
 - Συγγενής υπερπλασία
 - Σύνδρομο Cushing
 - Φαιοχρωμοκύττωμα
- Εξωεπινεφριδιακοί χρωμαφινικοί όγκοι
- Υπερπαραθυρεοειδισμός
- Υπερ/Υποθυρεοειδισμός
- Ακρομεγαλία
- Καρκινοειδές

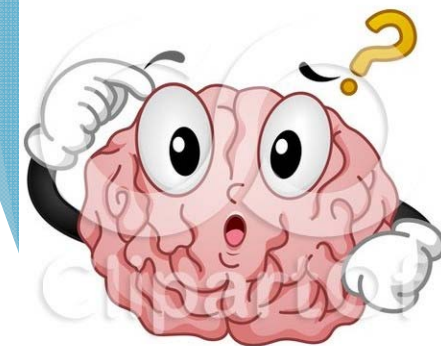
> Φάρμακα και Χημικά

- Αμφεταμίνες
- Ανορεξιογόνα
- Κυκλοσπορίνη
- Ερυθροποιητίνη
- Αιθανόλη
- Γλυκοκορτικοειδή
- Αλατοκορτικοειδή
- Συμπαθομιμητικά
 - κοκαΐνη
 - καφεΐνη
 - νικοτίνη
 - ψευδοεφεδρίνη

- Γλυκόριζα
- Καρβενοξολόνη
- Αναστολείς MAO
- Ρινικά αποσυμφορητικά
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Αντισυλληπτικά, Οιστρογόνα
- Φαινοθειαζίνες
- Τυραμίνη
- Αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, λίθιο)
- Δηλητηρίαση με αρσενικό/μόλυβδο

> Καρδιακά αίτια

- Αυξημένη καρδιακή παροχή
 - Θυρεοτοξίκωση, Αναιμία
 - Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας
 - Ανοικτός βοτάλειος πόρος
 - Ελαττωμένη περιφερική αντίσταση
 - Αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες
 - Νόσος Paget
 - Νόσος Beri-Beri
 - Στένωση ισθμού αορτής
 - Δυσκαμψία αορτής λόγω γήρανσης
- ## > Λοιπά αίτια
- Υπέρταση σε κύηση
 - Σύνδρομο υπνικής άπνοιας



Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης

> Νεφρικής αιτιολογίας

- Νεφρική παρεγχυματική νόσος
 - Όξεία σπειραματονεφρίτιδα
 - Χρόνια νεφρίτιδα
 - Αγγειακή νόσος κολλαγόνου
 - Διαβητική νεφροπάθεια
 - Υδρονέφρωση
 - Πολυκυστική νόσος
- Νεφρική αγγειακή νόσος
 - Στένωση νεφρικής αρτηρίας
 - Αγγειίτιδα νεφρού
- Μεταμόσχευση νεφρού
- Όγκοι που εκκρίνουν ρενίνη
- Πρωτοπαθής κατακράτηση νατρίου
 - Σύνδρομο Liddle, Gordon

> Νευρολογικές διαταραχές

- Δυσавтоνομία
- Ενδοκράνια υπέρταση
- Τετραπληγία
- Δηλητηρίαση με αρσενικό
- Σύνδρομο Guillain-Barre
- Μετεγχειρητική υπέρταση

> Ενδοκρινικά αίτια

- **Επινεφρίδια**
 - Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός
 - Υπερπαραγωγή αλατοκορτικοειδών
 - Συγγενής υπερπλασία
 - Σύνδρομο Cushing
 - Φαιοχρωμοκύττωμα
- Εξωεπινεφριδιακοί χρωμαφινικοί όγκοι
- Υπερπαραθυρεοειδισμός
- Υπερ/Υποθυρεοειδισμός
- Ακρομεγαλία
- Καρκινοειδές

> Φάρμακα και Χημικά

- Αμφεταμίνες
- Ανορεξιογόνα
- Κυκλοσπορίνη
- Ερυθροποιητίνη
- Αιθανόλη
- Γλυκοκορτικοειδή
- Αλατοκορτικοειδή
- Συμπαθομιμητικά
 - κοκαΐνη
 - καφεΐνη
 - νικοτίνη
 - ψευδοεφεδρίνη

- Γλυκόριζα
- Καρβενοξολόνη
- Αναστολείς MAO
- Ρινικά αποσυμφορητικά
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Αντισυλληπτικά, Οιστρογόνα
- Φαινοθειαζίνες
- Τυραμίνη
- Αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, λίθιο)
- Δηλητηρίαση με αρσενικό/μόλυβδο

> Καρδιακά αίτια

- Αυξημένη καρδιακή παροχή
 - Θυρεοτοξίκωση, Αναιμία
 - Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας
 - Ανοικτός βοτάλειος πόρος
 - Ελαττωμένη περιφερική αντίσταση
 - Αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες
 - Νόσος Paget
 - Νόσος Beri-Beri
 - Στένωση ισθμού αορτής
 - Δυσκαμψία αορτής λόγω γήρανσης
- ## > Λοιπά αίτια
- Υπέρταση σε κύηση
 - Σύνδρομο υπνικής άπνοιας



Μόρφωμα επινεφριδίου

Οι όγκοι των επινεφριδίων χωρίζονται σε :

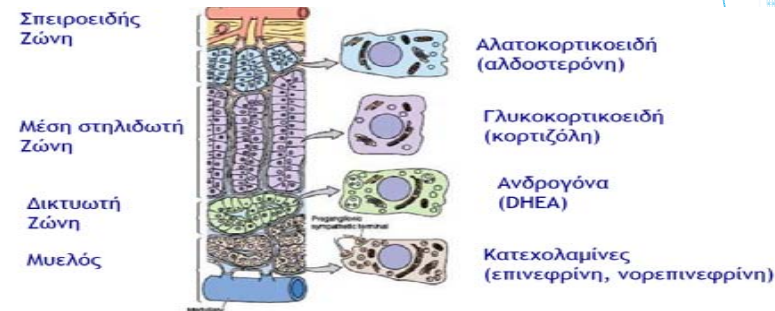
1. Λειτουργικούς και μη λειτουργικούς
2. Καλοήθεις και κακοήθεις

► Λειτουργικοί όγκοι

- ❑ Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός
- ❑ Σύνδρομο Cushing
- ❑ Όγκοι με έκκριση ανδρογόνων
- ❑ Φαιοχρωμοκύττωμα
- Τυχαιώματα ή μετά από στοχευμένη διερεύνηση

► Μη λειτουργικοί όγκοι

- ❑ Ανενεργό αδένωμα (τυχαίωμα)
- ❑ Μεταστατικός όγκος (πνεύμονα, νεφρού, μαστού, ωθηκών, οισοφάγου, στομάχου, ήπατος, λέμφωμα, μελάνωμα)
- ❑ Καρκίνωμα επινεφριδίων (ανεύρεση λόγω πιεστικών φαινομένων)



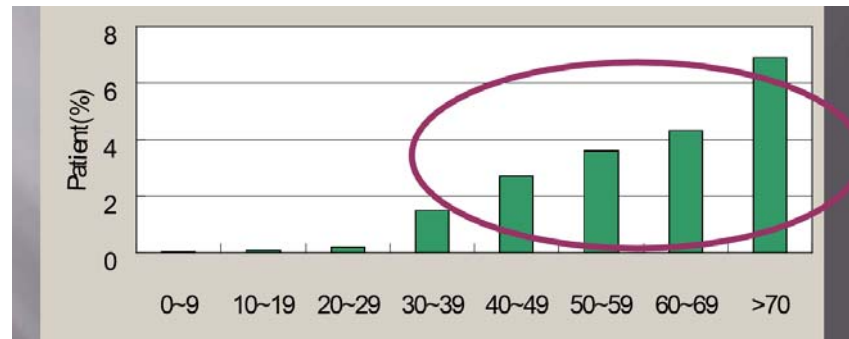
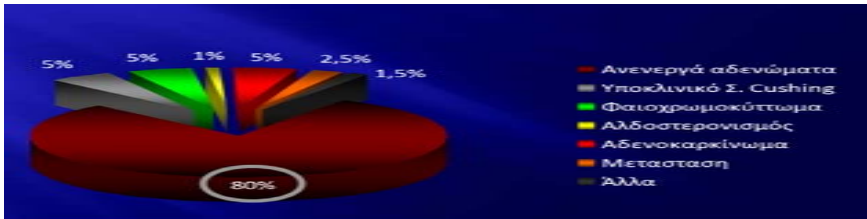
Μόρφωμα επινεφριδίου

Απεικονιστικά χαρακτηριστικά των επινεφριδιακών τυχαιωμάτων

	ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΟ ΑΔΕΝΩΜΑ	ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΩΜΑ	ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ
ΜΕΓΕΘΟΣ	Μικρό, συνήθως ≤ 3 εκ σε διάμετρο	Μεγάλο, συνήθως > 4 εκ σε διάμετρο	Μεγάλο, συνήθως >3 εκ σε διάμετρο	Ποικίλλει, συνήθως < 3 εκ
ΣΧΗΜΑ	Στρογγυλό ή οβάλ, με ομαλά όρια	Ανώμαλο, με ασαφή όρια	Στρογγυλό ή οβάλ, με σαφή όρια	Οβάλ ή ανώμαλο, με ασαφή όρια
ΣΥΣΤΑΣΗ	Ομοιογενής	Ετερογενής, με μικτές πυκνότητες	Ετερογενής, με κυστικές περιοχές	Ετερογενής, με μικτές πυκνότητες
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	Συνήθως μονήρη, ετερόπλευρα	Συνήθως μονήρη, ετερόπλευρα	Συνήθως μονήρη, ετερόπλευρα	Συνήθως αμφοτερόπλευρα
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΣΕ CT ΧΩΡΙΣ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΗ ΕΝΙΣΧΥΣΗ	≤ 10 μονάδες Hounsfield	>10 μονάδες Hounsfield (συνήθως >25)	>10 μονάδες Hounsfield (συνήθως >25)	>10 μονάδες Hounsfield (συνήθως >25)
ΑΓΓΕΙΟΒΡΙΘΕΙΑ ΣΕ CT ΜΕΤΑ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΗ ΕΝΙΣΧΥΣΗ	Χωρίς ιδιαίτερη αγγειοβρίθεια	Συνήθως αγγειοβριθές	Συνήθως αγγειοβριθές	Συνήθως αγγειοβριθές
ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΕΚΠΛΥΣΗΣ ΤΟΥ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΟΥ	<u>Απόλυτο $>60\%$</u> <u>Σχετικό $>40\%$</u>	<u>Απόλυτο $<60\%$</u> <u>Σχετικό $<40\%$</u>	<u>Απόλυτο $<60\%$</u> <u>Σχετικό $<40\%$</u>	<u>Απόλυτο $<60\%$</u> <u>Σχετικό $<40\%$</u>
MRI ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ	Ισόηχο σε σχέση με το ήπαρ στην T2 ακολουθία	Αυξημένης ηχογένειας σε σχέση με το ήπαρ στην T2 ακολουθία	Ιδιαίτερα αυξημένης ηχογένειας σε σχέση με το ήπαρ στην T2 ακολουθία	Αυξημένης ηχογένειας σε σχέση με το ήπαρ στην T2 ακολουθία
ΝΕΚΡΩΣΕΙΣ, ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ, ΑΣΒΕΣΤΩΣΕΙΣ	Σπάνια	Συχνά	Αιμορραγίες και κυστικές περιοχές συχνά	Περιστασιακά αιμορραγίες και κυστικές περιοχές
ΡΥΘΜΟΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	Συνήθως σταθερό μέγεθος ή πολύ βραδύς ρυθμός (<1 εκ/χρόνο)	Συνήθως ταχύς (>2 εκ/έτος)	Συνήθως βραδύς (0,5-1 εκ/έτος)	Μεταβλητός (βραδύς-ταχύς)

Τυχαιώμα (Incidentaloma)

- ▶ Μάζα που ανευρίσκεται τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο
- ▶ Δεν υπάρχουν συμπτώματα νόσου επινεφριδίων
- ▶ Επίπτωση: 0,6-4%
- ▶ Επιπολασμός αυξάνει με την ηλικία



Φαιοχρωμοκύττωμα

- Νευροενδοκρινής όγκος από χρωμαφινικά κύτταρα
- 90% στο μυελό των επινεφριδίων
 - ❖ Παραγαγγλιώματα: όγκοι που αναπτύσσονται σε συμπαθητικά γάγγλια εκτός των επινεφριδίων
- 0.5-1% των υπερτασικών
 - ❖ 10% Εξωεπινεφριδικά
 - ❖ 10% Εξωκοιλιακά
 - ❖ 10% Κακοήθη
 - ❖ 10% Αμφοτερόπλευρα
 - ❖ 10% Σε παιδιά
 - ❖ 10% Χωρίς υπέρταση
 - ❖ 10% Οικογενή

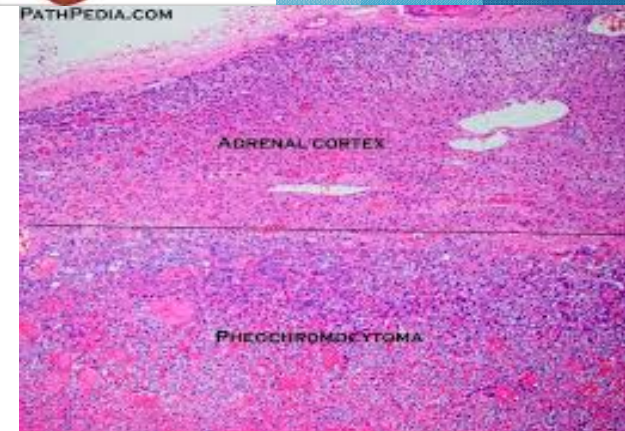
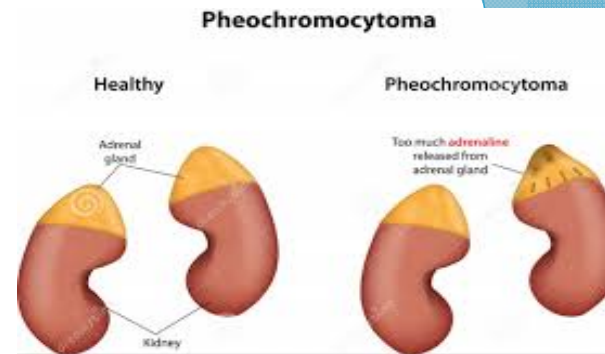
Κύρια συμπτώματα

Υπέρταση: παροξυσμική, διαλείπουσα, μόνιμη
 Κεφαλαλγία (90%)
 Αίσθημα παλμών (85%)
 Εφιδρώσεις (60%)
 Ωχρότητα προσώπου
 Ορθοστατική υπόταση (>50%)

Νοραδρεναλίνη: α-υποδοχείς → διαστολική υπέρταση

Αδρεναλίνη: β-υποδοχείς → συστολική υπέρταση, ταχυκαρδία, εφίδρωση, εξάψεις, τρόμο

Ο μεγάλος μίμος



Οι αποθήκες των κατεχολαμινών του όγκου μετά τη μονιμοποίησή του με άλατα χρωμίου, παίρνουν **φαίο χρώμα**

Πεπτίδια

VIP, ΟυσίαΡ, Μοτιλίνη
 Σωματοστατίνη, Εγκεφαλίνες
 Νευροπεπτίδιο Υ, Ενδοθηλίνη
 Ρενίνη, ΜΕΑ
 Παραθορμόνη
 Ερυθροποιητίνη
 Αδρενομεδουλίνη
 Νατριουρητικό πεπτίδιο

Συμπτώματα

Διάρροια, ερύθημα
 Δυσκοιλιότητα
 Αγγειοσύσπαση
 Υπέρταση
 Υπερασβεστιαμία
 Πολυκυτταραιμία
 Αγγειοδιαστολή
 Πολυουρία, Υπέρταση

Κλασική
 τριάδα

Φαιοχρωμοκύττωμα

Διάγνωση

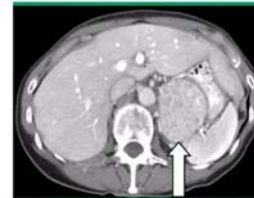
1. Μέτρηση κλασματοποιημένων μετανεφρινών και νορμετανεφρίνης στα ούρα 24ώρου
2. Μέτρηση κλασματοποιημένων μετανεφρινών και νορμετανεφρίνης πλάσματος
3. Δοκιμασία καταστολής με κλονιδίνη ή πεντολίνιο

Εντόπιση

1. Υπερηχογράφημα
2. Αξονική τομογραφία
3. Μαγνητική τομογραφία
4. Σπινθηρογράφημα με ¹³¹I-MIBG
5. Σπινθηρογράφημα με υποδοχέα σωματοστατίνης
6. Fluoro-DOPA PET/CT

Pheochromocytoma

Pheochromocytoma silent



Abdominal CT showing an 3-cm left adrenal mass (arrow) discovered incidentally. Note the vascular and inhomogenous imaging characteristics of the mass. Biochemical evaluation was consistent with a clinically silent pheochromocytoma, which was confirmed at surgery. Courtesy of William H. Young, MD.

- Increase attenuate on nonenhanced CT (>20HU)
- Increase mass vascularity
- Delayed contrast washout (<10 cm)
- Absolute contrast washout <50 %
- High signal intensity on T-2 MRI
- Cystic and hemorrhage
- Variable size

Κατεχολαμίνες	Φ.Τ.
ΜΕΤΑΝΕΦΡΙΝΕΣ (ολικές)	
(μg/24hr)	586
ΝΟΡΜΕΤΑΝΕΦΡΙΝΕΣ	
(μg/24hr)	474
V= 1460 ml	



Φαιοχρωμοκύττωμα

Όγκος με έκκριση ανδρογόνων

- ▶ Δικτυωτή ζώνη παράγει **ασθενή** ανδρογόνα:
 - Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA)
 - Ανδροστενοδιόνη
- ▶ **DHEA**: ένδειξη υπερέκκρισης ανδρογόνων από τα επινεφρίδια
 - Ενδεικτική του μεγέθους του όγκου
 - Έλεγχος παραγωγής εν μέρει από την ACTH
 - Θεϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) σε κυκλοφορία (>100 φορές από DHEA)
 - Επηρεάζεται από φάρμακα και ορμόνες:
 - ❖ Μείωση: ινσουλίνη, αντισυλληπτικά, κορτικοστεροειδή, καρβαμαζεπίνη, κλομιπραμίνη, μιπραμίνη, φαινυτοΐνη, αντιλιπιδαιμικά φάρμακα (στατίνες), ντοπαμινεργικά φάρμακα, ιχθυέλαιο, βιταμίνη E
 - ❖ Αύξηση: μετφορμίνη, τρογλιταζόνη, προλακτίνη, δαναζόλη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, νικοτίνη
- ▶ Υπερέκκριση ανδρογόνων και κυρίως της τεστοστερόνης,
 - Δείκτης κακής πρόγνωσης για την ανάπτυξη κακοήθειας επί του επινεφριδίου
 - Ευμεγέθης όγκος
 - Δασυτριχισμός (ιδίως σε γυναίκες)



Τεράστια διόγκωση του αριστερού επινεφριδίου σε αξονική τομογραφία

Ανδρογόνα	Φ.Τ.	
DHEAS (μg/dl)	<15	
Τεστοστερόνη (ng/dl)	601	241-827

Όγκος που εκκρίνει ανδρογόνα

Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων

- ▶ Οικογένεια νοσημάτων που κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα.
- ▶ Φαινοτυπικά εκφράζεται με την έλλειψη και άρα την ανεπαρκή δράση κάποιου ενζύμου που ενέχεται στην βιοσύνθεση της κορτιζόλης στον επινεφριδιακό φλοιό.
- ▶ Η μειωμένη σύνθεση της κορτιζόλης έχει ως αποτέλεσμα μεταβολές στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια που οδηγεί στη υπερέκκριση CRH και ACTH και την υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων.
- ▶ 90-95%: ανεπάρκεια του ενζύμου 21-υδροξυλάση (P450c21)

□ Γυναίκες:

- Αρρενοποίηση κατά την εμβρυική ζωή
- Υπερανδρογοναμία στην εξωμήτριο ζωή
- Δασυτριχισμός
- Ολιγομηνόρροια
- Ακμή
- Στείρωση

□ Άνδρες:

- Ποικίλου βαθμού υπέρχρωση του οσχέου και παρουσία πέους αυξημένου μεγέθους.

Ανδρογόνα		Φ.Τ.
17-OH-Pro (ng/ml)	2,0	<1,8



~~Συγγενής υπερπλασία
επινεφριδίων~~

Σύνδρομο Cushing

Κλινικό σύνδρομο λόγω μακροχρόνιας αύξησης επιπέδων γλυκοκορτικοειδών

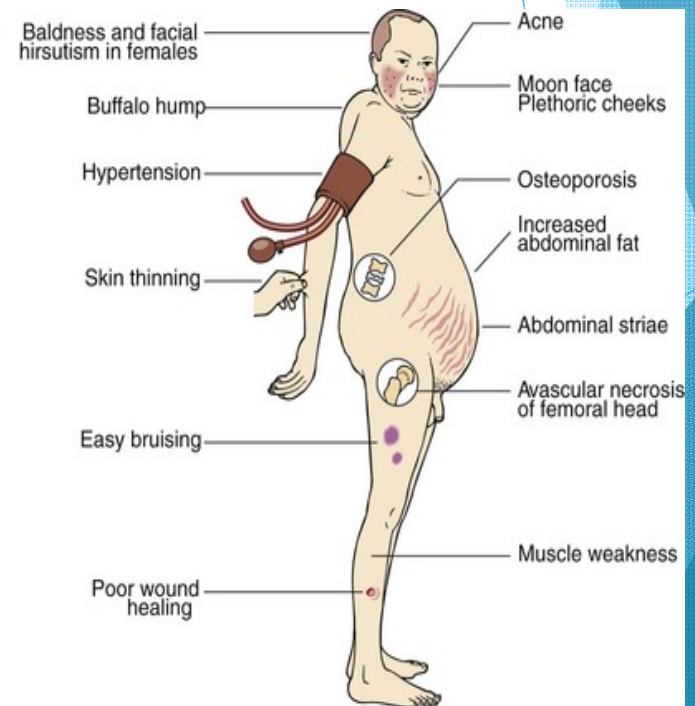
- Εξωγενές - Ιατρογενές (θεραπεία με συνθετικά στεροειδή ή ACTH)
- Ενδογενές - Μη ιατρογενές
 - ▶ Υπερέκκριση ACTH □ Αμφοτερόπλευρη υπερπλασία επινεφριδίων
 - Νόσος Cushing (70-80%): αδένωμα υπόφυσης
 - Αυξημένη παραγωγή υποθαλαμικού CRH
 - ▶ Έκτοπη παραγωγή ACTH από όγκο (10-15%)
 - Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, καρκινοειδές, θύμωμα, **φαιοχρωμοκύττωμα**, μελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς
 - Σύντομο ιστορικό, υπέρχρωση δέρματος, απώλεια βάρους, υποκαλιαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, μεγάλη αύξηση επιπέδων ACTH
 - ▶ Όγκος στηλιδωτής ζώνης φλοιού επινεφριδίων (10%) □ Υπερτρίχωση, ανδρογενετισμός
 - Καλοήθης (αδένωμα)
 - Κακοήθης (καρκίνωμα)
 - ▶ Πρωτοπαθής υπερπλασία επινεφριδίων (5%)
 - ▶ Αυξημένα επίπεδα ACTH αδιευκρίνιστης αιτία
- Ψεύδο-Cushing: Αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης:
 - ▶ Σε άτομα με μεγάλη κατανάλωση οινοπνεύματος (υποχωρεί 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή του οινοπνεύματος)
 - ▶ Σε γυναίκες που λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά (αύξηση δεσμευτικής σφαιρίνης της κορτιζόλης)



Σύνδρομο Cushing

Κλινική εικόνα:

- ▶ Επίδραση γλυκοκορτικοειδών σε λιπώδη ιστό, μύες, δέρμα, οστά
 - Παχυσαρκία (κεντρική κατανομή λίπους - πανσεληνοειδές προσωπίο, υπερκλείδια και τραχηλική περιοχή)
 - Μυϊκή ατροφία (λέπτυνση των άκρων και μυϊκή αδυναμία)
 - Λέπτυνση δέρματος (εύκολες εκχυμώσεις, πορφυρές ραβδώσεις κοιλίας, μαστών)
 - Οστεοπόρωση (οσφυαλγία, αυτόματα κατάγματα σπονδύλων, πλευρών)
 - Ψυχικές διαταραχές (κατάθλιψη, ευφορία, ευερεθιστότητα, παρανοϊκής ψύχωση)
 - Αϋπνία
 - Ανοσοανεπάρκεια
 - Διαταραχή μεταβολισμού υδατανθράκων (25% □ Σακχαρώδη διαβήτη)
 - Δυσλιπιδαιμία
- ▶ Περίσσεια αλατοκορτικοειδών και ανδρογόνων
 - Υπέρταση (80%) □ Καρδιακή ανεπάρκεια
 - Υπερτρίχωση, ακμή, υπογοναδισμός, ανδρογενετισμός
 - Αμηνόρροια, ελάττωση ή κατάργηση libido
 - Πολυουρία, πολυδιψία



Σύνδρομο Cushing

Διάγνωση:

Screening: Μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου

Εξέταση διαλογής:

Δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη (μέτρηση κορτιζόλης ορού σε πρωινή αιμοληψία 8π.μ. μετά από χορήγηση 1mg δεξαμεθαζόνης προ της πρωινής κατάκλισης)

- ▶ 12% ψευδώς θετικά
- ▶ 2% ψευδώς αρνητικά

Προσδιορισμός αιτίου συνδρόμου:

- ▶ Επίπεδα ACTH:
 - Χαμηλά σε όγκους επινεφριδίων
 - «Φυσιολογικά» σε Νόσο Cushing (υψηλά με βάση επίπεδα κορτιζόλης)
 - Πολύ αυξημένα σε έκτοπο σύνδρομο Cushing
- ▶ Δοκιμασίες καταστολής με μεγάλες δόσεις δεξαμεθαζόνης:
 - Καταστολή σε Νόσο Cushing
 - Μη καταστολή σε έκτοπη έκκριση ACTH
- ▶ Δοκιμασία με χορήγηση CRH:
 - Αύξηση κορτιζόλης και ACTH σε νόσο Cushing
- ▶ Δειγματοληψία από τους λιθοειδείς κόλπους με καθετηριασμό φλεβών για επιβεβαίωση διάγνωσης Νόσου Cushing

Αιματολογικές εξετάσεις:

- ❖ Υπεργλυκαμία
- ❖ Λευκοκυττάρωση με σχετική πολυμορφοκυττάρωση και λεμφοπενία
- ❖ Υποκαλιαιμία

Απεικονιστικός έλεγχος:

- Αξονική τομογραφία επινεφριδίων
- Μαγνητική τομογραφία υπόφυσης
- Αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας
- Μαγνητική τομογραφία θώρακος (καρκινοειδή πνεύμονα T2 ακολουθίες)
- Σπινθηρογράφημα με οκτρεοτίδη (In111)

Γλυκοκορτικοειδή		Φ.Τ.
Κορτιζόλη (μg/dl)	8,6	6,2-18
ACTH (pg/ml)	12,3	9-59
Overnight F (μg/dl)	1,2	<1,8
UFC (μg/24hr)	18,2	9,5-136,2



Σύνδρομο ~~Cushing~~

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

↑ Αλδοστερόνη
↓ Ρενίνη

Υπερέκκριση αλδοστερόνης από φλοιό επινεφριδίων

- ▶ 10-12% ασθενών με υπέρταση

Αίτια:

- ▶ Αμφοτερόπλευρη υπερπλασία του φλοιού (66%)
- ▶ Σύνδρομο Conn: Μονήρες αδένωμα σπειροειδούς ζώνης επινεφριδίων (33%)
- ▶ Πρωτοπαθής ετερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων (2%)
- ▶ Αλδοστερονισμός που καταστέλλεται από γλυκοκορτικοειδή (GRA) (<2%)
 - Οικογενής αλδοστερονισμός τύπου I
 - Αυτοσωμικός επικρατούντας χαρακτήρας: duplication του γονιδίου του προωθητή (promoter) της 11-β υδροξυλάσης (CYP11B1) που βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο της ACTH με το γονίδιο της συνθάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2)
 - Η αλδοστερόνη εκκρίνεται με παρόμοιο ημερήσιο ρυθμό με την κορτιζόλη
 - Ο αλδοστερονισμός μπορεί να θεραπευτεί με την εξωγενή χορήγηση γλυκοκορτικοειδών
- ▶ Οικογενής αλδοστερονισμός τύπου II και III
- ▶ Καρκίνωμα επινεφριδίων (1%)
- ▶ Ψευδοαλδοστερονισμός:
 - Σύνδρομο Liddle: ψευδοαλδοστερονισμός τύπου I
 - Αυτοσωμικός επικρατούντας χαρακτήρας
 - Β υπομονάδα των διαύλων νατρίου στο επιθήλιο των νεφρικών σωληναρίων
 - Τα επίπεδα της ρενίνης και της αλδοστερόνης είναι χαμηλά
 - Αποδιοργάνωση των τοπικών αυτορυθμιστικών μηχανισμών του νεφρώνα στα επίπεδα της κυκλοφορούσας AT II και αλδοστερόνης
- ▶ Υπερκατανάλωση γλυκόριζας: αναστολή ενζύμου 11-βήτα υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση τύπου II (Πρωτεΐνη: HSD11B2) □ διέγερση του υποδοχέα αλατοκορτικοειδών από την κορτιζόλη

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Κλινική εικόνα

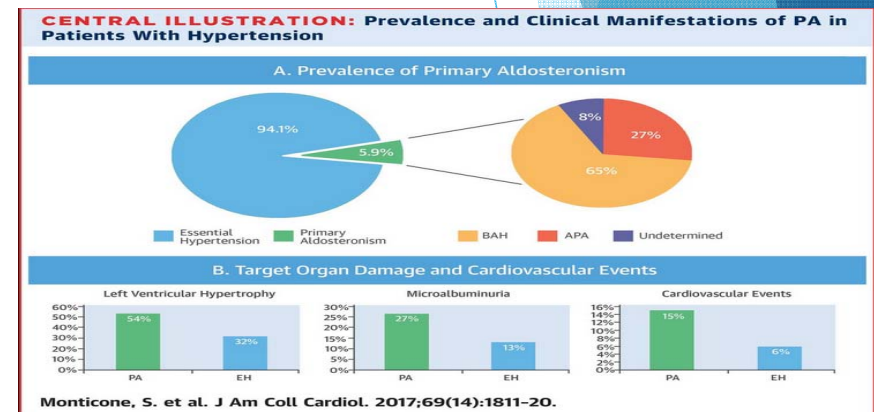
- Αρτηριακή υπέρταση (κυρίως διαστολική)
 - ▶ Επέκταση του ενδοαγγειακού όγκου
- Κεφαλαλγία
- Μυϊκή αδυναμία και κόπωση
 - ▶ Αύξηση της ανταλλαγής των ιόντων νατρίου με τα ιόντα καλίου και υδρογόνου □ υποκαλιαιμία (42%)
- Κοιλιακές αρρυθμίες
- Πολυουρία και πολυδιψία
 - ▶ Μείωση της συμπυκνωτικής ικανότητας των ούρων

❖ Αυξημένη εμφάνιση επιπλοκών υπέρτασης από όργανα στόχους:

- υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας
- μικρολευκωματινουρίας
- αρτηριακής σκλήρυνσης
- αύξησης του πάχους μέσου/έσω χιτώνα στις καρωτίδες αρτηρίες
- κολπικής μαρμαρυγής
- στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος του μυοκαρδίου
- αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
- καρδιακής ανεπάρκειας
- μεταβολικών διαταραχών: διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο

Χαρακτηριστικά:

1. Ανθεκτική υπέρταση
2. Υποκαλιαιμία (~40%)
3. Υπερκαλιουρία
4. Μεταβολική αλκάλωση



Διερεύνηση πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού

- ▶ Ανθεκτική υπέρταση (11-23%)
- ▶ Υπέρταση σταδίου II ή III (~6%)
- ▶ Αυτόματη υποκαλιαιμία ή υποκαλιαιμία από τη χρήση διουρητικών
- ▶ Τυχαία ανεύρεση επινεφριδιακού όγκου σε υπερτασικό ασθενή (~2%)
- ▶ Υπέρταση με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ηλικία < 40 ετών)
- ▶ Υπέρταση σε ασθενή < 40 ετών
- ▶ Υπερτασικοί, πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενούς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό



Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Διερεύνηση: ΠΑΝΤΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΤΙΜΗΣ ΤΟΥ ΚΑΛΙΟΥ ΣΤΟ ΑΙΜΑ

Screening: Λόγος αλδοστερόνη/ρενίνη (ARR) > 30

- ✓ Θέση σώματος
- ✓ Ώρα ημέρας
- ✓ Νεφρική λειτουργία
- ✓ Φαρμακευτική αγωγή : Χωρίς αγωγή με τα ακόλουθα για 4-6 εβδομάδες
 - Ψευδώς θετικά αποτελέσματα: β-αποκλειστές (↓ ↓ PRA, ↓ ALD)
 - Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα: ΑΜΕΑ, ΑΤ1R, Αντ. Ασβεστίου (↑ PRA, ↓ ALD)
Διουρητικά (↑ PRA, ↓ ALD)

Αλατοκορτικοειδή	Φ.Τ.	
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΡΕΝΙΝΗΣ (μU/ml)	20,2	3-33
ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ (pg/ml)	462	10-160
ARR (ng/dl:μU/ml)	2,31	<3,7

Δοκιμασίες επιβεβαίωσης:

- Δοκιμασία φόρτισης με φυσιολογικό ορό: 2L NaCl 0,9%: 500 ml NaCl 0,9% ανά 1 ώρα
 - ✓ Διάγνωση πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού: ALD>50 pg/ml μετά από 4 ώρες
- Δοκιμασία καταστολής με φθοριοκορτιζόνη: 0,1 mg x 4, για 4 μέρες
 - ✓ Διάγνωση πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού: ALD>5 ng/dl μετά από 4 μέρες
- Δοκιμασία καταστολής με καπτοπρίλη: 25-50mg, εφόσον βρίσκεται καθιστός για 1 ώρα
 - ✓ Διάγνωση πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού: ARR>30 ng/dl μετά από 2 ώρες
- Δοκιμασία φόρτισης με από του στόματος νάτριο: 300mmol NaCl/ημέρα για 3 ημέρες
 - ✓ Διάγνωση πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού: [Na]ούρων 24ώρου > 200mEq και [ALD]ούρων 24ώρου > 12μgr, την τρίτη ημέρα

SIT	0	2hr	4hr
Ρενίνη (μU/ml)	2,1	2,2	1,5
Αλδοστερόνη (pg/ml)	293	218	202
Κορτιζόλη (μg/dl)	11,8	5,1	2,8
Na (mmol/l)	144	149	144
K (mmol/l)	4,6	4,3	4,1
ΑΠ (mmHg)	140/90	160/80	160/70

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Προσδιορισμός αιτίου συνδρόμου:

▶ Απεικονιστικός έλεγχος:

- ❑ Αξονική τομογραφία επινεφριδίων (ακριβέστερη απεικονιστική μεθοδος)
- ❑ Σπινθηρογράφημα με ¹³¹ΙΝΡ-59

▶ Αιματολογικές εξετάσεις:

- ❑ Μετρήσεις πρόδρομων μορφών αλδοστερόνης □ Αδένωμα

▶ Εκλεκτικός καθετηριασμός επινεφριδιακών φλεβών και φλεβογραφία (AVS)

- Σε υποψηφίους για χειρουργείο
 1. Χωρίς απεικονιστικά ευρήματα
 2. Σε ασθενείς >40 ετών με μονήρες μόρφωμα επινεφριδίου (λόγω αυξημένης πιθανότητας για τυχαίωμα)

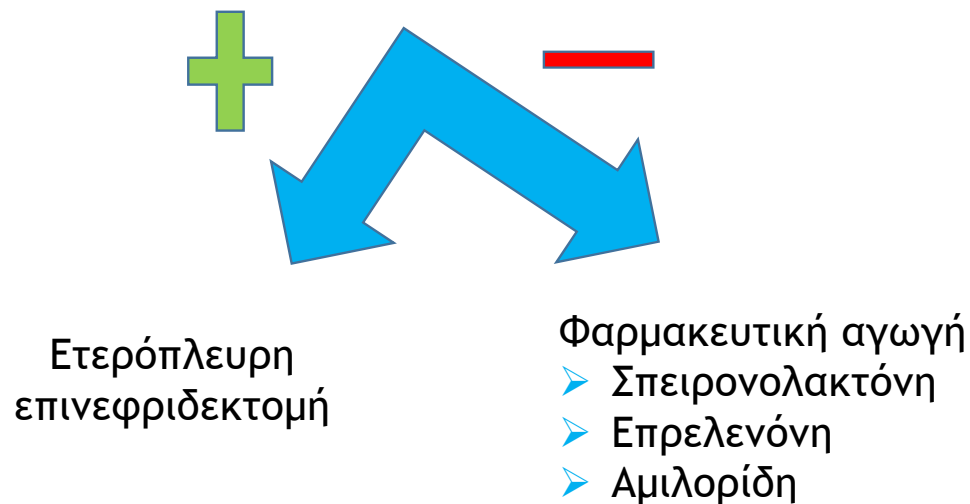
❖ Αμφοτερόπλευρη υπερπλασία: Ανταπόκριση αρτηριακής πίεσης σε χορήγηση μικρών δόσεων σπιρονολακτόνης

❖ Αλδοστερονισμός που καταστέλλεται με γλυκοκορτικοειδή:

- ▶ Χορήγηση μικρών δόσεων δεξαμεθαζόνης (2mg ημερησίως για 4 εβδομάδες)
- ▶ **Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR):** ανίχνευση του υβριδικού γονιδίου της 11-β υδροξυστεροειδικής υδροξυλάσης (11-β HSD) και της συνθάσης της αλδοστερόνης

«Άνδρας 63 ετών με ανθεκτική υπέρταση και μόρφωμα δεξιού επινεφριδίου»

- ▶ Πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό
- ▶ Εκλεκτικός καθετηριασμός επινεφριδιακών φλεβών (AVS)





That's all Folks!