

NYA TEST FÖR DIAGNOSTIK AV PRIMÄR ALDOSTERONISM

I Läkartidningen 9/97 beskriver Claes Juhlin och medarbetare från Akademiska sjukhuset i Uppsala i en informativ översiktsartikel utredning, handläggning och behandling av primär aldosteronism. Detta klassiska tillstånd, som först beskrevs av Jerome Conn 1955, har under senare år fått en utvidgad innebörd till att omfatta även andra tillstånd än den klassiska formen med unilateralt binjureadenom (Conns tumör). Framför allt har man med molekylärbiologiska tekniker och genteknik kunnat finna familjära former av aldosteronism, bl a hypertoniformer där insöndringen av aldosteron (och även av andra mineralokortikoider) till stor del styrs via adrenokortikotropiskt hormon, ACTH. I dessa fall är tillståndet »botbart» genom tillförsel av exogena steroider, t ex dexametason 0,5 mg \times 4, varvid både hypertoni och eventuell hypokalemi normaliseras helt.

Olika former av aldosteronism

De familjära formerna av aldosteronism (familjär hyperaldosteronism typ I, FHI eller glukokortikoidkänslig aldosteronism, GSA), liksom deras biosyntesvägar, har på senare år kartlagts med modern genteknik [1]. Dessa typer av aldosteronism är dock mycket sällsynta; någon sådan släkt finns mig veterligen ej beskriven från Skandinavien. Oftast insöndras också en del »udda» steroidmetaboliter, såsom deoxikortikosteron (DOC) eller 11-deoxikortisol. Analysmetoder för dessa steroider i urin saknas på de flesta håll.

Ovanliga former av aldosteronism är ju också de som beror på överkonsumtion av t ex lakrits. Vi har haft en del sådana fall, där överkonsumtionen ej blivit uppenbar förrän efter lång tid. Framför allt kan man i dessa fall se relativt svår hypokalemi (P-kalium $<2,5$ mmol/l). Ett annat sällsynt (oftast med-

fött) tillstånd är Liddles syndrom, där symtombilden liknar den vid primär aldosteronism men där insöndringen av aldosteron är låg och behandling med spironolakton saknar effekt [2].

Gemensamt för alla tillstånd med mineralokortikoidöverskott är att nivån av aktivt renin (immunreaktivt renin, IRR) eller plasmarenin(PRA)-aktiviteten är låg och icke stimulerbar [3]. Bestämning av PRA (eller IRR) är ju också en primär biokemisk analys vid misstanke om aldosteronism. Vi har sedan länge använt ett stimuleringstest med furosemid 80 mg per os och bestämning av PRA (eller numera IRR) före och tre timmar efter diuretikattillförseln. Den andra komponenten som vi anser vara av värde vid diagnostik av aldosteronism (primär eller sekundär) är dygnsutöndringen av aldosteron, en analys som dock inte favoriseras i moderna läroböcker [1].

I de allra flesta fall vi diagnostiserat under årens lopp har dock dygnsutöndringen av aldosteron varit klart förhöjd (>55 nmol/dygnsmängd urin). Vår erfarenhet är också att om PRA eller IRR är suppresserade även efter furosemidprovokation, och urinutöndringen av aldosteron ligger inom referensområdet, föreligger sällan primär aldosteronism. Oftast har kliniska misstankar förelegat i fall av relativt avancerad hypertoni (blodtryck ca 180/120 mm Hg eller mer) och hypokalemi.

Juhlin och medarbetare diskuterar också s k normokalemisk primär aldosteronism, ett tillstånd som enligt våra erfarenheter inte alls förekommer så ofta som anges i litteraturen; det är beskrivet hos ca 30–50 procent av alla fall med verifierad primär aldosteronism [4].

Kvoten aldosteron–renin

Ett diagnostiskt test som infördes av Hiramatsu och medarbetare 1981 [5] och som sedan modifierats av flera auktoriteter [6, 7] är kvoten aldosteron–renin i blod. Juhlin och medarbetare påpekar dock svårigheten att standardisera denna kvot, beroende dels på olika bestämningsmetoder, dels, och framför allt, på att man ej kan enas om användningen av SI-enheter (som Juhlin och medarbetare visar kan kvoten variera

från 90 till 14 200 vid olika laboratorier).

Vår egen erfarenhet av denna aldosteron–reninkvot är tills vidare begränsad, men växer allteftersom metoden används mer och mer. En stor svårighet är här att få ett standardiserat referensmaterial för renin [8] och, framför allt, för plasmaldosteron, som varierar oerhört mellan olika individer [9], från t ex 100 pmol/l till >900 pmol/l. Standardisering av provtagningsstid (morgontimmar) är också viktig, liksom kroppsläge (provtaget i sittande efter några timmars uppegående). Vi försöker också, om möjligt, att alltid utföra provtagningen på farmakafri patient.

Med användande av aldosteron–reninkvot anser många författare således att man skulle diagnostisera många fler patienter med primär aldosteronism utöver de prevalenssiffror som på senare år angivits, 2,6–5 procent [1].

Avancerade metoder

Många av de mer sofistikerade undersökningsmetoder som diskuteras – t ex kaptopriltest, fyra timmars koksaltsinfusion och suppressionstest under fyra dagar med fludrokortison – bör utföras endast vid specialkliniker.

Av avancerade diagnostiska metoder framstår specifik datortomografisk framställning av binjurarna med s k spiralteknik och snittjocklek på 3–5 mm som allt viktigare; tekniken gör det möjligt att verifiera adenom <10 mm. Andra visualiseringsmetoder, t ex binjurskintigrafi, har begränsat värde; de är dessutom dyra och tidsödande (mätning upp till åtta dagar efter tillförsel av radionukliden).

Binjurevenskatetrering med bestämning av aldosteron och kortisol är i väl erfarna händer en suverän lateraliseringmetod, men tekniken är svår, särskilt beträffande venblodprovstagning, »sampling», från höger sida. Man kan i regel katetrisera vänster binjureven i 80–85 procent av fallen, men på höger sida lyckas inte provtagningen i mer än 50–60 procent [O Morales, pers medd, 1997].

Behandling

Vad slutligen behandlingen beträffar har Juhlin och medarbetare täckt detta

Författare

BENGT E KARLBERG

professor, institutionen för medicin och vård, Hälsouniversitetet, Linköping.

ganska väl i sin översiktsartikel. Då ett isolerat adenom ej kan påvisas ens med sofistikerad spiraldatoromografiteknik med tunna snitt, och misstanken således är bilateral hyperplasi, är ju sedan gammalt spironolakton i relativt hög dos (100–200 mg/dag) att föredra. Dessa doser tolereras dock ej speciellt väl av män (gynekomasti och impotens i hög procent), varvid kanske amilorid 20–40 mg per dag kan prövas.

Vissa författare anser att mindre doser av spironolakton (50–100 mg/d) ofta har god effekt, och att man alltid skall försöka nedtitrera dosen vid långtidsbehandling.

Vid unilateralt adenom är förstas elektiv binjurekirurgi att föredra, som med fördel kan göras laparoskopiskt. Detta ingrepp, liksom handläggning av mer oklara fall av misstänkt primär aldosteronism, bör koncentreras till vissa centra. Den laparoskopiska tekniken medför i våra händer vårdtider på endast tre till fyra dagar, men begränsad erfarenhet av metoden föreligger ännu.

All utredning och behandling av specifika sjukdomstillstånd som bl a primär aldosteronism bör givetvis bedömas från både kostnads- och effektivitetssynpunkt. För primär aldosteronism finns veterligen ingen sådan bedömning gjord. Vid adrenokortikalt adenom som orsak till primär aldosteronism är unilateralt adenektomi effektiv, med normotension i 66–89 procent av opererade fall [10]. Laparoskopisk teknik är synnerligen tillämplig vid dessa tillstånd.

Spironolaktonbehandling är ju oftast effektiv oberoende av orsaken till aldosteronismen, men kräver kanske livslång behandling och är inte utan biverkningar, särskilt hos män (gynekomasti, impotens etc). Hur långt den endokrinologiska utredningen skall drivas i det enskilda fallet vad beträffar t ex avancerade utredningar och undersökningsmetoder (selektiv binjurevenskatetrising, undersökningar med datortomografi och magnetisk resonanstomografi, binjureskintigrafi etc) måste avgöras från fall till fall, och helst bedömas av erfaren endokrinolog-kliniker för att optimal behandling skall kunna ges. Detta påpekas också i Juhlin och medarbetares artikel.

Det skall bli intressant att se om införandet av nya diagnostiska test, t ex bestämning av aldosteron-reninkvot, kommer att leda till ett ökat antal diagnostiserade fall även i Sverige, vilket Juhlin och medarbetare förmodar.

Referenser

1. Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ. Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension. In: Swales JD, ed. Textbook of hypertension. London: Blackwell Scientific Publications, 1994; kapitel 47: 865-92.
2. Gordon RD, Klemm SA, Tunny TJ. Renin in Liddle's syndrome and in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. In: Robertson JIS, Nicholls GM, eds. The renin-angiotensin system, pathophysiology and therapeutics. London, New York: Gower Medical Publications, 1993; 66: 66.1-9.
3. Biglieri EG, Irony I, Kater CE. Identification and implications of new types of mineralocorticoid hypertension. J Steroid Biochem Mol Biol 1989; 32: 199-205.
4. Gordon RD. Primary aldosteronism – a new understanding. Med J Aust 1993; 158: 729-31.
5. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenomas by measuring plasma renin activity: Results in hypertensive patients. Arch Intern Med 1981; 141: 1589-93.
6. Hamlet SM, Tunny TJ, Woodland E, Gordon RD. Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? Clin Exp Pharmacol Physiol 1985; 12: 249-52.
7. Weinberger MH. Mineralocorticoids and blood pressure. Current Opinions in Nephrology and Hypertension 1994; 3: 550-3.
8. Nyström F, Karlberg BE, Öhman KP. Serum angiotensin converting activity correlates positively with plasma angiotensin. II: A population-based study of ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system. J Hum Hypertens. Under publ.
9. Tolagen K. Aldosterone in primary hypertension. Relationship to plasma renin activity and urinary electrolytes and a comparison with normotensive subjects. Scand J Clin Lab Invest 1978; 38: 487-93.
10. Grant CS, Carpenter P, van Heerden JA, Hamberger B. Primary aldosteronism: clinical management. Arch Surg 1984; 119: 585-90.

Vill du beskriva ett intressant fall?

Fallbeskrivningar kan vara mycket talande och lärorika, och stimulera till tänkande också över specialitetsgränserna. Några råd:

1. När du kommer i kontakt med ett fall som du själv bedömer som intressant – fundera över om det bör beskrivas i Läkartidningen. Kanske gäller det ett fall som du använder i undervisningen eller som du mött vid din vårdcentral. Prova gärna idén på en erfaren kollega från en annan specialitet.

2. Har din fallbeskrivning en viktig poäng som är av utbildningsvärde för andra läkare? Tar den upp något som tidigare inte observerats?

3. Om det gäller en tidigare inte känd biverkning – är du säker på att det finns ett samband? Har du kontaktat biverkningssektionen vid läkemedelsverket? Och beskriver du fallet så att också läsaren kan bedöma sambandet?

4. Skriv kort och rakt på sak! Använd fullständiga meningar – utdrag ur journaler är sällan njutbara i en tidsskriftsartikel! Ransonera bland laboratorievärdena – och skriv ut analysnamn och liknande, undvik om möjligt förkortningar (utom vid de allra vanligaste analyserna). Illustrera gärna med foto eller röntgenbild, och eventuellt med någon tabell.

5. Skydda patientens integritet; ange inte t ex mindre vanlig titel, exakt ålder eller andra uppgifter som i förening med t ex uppgift om författarens arbetsplats eller liknande gör det möjligt att identifiera patienten. Om det av pedagogiska skäl är nödvändigt att publicera bild där patienten kan identifieras skall denne ha gett tillstånd.

6. Glöm inte att skriva en kort, nyhetsinriktad ingress.

7. Följ också i övrigt Läkartidningens anvisningar till författare! (kan beställas som särtryck från sekretariatet, Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm).

8. Biverkningsfall skall självklart rapporteras till läkemedelsverkets biverkningssektion. Där kan skribenter också ofta få tillgång till ytterligare information om bakgrunden, andra anmälningar och hänvisningar till litteratur.

PS. Om du har en poäng i ditt fall men sambanden är osäkra eller inte illustreras av laboratoriedata eller andra »hårda fakta» kanske en förkortad redovisning och en fråga till läsekreten är ett alternativ till fallbeskrivning?