

A primer aldosteronismus ellátásának szűk keresztmetszetei – fókuszban a szűrés és biokémiai diagnózis

BAJNOK László

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

ÖSSZEFOGLALÁS – A primer (hyper)aldosteronismus (PA) definíciója inherens bizonytalanságokkal terhelt, spektrumbetegség, kontinuumot képezve a normotoniásoktól az adrenalectomiát indokló esetekig. A lentebb ismertetett két új ajánlás fő paradigmaváltása, hogy – segíteni szándékozva a szűrtek körének szélesítését – nem javasolják a gyógyszerelés megváltoztatását a PA szűrése előtt. Mindkettő továbbra is a szupprimált renint veszi alapul, de – az érzékenység fokozása céljából – a szérumaldoszteron küszöbértékét csökkentik. Ezzel az algoritmussal viszont a pozitív szűrővizsgálatok aránya lényegesen megnövekszik, ami újabb szűk keresztmetszetet képez, a további, szuppressziós tesztet végezni képes specialista-hoz irányított betegek torlódásához vezetve.

Kulcsszavak: primer aldosteronismus, renin, aldosteron, szűrés

Bottlenecks in primary aldosteronism care – focus on screening and biochemical diagnosis

Bajnok L.

Summary – The primary (hyper) aldosteronism (PA) is a spectral disease forming a continuum from normotensive to cases that warrant adrenalectomy. PA definition is laden with inherent uncertainties. The main paradigm shift in the two new recommendations described below is that no change in medication is recommended before PA screening, to help broaden the scope of screenings. Both continue to be based on suppressed renin activity, but the serum aldosterone threshold has been lowered to increase sensitivity. With this algorithm, however, the proportion of positive screenings is significantly increased, creating another bottleneck, leading to congestion of patients referred to a specialist to perform an additional suppression test.

Keywords: primary aldosteronism, renin, aldosterone, screening

Bevezetés

A primer (hyper)aldosteronismus (PA) prevalenciája a hypertóniások között – különböző vélemények alapján (1–3) – igen széles határok között képzelhető el, de az egyik, ha nem a leggyakoribb szekunder hypertoniaformának tekinthető. Megjegyzendő, hogy PA kimutatható lehet normotenziósok esetében is, bizonyos vizsgálat szerint 25%-ot elérő gyakorisággal (2). Ezen egyének esetében az új keletű hypertonia incidenciája lényegesen nagyobb.

A PA szűrése a fejlett országokban is csak az esetek elenyésző töredékében történik meg (1, 3, 4) és ebben az évek során sem történt érdemi javulás (4). Ez egyes szerzőket megoldási javaslatokra sarkall, a szűrés fontosságának propagálásától a kivizsgálási algoritmusok egyszerűsítéséig. Ennek jegyében két, figyelemre méltó újításokat tartalmazó irányelv jelent meg a közelmúltban (3, 4). Jelen közleményben elsősorban ezekkel foglalkozunk, alig érintve a – korábban már a *Hypertonia és Nephrologia* hasábjain is részletesen tárgyalt – további lépéseket, a megerősítő és lokalizációs vizsgálatokat, a gyógyszeres és műtéti kezelést (5–7).

A primer aldosteronismus szűrőmódszerei az új irányelvekben

A PA szűrésének egyik új irányelvét az *Anand Vaidya* és *Robert M. Carey* szerzőpáros jegyzi (3). Mindketten szerepelnek azon közlemény szerzői között is, ami 2020-ban felkavarta a PA körüli elképzeléseket (2). Ebben az aldosteron 24 órás vizeletürítését vizsgálva a szokásos, szérumaldoszteron- és -reninvizsgálaton alapuló szűrést alacsony érzékenységűnek – és ezzel összefüggésben a PA prevalenciáját jóval magasabbnak – találták, megerősítve, hogy a PA spektrumbetegség, éles határokkal nehezen elválasztható átmenetekkel, amiben az alkalmazott elvágó értékek önkényesek. Ennek ellenére mind ez, mind a másik hivatkozott irányelv megmaradt szérumalapú szűrést pártolónak.

A szérumalapú szűrésnek két alapvető formája van. Az egyik – így a Kaplan's Clinical Hypertension által is javasolt módszer – a küszöbérték alatti plazmaereninszint (aktivitás) és az a feletti aldosteronkoncentráció együttesét tekinti pozitív szűrési eredménynek (8). A másik – az Amerikai Endokrinológiai Társaság égisze alatt létrehozott – irányelv szerint ezen két paraméter

Levelezési cím:

Prof dr. Bajnok László,
7624 Pécs, Ifjúság út 13.
E-mail: bajnok.laszlo@pte.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.017>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(3):146-8.

hányadosának, az aldosteron-renin rációnak (ARR) az elvágó értékét kell alapul venni, éppen a szűrés érzékenységének fokozására (1). Egyébként a kétféle megközelítés jól korrelál egymással – a szupprimált, 1 ng/ml/h alatti reninaktivitás + a 15 ng/dl feletti aldosteron Kaplan-kritériumai és az Amerikai Endokrinológiai Társaság által ajánlott 30 ng/dl per ng/(ml⁻¹ × h⁻¹) ARR-szűrési határérték. A fent hivatkozott két új irányelvben közös, hogy nem javasolják az ARR számítását – annak ellenére, hogy a szerzők közül ketten is bizottsági tagjai voltak az Amerikai Endokrinológiai Társaság ajánlásának is, és ennek az ajánlásnak emblematikus hangsúlya az ARR-számítás (1).

A primer aldosteronismus szűrését befolyásoló gyógyszerek szerepe az irányelvekben

Az irányelvek általában különböző mértékben ragaszkodnak a szűrés értékeit befolyásoló gyógyszerek – így elsősorban a RAS-gátlók, diuretikumok és béta-blokkolók – kihagyásához. A szigorú állásfoglalásokkal szemben (8, 9) az Amerikai Endokrinológiai Társaság ajánlása szerint eddig is csak a diuretikumok voltak kihagyandók a szűrés előtt, legalább négy hétre (1) – a többit csak akkor javasolták helyettesíteni (legalább két hétre), ha 1. az első szűrés „nem diagnosztikus” és 2. a hipertonia a nem zavaró gyógyszerekkel (retard verapamil, α₁-antagonista, hidralazin) kontrollálható. A két új irányelv fő paradigmaváltása ezt a kérdést érinti: segíteni szándékozva a szűrtek körének szélesítését – a gyógyszerek helyettesítésének nehézségét és felelősségét felismerve –, nem javasolják a gyógyszerelés rutinszerű megváltoztatását (3, 4). E helyett az aldosteron-küszöbérték leszállításával kívánják fenntartani a szűrés érzékenységét – az aldosteronelválasztást csökkentő gyógyszerek (RAS-gátlók, béta-blokkolók, centrális szerek, nem szteroid gyulladásgátlók és valamennyire a tartós hatású dihidropridin kalciumcsatorna-blokkolók) álnegativitását okozó hatását ellensúlyozandó. A klasszikus – így a Kaplan's Clinical Hypertension által képviselt – aldosteron-küszöbérték (8) 15 ng/dl (150 pg/ml vagy 405 pmol/l), ami az egyik új javaslat szerint 10 ng/dl-ig (4), a másik szerint pedig egészen 5 ng/dl-ig csökkentendő (3), akkor is, ha – mint a szerzők elismerik – a PA típusos eseteiben az aldosteronkoncentráció zavaró gyógyszerek ellenére is 15 ng/dl feletti szokott lenni. Az érzékenység és fajlagosság optimalizálásának próbálkozásairól van itt szó, ahol egy valószínűségi skálán a két paraméter egymás rovására változik. A szűrővizsgálat megismétlése egyébként fokozza a pontosságot (ha az első vizsgálat negatív, a második akár negatív, akár pozitív, az érzékenységet, ha mindkettő pozitív, a fajlagosságot) (3). Számomra a magasabb, 10 ng/dl küszöbérték a rokonszenvesebb, mert az 5 ng/dl szuperszenzitívnek tekinthető. Ugyanis 5 ng/dl az aldosteron negativitási határértéke a (2000 ml 4 órás sóinfúzióval végzett) szuppressziós – megerősítőnek nevezett – tesztben is (e felett – a vizsgálat egyharmad körüli arányában – általában indokolt a mellékvese-CT irányába történő továbblépés – 5 és 10 ng/dl között, amit szürke zónában lévő szuppressziós értéknek szokás tekinteni, megfontolandóként, 10 ng/dl felett egyértelműen) (5, 6). Problémát jelent, hogy a jelenlegi kritériumok mellett is a szűrtek – a különböző vizsgálatok szerint – 7-32%-a igényel további (szuppressziós) tesztet (10–12). Ez az arány lényegesen nő az aldosteron szűrési határértékének csökkentésével. Tehát a

problémát az elsődleges ellátó felől a – szuppressziót végző és talán még szűkebb keresztmetszetet jelentő – centrumok felé tolja.

Megoldás lehet, ha elsősorban a fokozottan veszélyeztetett, Kaplan-kritériumoknak megfelelő hypertóniával élőkre fókuszálunk, akkor is, ha tudjuk, hogy bizonyos gyógyszerek álnegativitást okozhatnak. A betegség spektrumjellegeből és a diagnózis definíciós nehézségeiből adódóan – hol végződik a PA és hol kezdődik a low-renin primer hipertonia? (5, 13, 14) –, az érintettek azonosítása inherens bizonytalansággal terhelt.

Az ACE-gátlók, ARB-k egyébként nemcsak az aldosteron-elválasztás csökkentésével, hanem a reninaktivitás emelésével is az álnegativitás irányába hatnak. Ennek ellenére, a renin szupprimált, 1 ng/ml/h alatti szokott PA-ban maradni és a kaptopril alkalmazásával végzett – és elfogadott – szuppressziós tesztben használt ARR-érték, a 30 ng/dl per ng/(ml⁻¹ × h⁻¹) megegyezik a fent említett, leginkább alkalmazott szűrési kritériummal (15, 16) és hasonlatos a Kaplan szerinti kritériumokhoz. (Legújabban felvetődött, hogy a szűrés rutinszerűen alkalmazott ARR küszöbértékét 20-ra kellene csökkenteni, az érzékenységfokozása érdekében [17].) Tehát ha RAS-gátló mellett történik a PA-szűrés, jogosan alkalmazható a kaptopril-szuppressziós teszt ARR-kritériuma, a 30 ng/dl per ng/(ml⁻¹ × h⁻¹) vagy az ezzel harmonizáló 1 ng/ml/h alatti reninaktivitás és a 15 ng/dl feletti aldosteronkoncentráció együttese.

A primer aldosteronismus mint spektrumbetegség valószínűségi megközelítése

A fentiek összegzéseként az aldosteronkoncentráció és reninaktivitás tartományai által kijelölt valószínűségi kategóriákat az 1. ábrán tüntettük fel. Ezek kombinációi – együtt értékelve a zavaró gyógyszerek lehetséges hatásaival, az eredmények reprodukálhatóságával és az 1. táblázatban összegzett klinikai körülményekkel – tovább finomíthatják a PA diagnózisát.

Miért szükséges a primer aldosteronismus szűrésének a kiterjesztése?

A PA-irányú szűrés segíti az adrenalectomiával gyógyítható/javítható hipertoniaformák felismerését és megalapozottabbá teszi a mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA) alkalmazását. PA diagnózisa esetén ugyanis alacsonyabb GFR és magasabb kálium mellett is indokolt az MRA veszélyének vállalása, illetve ha a spironolakton gynecomastiát okoz – egyedi OGYÉI-engedélyeztetés után –, eplerenonra váltás. Továbbá: a PA-ként azonosított betegségben – a vérnyomás és kálium kontrollálása mellett – a reninszuppresszió megszüntetése is fontos cél, mert ez a cardiovascularis prognózis javulását eredményezheti (6–7).

Következtetés

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. PA-ra jellemző a szűrés során mért 1,0 (még inkább 0,6) ng/ml/h alatti

1. ábra. A szérumaldoszteron-koncentráció és reninaktivitás tartományai által a primer aldosteronismus valószínűsége szerint kialakuló kategóriák

Aldoszteron	<5 ng/dl	5–10 ng/dl	10–15 ng/dl	>15 ng/dl
Renin	<0,6 ng/ml/h	0,6–1 ng/ml/h	>1 ng/ml/h	

■ Igen valószínűtlen
 ■ Nem zárható ki
 ■ Kevéssé jellemző
 ■ Jellemző, de nem bizonyító erejű

1. táblázat. A primer aldosteronismus valószínűségét növelő klinikai körülmények

A primer aldosteronismus valószínűségét növelő olyan klinikai körülmények, mint ha a hypertonia:

- II-III. stádiumú,
- rezisztens,
- fiatalkori kezdetű,
- hypokalaemiával társul,
- familiáris halmozódású,
- olyan komorbiditásokkal kísért, mint korai szervkárosodások, pitvarfibrilláció, obstruktív alvási apnoe.

reninaktivitás és a 15 ng/dl feletti aldoszteronkoncentráció. Ezen kritériumok prediktív értéke azonban sem negatív, sem pozitív irányban nem optimális. A PA valószínűségét növeli a megismert vizsgálat eredményének hasonló konstellációja, illetve ha sóinfúzió nem csökkenti kellően az aldoszteronkoncentrációt.

Irodalom

1. 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>
2. 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>
3. 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>
4. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-primary-aldosteronism#H28>. Utolsó megtekintés: 2021.12.31.
5. Bajnok L. Hogyan lehetne javítani a primer aldosteronismus felismerésének és kezelésének a helyzetét? *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22:17-22.
6. Bajnok L. Primer aldosteronismus, a vágy titokzatos tárgya – egy vizsgálat apropója kapcsán. *Hypertonia és Nephrologia* 2021;25:82-4. <https://doi.org/10.33668/hn.25.008>
7. Kováts V, Alföldi S. A primer aldosteronismus differenciáldiagnosztikája és kezelése az Európai Hypertonia Társaság Endokrin Hypertonia Munkacsoportjának konszenzusajánlása alapján – szemelvények. *Hypertonia és Nephrologia* 2021;25(5):241-5. <https://doi.org/10.33668/hn.25.026>
8. Kaplan's Clinical Hypertension. Eleventh edition. Wolters Kluwer, 2015, 11: 320-340.
9. Young WF, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for endocrine hypertension: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2017;38:103-22. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00054>
10. Newton-Cheh C, Guo CY, Gona P, et al. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension* 2007;49:846-56. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000258554.87444.91>
11. Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, et al. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* 2012;167:7-15. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1013>
12. Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, et al. Aldosterone to renin ratio in a primary care setting: the bussolengo study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:4221-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032179>
13. 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)
14. 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>
15. Rossi E, Regolisti G, Negro A, et al. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *American Journal of Hypertension* 2002;15:896-902. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)02969-2](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)02969-2)
16. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1811-20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.052>
17. 'Game Changer': Aldosterone-Driven Hypertension More Common Than Thought - *Medscape* May 28, 2020.