

Άρθρο Ανασκόπησης

Διαγνωστική Προσέγγιση στους Συνηθέστερους Τύπους Δευτεροπαθούς Υπέρτασης

ΜΑΝΩΛΗΣ Σ. ΚΑΛΛΙΣΤΡΑΤΟΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΓΕΡΜΑΝ,
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Ι. ΜΑΝΩΛΗΣ

Καρδιολογική Κλινική και Ιατρείο Καρδιαγγειακής Προστασίας, Γενικό Νοσοκομείο Ασκληπιείο Βούλας,
Βούλα, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:
**Νεφραγγειακή
Υπέρταση,
Πρωτοπαθής
Υπεραλδοστερονισμός,
Φαιοχρωμοκύτωμα,
Διαγνωστική
προσπέλαση.**

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
21 Ιουλίου 2009·
Ημερ. αποδοχής:
19 Απριλίου 2010

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Καλλίστρατος
Εμμανουήλ

Καρδιολογική
κλινική και Ιατρείο
Καρδιαγγειακής
Προστασίας, Γενικό
Νοσοκομείο Ασκληπιείο
Βούλας, Βασιλέως
Παύλου 1, 166 73,
Βούλα, Ελλάδα
e-mail: mankal1@otenet.gr

Μόνο 5-10% των περιπτώσεων υπέρτασης οφείλονται σε αναγνωρίσιμη αιτία. Γενικά, η διερεύνηση για την αιτία της υπέρτασης θα πρέπει να περιορίζεται στις περιπτώσεις ασθενών με: α) νέα ή αιφνίδια εμφάνιση υπέρτασης πριν την ηλικία των 20 ή μετά την ηλικία των 50, β) σημαντικά αυξημένη αρτηριακή πίεση με σοβαρές βλάβες οργάνων στόχων, γ) ανθεκτική υπέρταση, δ) συγκεκριμένες βιοχημικές διαταραχές που υποδηλώνουν την ύπαρξη δευτεροπαθούς υπέρτασης και κλινικά ευρήματα ή ειδικό σωματότυπο (κεντρική παχυσαρκία, ερυθροϊώδεις ραβδώσεις, φυσημάτα στην κοιλιακή χώρα). Υπάρχουν πολλά νοσήματα που ευθύνονται για την εμφάνιση δευτεροπαθούς υπέρτασης και κάποια από αυτά απαντώνται σπάνια στην κλινική πράξη. Τρεις αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή είναι η νεφραγγειακή υπέρταση, οι καταστάσεις περίσσειας αλατοκορτικοειδών και οι καταστάσεις περίσσειας κατεχολαμινών. Ο στοχευμένος έλεγχος και η κατάλληλη επιλογή διαγνωστικών εξετάσεων επιτρέπουν την έγκαιρη αναγνώριση ασθενών με θεραπεύσιμες αιτίες υπέρτασης, την αποφυγή άσκοπης έκθεσης σε ακτινοβολία και την ελαχιστοποίηση του κόστους.

Νεφραγγειακή Υπέρταση

Η νεφραγγειακή υπέρταση είναι από

τις συνηθέστερες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης. Ο επιπολασμός της εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 1% έως 5% όλων των υπερτασικών ασθενών στο γενικό πληθυσμό και μπορεί να φτάσει έως και 30% σε επιλεγμένο πληθυσμό κέντρων αναφοράς.¹⁻⁷ Νεφραγγειακή υπέρταση μπορεί να προκληθεί από διάφορες καταστάσεις αλλά οι συνηθέστερες είναι η ινομυϊκή δυσπλασία και η αθηροσκληρυντική νεφραγγειακή νόσος (ARVD).

Αθηροσκληρυντική Νεφραγγειακή Νόσος (ARVD)

Η διάγνωση της ARVD θα πρέπει να θεωρείται πιθανή όταν υπάρχουν ενδείξεις αθηροσκληρυνσης που προσβάλλει τις περιφερικές, τις εγκεφαλικές ή τις στεφανιαίες αρτηρίες.⁸ Σε μεσήλικες και μεγαλύτερους ασθενείς η AVRVD αντιστοιχεί σε περίπου 90% των περιπτώσεων νεφραγγειακής υπέρτασης.⁹ Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν όλες τις καταστάσεις που επάγουν την αθηρωμάτωση, δηλαδή, η ηλικία, το ανδρικό φύλο, το κάπνισμα, το ιστορικό υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη ή και δυσλιπιδαιμίας.¹⁰ Στενώσεις στα νεφρικά αγγεία προκαλούν υπέρταση μέσω επαγόμενης από ισχαιμία διέγερσης του συστήματος ρενίνης αγγειοστασίνης αλδοστερόνης (RAA).⁸ Ακόμα και αν η συστηματική ενεργοποίηση του

RAA δεν είναι παρατεταμένη, για τη διατήρηση της υπέρτασης ευθύνεται μια αύξηση στην παραγωγή ενδοθηλίνης, η τοπική ενεργοποίηση του RAA, η αναδιαμόρφωση (remodeling) στο τοίχωμα των αρτηριών και το οξειδωτικό στρες. Όλες αυτές οι δομικές και παρακρινικές μεταβολές συμβάλλουν, σε συνδυασμό με την ίδια την υπέρταση στη νεφρική βλάβη.¹¹⁻¹³

Η βλάβη στο νεφρικό παρέγχυμα είναι αποτέλεσμα όχι μόνο της ισχαιμίας από τη στένωση στο εγγύς τμήμα της νεφρικής αρτηρίας (RAS) αλλά και της αθηροσκληρυνσης μικρών αγγείων όπως επίσης και από αθηροεμβολικά επεισόδια θρόμβων αιμοπεταλίων και χοληστερίνης από ασταθείς αθηροσκληρυντικές πλάκες.¹⁰

Ινομυϊκή Δυσπλασία

Η ινομυϊκή δυσπλασία είναι μια μη αθηροσκληρυντική και μη φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει τις νεφρικές αρτηρίες και είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία RAS.¹⁴⁻¹⁷ Προσβάλλει νεότερους ασθενείς- ιδιαίτερα γυναίκες- μεταξύ 15 και 50 ετών και αντιστοιχεί περίπου στο 10% των περιπτώσεων νεφροαγγειακής υπέρτασης.⁹ Συνηθέστερα προσβάλλεται το μέσο και άπω τμήμα της νεφρικής αρτηρίας αλλά μπορεί να προσβληθούν και ενδονεφρικοί κλάδοι. Η ινομυϊκή δυσπλασία μπορεί επίσης να προσβάλλει και άλλες αρτηρίες όπως τις καρωτίδες, τις σπονδυλικές, τις λαγόνιες και τις μεσεντέριες.^{18,19} Η νόσος σχετίζεται με το κάπνισμα²⁰ Σε αντίθεση με την ARVD, η νεφρική μικροκυκλοφορία είναι φυσιολογική και επομένως η προοδευτική ατροφία των νεφρών οφείλεται στην αιμοδυναμικά σημαντική αρτηριακή στένωση που πρέπει να υπερβαίνει το 75-80%.

Η κλινική εικόνα της RAS ποικίλλει και ο χαμηλός επιπολασμός της καθιστά τον έλεγχο όλων των ασθενών με υπέρταση ανάρμοστο. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να υποψιάζονται την ύπαρξη ARVD όταν υπάρχει ισχυρός δείκτης κλινική υποψίας όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.²¹⁻²⁶ Όσο περισσότερα τα στοιχεία τόσο πιο εκτεταμένος θα πρέπει να είναι ο έλεγχος (Σχήμα 1). Υπάρχουν αρκετά επεμβατικά και μη επεμβατικά τεστ που μπορούν να βοηθήσουν στη λήψη αποφάσεων.

Μη επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι εκτίμησης της νεφρικής αρτηρίας

Αρκετές μη επεμβατικές εξεταστικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για την αποφυγή των πιθανών κινδύ-

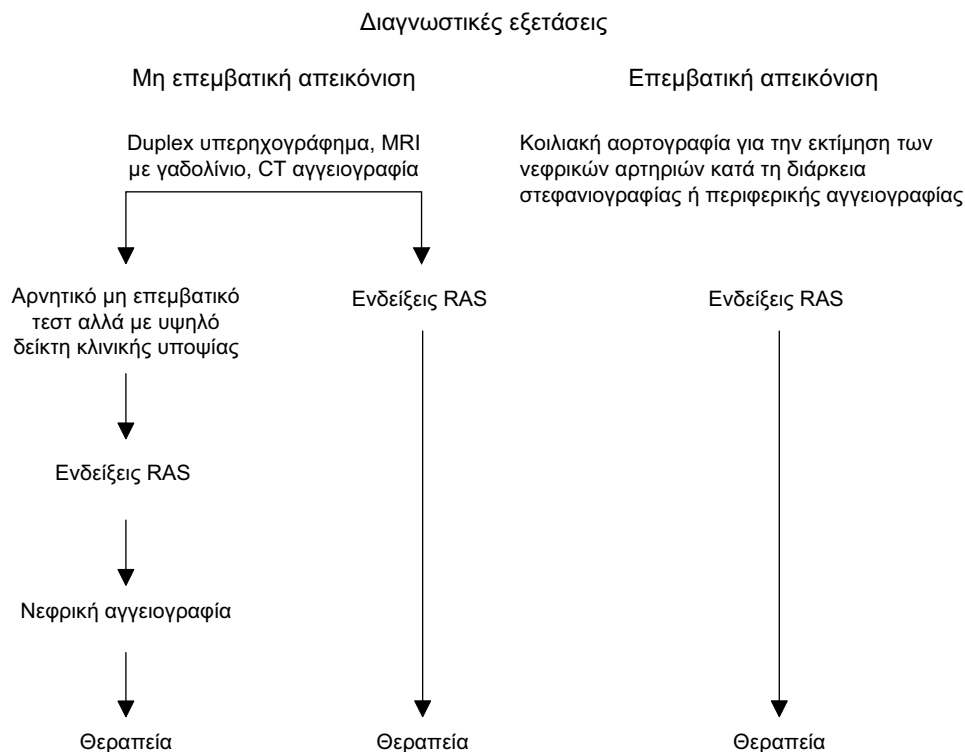
Πίνακας 1. Κλινικά στοιχεία για νεφροαγγειακή υπέρταση.

Σοβαρή ή ανθεκτική υπέρταση ή αφανδία απορρόθμιση σταθερής υπέρτασης
Σοβαρή υπέρταση στο πλαίσιο γενικευμένης αθηροσκληρυνσης
Πρώιμη έναρξη σοβαρής υπέρτασης με απώλεια της φυσιολογικής νυχθημερινής διακύμανσης της πίεσης
Πρωτεϊνουρία, νεφρωσικό σύνδρομο, προοδευτική ή ανεξήγητη άλλως νεφρική ανεπάρκεια
Ασύμμετρο μέγεθος νεφρών στο υπερηχογράφημα νεφρών
Συστολο-διαστολικό φύσημα παρα-ομφαλικά
Υποτροπιάζον και ανεξήγητο ταχείας έναρξης πνευμονικό οίδημα
Νεφρική δυσλειτουργία επαγόμενη από αΜΕΑ ή ARB

νων της συμβατικής αγγειογραφίας με σκιαγραφικό- ωστόσο, πιθανώς υπάρχει έλλειψη διαγνωστικής ακρίβειας. Οι εξετάσεις αυτές μπορούν να χωριστούν σε λειτουργικές δοκιμασίες που απουσκοπούν στην αναγνώριση βλαβών αιμοδυναμικά και παθοφυσιολογικά σημαντικών, και σε εξετάσεις που περιγράφουν την ανατομία των νεφρικών αρτηριών.

Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος και τεστ με χρήση καπτοπρίλης

Η δραστικότητα ρενίνης πλάσματος (PRA) εκτιμά το επίπεδο ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης αλδοστερόνης. Υψηλή τιμή PRA είναι παρούσα σε περίπου 75% των ασθενών με μονόπλευρη ανεπίπλεκτη RVH, ωστόσο, πολλοί ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση επίσης έχουν αυξημένη PRA.²⁷ Λόγω της χαμηλής ειδικότητας η εξέταση αυτή μπορεί να είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις έντονα κατεσταλμένης PRA (<1,0) (που καθιστά απίθανη την ανεπίπλεκτη RVH), και σε περιπτώσεις εξαιρετικά υψηλών τιμών (>10,0) που θα πρέπει να οδηγήσουν σε προσεκτικότερο έλεγχο.²⁸ Η ακρίβεια της εξέτασης μπορεί να αυξηθεί με τη μέτρηση της αύξησης της PRA μία ώρα μετά τη χορήγηση 25 έως 50 mg καπτοπρίλης.²⁹ Οι ασθενείς με RAS έχουν αυξημένη PRA πιθανώς λόγω απουσίας της φυσιολογικής καταστολής που ασκούν τα υψηλά επίπεδα αγγειοτενσίνης II στην έκκριση ρενίνης στο στενωτικό νεφρό. Η ευαισθησία και ειδικότητα της εξέτασης κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 75 έως 100% και από 60 έως 95% αντίστοιχα.^{30,31} Γενικά, η χρησιμότητα της εξέτασης περιορίζεται από την απαίτηση να διακοπούν τα αντιυπερτασικά φάρμακα (αναστολείς του άξονα, διουρητικά). Η λήψη αίματος από τη νεφρική φλέβα είναι χρονοβόρα και περίπλοκη. Η εξέταση αυτή μπορεί να είναι βοηθητική για τον καθορισμό της λειτουργικής σημασίας μιας βλάβης



Σχήμα 1. Η διάγνωση της νεφροαγγειακής νόσου (RAS).

στη νεφρική αρτηρία ή μιας «οριακής αγγειογραφικής απεικόνισης» και για την πρόβλεψη δυνατής ίασης με την επαναγγείωση.

Νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη (Σπινθηρογράφημα με αναστολέα MEA)

Σε φυσιολογικούς νεφρούς υπάρχει ταχεία πρόσληψη και απέκκριση του ραδιοϊσοτόπου. Σε ισχαιμικό νεφρό, τόσο ο GFR όσο και η νεφρική αιματική ροή εξαρτώνται από την επαγόμενη από την αγγειοτενσίνη II αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου. Η χορήγηση καπτοπρίλης (25 έως 50 mg, 1 ώρα μετά την έγχυση του ραδιοϊσοτόπου³² επάγει πτώση στο GFR στο στενωτικό νεφρό, που συχνά συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση στο GFR στον άλλο νεφρό, εξαιτίας της απομάκρυνσης της επαγόμενης από την αγγειοτενσίνη II αγγειοσύσπασης.³³ Πτώση στη σχετική πρόσληψη από τον ένα νεφρό που αντιστοιχεί σε λιγότερο από 40% του συνολικού GFR και καθυστερημένη μέγιστη πρόσληψη του ισοτόπου για πάνω από 10-11 λεπτά, πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 3 έως 6 λεπτών, είναι τα δύο μείζονα κριτήρια για να χαρακτηριστεί θετικό ένα νεφρόγραμμα με καπτοπρί-

λη.^{31,32} Σπινθηρογράφημα πριν και μετά τη χορήγηση αναστολέα MEA γίνεται με την ενδοφλέβια χορήγηση technetium-99 m mercaptoacetyltriglycine (MAG3), ορθο-ιωδοϊππουρικό οξύ (OIH), ή Tc-99 m diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA). Η εξέταση αυτή, όπως όλες οι λειτουργικές εξετάσεις για τη RVH, χάνει την ακρίβεια της στο πλαίσιο αμφοτερόπλευρου νόσου νεφρικής ανεπάρκειας.³⁴ Η ευαισθησία και ειδικότητα της εξέτασης μπορεί να υπερβεί το 90% σε υψηλού κινδύνου πληθυσμούς σε σοβαρού βαθμού στενώσεις και εμφανίζει θετική προγνωστική αξία (PPV) 85% και αρνητική προγνωστική αξία 90% όσον αφορά την ίαση της υπέρτασης μετά την αποκατάσταση της βλάβης.³⁰⁻³² Η αξία της μεθόδου μπορεί επίσης να περιοριστεί από παράγοντες όπως η ένδεια όγκου, η φαρμακευτική αγωγή και η υποκειμένη νεφρική δυσλειτουργία. Το γεγονός ότι οι αναστολείς MEA ή ATII θα πρέπει να διακοπούν για αρκετές μέρες πριν την εξέταση κάνει την εξέταση λιγότερο πρακτική για ασθενείς με σοβαρή υπέρταση.

Αγγειογραφία με σκιαγραφικό

Η αγγειογραφία με σκιαγραφικό της αορτής με εκλε-

πικό καθετηριασμό της νεφρικής αρτηρίας θεωρείται το gold standard στην εκτίμηση της ανατομίας της νεφρικής αρτηρίας. Στα πλεονεκτήματα της περιλαμβάνονται η υψηλή ευκρίνεια, η δυνατότητα διάγνωσης στένωσης σε ενδονεφρικούς κλάδους και σε νεφρούς με σύνθετη ανατομία με τη δυνατότητα παράλληλης μέτρησης της διαφοράς πίεσης (gradient) κατά μήκος της βλάβης ενώ μπορεί την ίδια ώρα να τοποθετηθεί και stent αν χρειαστεί. Η αγγειογραφία με σκιαγραφικό ενδείκνυται σε ασθενείς με κλινικές ενδείξεις στους οποίους δεν μπορούν να ληφθούν διαγνωστικές εικόνες με μη επεμβατικές εξετάσεις και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειογραφία αρτηριών κάτω άκρων ή στεφανιογραφία.³⁵ Ωστόσο, η συμβατική αγγειογραφία με σκιαγραφικό είναι επεμβατική και σχετίζεται με κίνδυνο επιπλοκών που περιλαμβάνουν την εμβολή από χοληστερόλη, δημιουργία ψευδοανευρύσματος, αιματώματος,³⁶ αρτηριοφλεβόδους επικοινωνίας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας από το σκιαγραφικό που μπορεί να φτάσει από 20% έως 50% σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.^{37,38} Η χρήση εναλλακτικών σκιαγραφικών όπως το διοξείδιο του άνθρακα ή το γαδολίνιο έναντι των ιωδιούχων σκιαγραφικών όπως και η χορήγηση από του στόματος ακετυλοκυστεΐνης (600 mg 2 φορές την ημέρα) ελαττώνουν την επίπτωση της νεφροτοξικότητας.^{39, 40} Ο μεγαλύτερος περιορισμός της συμβατικής αγγειογραφίας είναι ότι ως απεικονιστική μέθοδος αναζητά την ανατομική παρουσία στένωσης και όχι τη λειτουργική ή κλινική σημασία της βλάβης και δεν μπορεί πάντοτε να διαχωρίσει μεταξύ της τυχαία ανευρεθείσας στένωσης από τη στένωση που προκαλεί υπέρταση.

Δισδιάστατο υπερηχογράφημα (Duplex Ultrasonography)

Το δισδιάστατο υπερηχογράφημα είναι η εξέταση που έχει μελετηθεί περισσότερο από όλες για την απεικόνιση των νεφρικών αρτηριών και εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι παρέχει τόσο ανατομική όσο και λειτουργική εκτίμηση των αρτηριών. Μετρήσεις doppler λαμβάνονται κατά μήκος όλου του αυλού της αρτηρίας και η σημαντική στένωση φαίνεται ως αύξηση της ταχύτητας διαμέσου του στενωμένου αυλού.⁴¹ Το δισδιάστατο υπερηχογράφημα συγκρινόμενο με την αγγειογραφία έχει ευαισθησία 84% έως 98% και ειδικότητα 62% έως 99% για την ανίχνευση RAS.⁴²⁻⁴⁸ Τελοδιαστολική ταχύτητα πάνω από 150 cm/sec υποδηλώνει RAS μεγαλύτερη του 80%.⁴⁹ Μια άλλη υπερηχογραφική παράμετρος, ο δείκτης αγγειακής αντίστασης [vascular resistance

index (RI)], έχει προταθεί ως επαρκές διαγνωστικό εργαλείο. Ο RI υπολογίζεται από τη μέγιστη συστολική ταχύτητα (Vmax) και την ελάχιστη διαστολική ταχύτητα (Vmin) από ένα φάσμα ροής Doppler με τη χρήση ενός μαθηματικού τύπου και έχει προταθεί ως λειτουργικό ισοδύναμο δομικά διαταραγμένης αγγείωσης. Στην υποομάδα ασθενών με ευνοϊκό προφίλ για επαναγγείωση η μέθοδος αυτή φαίνεται να είναι η πρώτη που θα πρέπει να γίνεται μαζί με το υπερηχογράφημα.⁵⁰ Συνολικά, το δισδιάστατο υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο για την παρακολούθηση της βατότητας της νεφρικής αρτηρίας μετά από ενδαγγειακή ή χειρουργική επαναγγείωση σε RAS^{51,52} εν αντιθέσει με τη μαγνητική αγγειογραφία όπου τα περισσότερα stents προκαλούν παράσιτα. Υπάρχουν ωστόσο περιορισμοί περιλαμβανόμενων της εξάρτησης από την ικανότητα του χειριστή, τη διάρκεια της εξέτασης, τη δυσκολία να αναγνωριστεί η κύρια νεφρική αρτηρία λόγω υπερκείμενης εντερικής αεροπλήθειας και η μικρή δυνατότητα να απεικονιστούν επικουρικές νεφρικές αρτηρίες.⁵² Σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η αξιοπιστία και να μειωθεί η δυσκολία της δισδιάστατης υπερηχογραφίας, η μέθοδος έχει συνδυαστεί με χορήγηση καπτοπρίλης⁵³ και χρωματική κωδικοποίηση⁵⁴ που επιτρέπει την καλύτερη διάκριση των αγγειακών δομών.

Μαγνητική αγγειογραφία (MRA)

Η μαγνητική αγγειογραφία χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο ως η πρώτη εξέταση για νεφροαγγειακή υπέρταση.⁵⁵⁻⁵⁸ Η MRA σε τρεις διαστάσεις με έγχυση γαδολίνιου χρησιμοποιεί ένα μη τοξικό παράγοντα για να απεικονίσει τα αγγεία με τρόπο παρόμοιο με αυτό της συμβατικής αγγειογραφίας με σκιαγραφικό. Οι συγκρίσεις με την αγγειογραφία με σκιαγραφικό δείχνουν ένα εύρος ευαισθησίας από 90% έως 100% και ειδικότητας από 76% to 94% για την ανίχνευση RAS.³⁵ Η MRA δεν απαιτεί καθετηριασμό, ούτε τη χρήση νεφροτοξικών ουσιών οπότε και μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, απαιτείται από τον ασθενή να κρατήσει την αναπνοή του που μπορεί να είναι δύσκολο σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική ή καρδιακή νόσο ενώ κάποιοι ασθενείς δεν μπορούν να συνεργαστούν λόγω κλειστοφοβίας. Επιπλέον, η MRA αντενδείκνυται σε ασθενείς με βηματοδότη ή κλιπς εγκεφαλικού ανευρύσματος. Η MRA περιγράφει καλύτερα το εγγύς τμήμα του αγγείου και επομένως είναι χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για ασθενείς

Πίνακας 2. Επιπολασμός αδιάγνωστου πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού σε ασθενείς με υπέρταση

Συγγραφέας (Ref.)	Χώρα	Νο. Ασθενών που ελέγχθηκαν	Επιπολασμός
Gordon <i>et al.</i> (88)	Αυστραλία	199	8,5%
Kumar <i>et al.</i> (89)	Ινδία	103	8,7%
Kreze <i>et al.</i> (90)	Σλοβακία	115	13,0%
Lim <i>et al.</i> (91)	Ηνωμένο Βασίλειο	465	9,2%
Loh <i>et al.</i> (92)	Σιγκαπούρη	350	4,6%
Fardella <i>et al.</i> (93)	Χιλή	305	9,5%
Schwartz <i>et al.</i> (94)	ΗΠΑ	117	12,0%
Rossi <i>et al.</i> (71)	Ιταλία	1.046	6,3%

με υποψία αθηροσκληρυντικής RAS που συνήθως προσβάλλει το εγγύς τμήμα της νεφρικής αρτηρίας⁵⁶ και όχι το άπω, που συνήθως προσβάλλεται λόγω ινο-μυϊκής δυσπλασίας, όπου δεν έχει αξία η MRA.⁵⁹

Αξονική αγγειογραφία (CTA)

Η CTA είναι μια ακριβής μη επεμβατική μέθοδος που συνδυάζει τη διαγνωστική ακρίβεια της αρτηριογραφίας με το χαμηλό κίνδυνο της ψηφιακής αφαιρετικής.^{60,61} Η CTA παρέχει εξαιρετικές τριδιάστατες εικόνες της αορτής και των νεφρικών αρτηριών και σε σύγκριση με τη συμβατική αγγειογραφία με σκιαγραφικό έδειξε ευαισθησία από 59% έως 96% και ειδικότητα από 82% έως 99% για την ανίχνευση σημαντικής RAS⁶²⁻⁶⁸ (οι χαμηλές τιμές ευαισθησίας προέρχονται από μελέτες που περιλαμβάνουν επικουρικές νεφρικές αρτηρίες). Το κύριο μειονέκτημα της CTA είναι ότι απαιτείται η χορήγηση σημαντικής ποσότητας δυναμικά νεφροτοξικού ενδοφλέβιου ιωδιούχου σκιαγραφικού (100 cc-500 cc) και επομένως δεν είναι η ιδανική μέθοδος για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Σύνοψη των διαγνωστικών προσεγγίσεων στη στένωση νεφρικής αρτηρίας

Επί του παρόντος δεν υπάρχει επαρκώς ακριβής, μη επεμβατική, ακτινολογική ή ορολογική μέθοδος που επί αρνητικού αποτελέσματος θα απέκλειε την ύπαρξη στένωσης νεφρικής αρτηρίας.^{26,69,70} Κάθε μια από τις προσεγγίσεις που περιγράφονται πιο πάνω έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Έτσι, καθοριστικό ρόλο για το πόσο και πως θα γίνει η διερεύνηση παίζει η κλινική υποψία και η παρουσία ή απουσία νεφρικής ανεπάρκειας. Ένα θετικό πρώτο τεστ ή πολύ υψηλή κλινική υποψία απαιτεί ενδελεχή περαιτέρω έλεγχο προς επιβεβαίωση.

Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός

Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός (PA) οφείλεται στην αυτόνομη παραγωγή αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων. Η επίπτωση του εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 1% έως 11%^{71,72} σε ασθενείς με υπέρταση (Πίνακας 2). Οι διάφορες μορφές πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού φαίνονται στον Πίνακα 3. Το σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1955.⁷³ Στο 65%-90% των ασθενών, ο PA εμφανίζεται ως αποτέλεσμα ενός ή περισσότερων ορμονοεκκριτικών αδενωμάτων (APAs). Στο 65%-70% των ασθενών, το αλδοστερίνωμα είναι μονήρες ενώ στο 13% των ασθενών υπάρχουν πολλαπλά αδενώματα και στο 6% μικροαδένωμα.⁷⁴⁻⁷⁷ Ο PA χαρακτηρίζεται από μέτρια έως σοβαρή υπέρταση χωρίς οίδημα. Η διάγνωση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού βασίζεται στα τυπικά βιοχημικά ευρήματα υποκαλιαιμίας, υπερνατρίαμίας, υπομαγνησιαιμίας, υψηλών διττανθρακικών και αυξημένων επιπέδων αλδοστερόνης στο αίμα και τα ούρα. Ωστόσο, σε πρόσφατες μελέτες η υποκαλιαιμία ανευρίσκεται μόνο στο ένα τρίτο των ασθενών με PA. Επομένως, η υπέρταση με φυσιολογικό κάλιο αποτελεί τελικά τη συνθέτερη μορφή εμφάνισης της νόσου, ενώ η υποκαλιαιμία πιθανώς εμφανίζεται στις σοβαρότερες περιπτώσεις. Σε υποκαλιαιμικούς ασθενείς που η ημερήσια αποβολή καλίου στα ούρα >30 mmol (ενώ έχουν διακοπεί τα διουρητικά και

Πίνακας 3. Μορφές πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού.

Αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη (APA)
Αμφοτερόπλευρη ιδιοπαθής υπερπλασία (IHA)
Πρωτοπαθής (μονόπλευρη) επινεφριδιακή υπερπλασία
Καρκίνωμα επινεφριδίων που παράγει αλδοστερόνη
Οικογενής υπεραλδοστερονισμός (FH)
Υπεραλδοστερονισμός που ανταποκρίνεται στα γλυκοκορτικοειδή (FH type I)
FH type II (APA ή IHA)

έχει γίνει αναπλήρωση του καλίου για 4 μέρες) είναι ενδεικτική απώλειας καλίου που συνήθως οφείλεται στην περίσσεια αλατοκορτικοειδών. Επί υποκαλιαιμικής αλκάλωσης μπορεί να εμφανιστούν διάφορα συμπτώματα περιλαμβανομένων μυικής αδυναμίας, πολυδιψίας, νυκτουρίας, παραισθησίας, κεφαλαλγίας και διαταραχών από το ΗΚΓ.⁷⁴⁻⁷⁸

Ο έλεγχος μπορεί να ολοκληρωθεί με τον προσδιορισμό του λόγου της συγκέντρωσης αλδοστερόνης (PAC) προς την PRA.⁷⁹⁻⁸⁶ Η κατεσταλμένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (PRA) με συνοδό αύξηση της αλδοστερόνης πλάσματος (PAC) και αυξημένο λόγο PAC/PRA, υποδεικνύουν τη διάγνωση του PA. Χρησιμοποιώντας το λόγο PAC/PRA ως εξέταση screening ακολουθούμενη από επιβεβαίωση με μέθοδο καταστολής της αλδοστερόνης ταυτοποιεί 5-13% όλων των υπερτασικών ασθενών ως πάσχοντες από πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό (87-93) και ο επιπολασμός μπορεί να ανέλθει στο 20% σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.⁹⁴ Λόγος PRA ratio > 30 είναι ενδεικτικός PA με ευαισθησία 91%, θετική προγνωστική αξία 69% και αρνητική προγνωστική αξία 98%, ενώ αρκετοί ερευνητές θεωρούν ότι οι τιμές αλδοστερόνης θα πρέπει να είναι πάνω από 15 ng/dl την ίδια ώρα για να τεκμηριωθεί σαφής διάγνωση και να μειωθούν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Κατεσταλμένη PAC και PRA υποδηλώνουν πιο σπάνιες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης που περιλαμβάνουν τη συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων, το σύνδρομο Cushing, όγκους που παράγουν δεοξυκορτικοστεροειδή, και σύνδρομο Liddle. Αντίθετα, αυξημένη PRA και PAC, και ελαττωμένη τιμή του λόγου PAC/PRA υποδεικνύει δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό, περιλαμβανομένης της νεφραγγειακής υπέρτασης, της κακοήθους υπέρτασης ή όγκου που εκκρίνει ρενίνη. Έχει προταθεί ότι η χορήγηση καπτοπρίλης μπορεί να βελτιώνει τα χαρακτηριστικά της εξέτασης PAC/PRA.⁹⁵⁻¹⁰⁰

Ο λόγος PAC/PRA είναι προς το παρόν η πλέον αξιόπιστη μέθοδος screening για PA. Ο λόγος PAC/PRA φαίνεται να υπερέχει από τη μέτρηση του καλίου ή της αλδοστερόνης μόνο (εξαιτίας μικρής ευαισθησίας) ή της ρενίνης (χαμηλή ειδικότητα). Όπως και να έχει, ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται υπό κατάλληλες συνθήκες. Περιορισμός της εξέτασης είναι η ενδογενής μεγάλη διακύμανση που εμφανίζει η έκκριση αλδοστερόνης εξαιτίας ενδογενούς κινράδιου ρυθμού. Η αιμοληψία θα πρέπει να γίνεται πρωί, τουλάχιστον δύο ώρες μετά την αφύπνιση και συνήθως μετά από 5-15 min σε καθιστή θέση. Δεν πρέπει να περιορίζεται η πρόσληψη αλατιού πριν την εξέ-

ταση και θα πρέπει να προηγείται αναπλήρωση του καλίου. Είναι καλύτερο να γίνεται η εξέταση αφού έχουν διακοπεί όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα που επηρεάζουν τον άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης. Αυτό μπορεί να είναι δύσκολο όταν η σοβαρή υπέρταση υπαγορεύει τη συνέχιση κάποιων από τα φάρμακα για τον έλεγχο της πίεσης και της υποκαλιαιμίας. Ωστόσο, οι αποκλειστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών (σπιρονολακτόνη ή επλερενόνη) θα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν. Οι β-αποκλειστές θα πρέπει επίσης να διακόπτονται επειδή ελαττώνουν τη ρενίνη και επηρεάζουν κατά πολύ το λόγο.

Επιβεβαιωτική εξέταση για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του PA είναι η φόρτιση με νάτριο από το στόμα για 3 μέρες και η 24ωρη συλλογή ούρων για αλδοστερόνη. Το νάτριο ούρων 24ωρου πρέπει να είναι >200 mEq για να τεκμηριωθεί επαρκής φόρτιση με νάτριο και τότε αλδοστερόνη ούρων >14 pg υποδηλώνει PA.¹⁰¹ Εναλλακτικά εγχύεται 2 lt φυσιολογικού ορού εντός 4 ωρών για να κατασταλεί η παραγωγή αλδοστερόνης και εφόσον η αλδοστερόνη στο πλάσμα είναι > 10 ng/dl θεωρείται διαγνωστική για υπεραλδοστερονισμό.

Μετά την επιβεβαίωση του υπεραλδοστερονισμού, θα πρέπει να γίνει CT επινεφριδίων για να διαφοροδιαγνωστεί το αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη από τον ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό (αμφοτερόπλευρη υπερπλασία).^{85,102} Αν τα ευρήματα στη CT είναι αμφίβολα, θα πρέπει να γίνεται σπινθηρογράφημα ή MRI.¹⁰³ Όπως έχει περιγραφεί από τον Rossi et al, η απεικόνιση των επινεφριδίων συχνά είναι ανεπαρκής στο να διαχωρίσει το αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη από τον ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό και τα αποτελέσματα της CT μπορεί να οδηγήσουν σε άσκοπη ή/και ακατάλληλη επινεφριδιεκτομή σε πολλές περιπτώσεις.¹⁰⁷ Αν παραμένει αμφιβολία, συνιστάται καθετηριασμός επινεφριδικών φλεβών.

Η απεικόνιση με χημική μετατόπιση είναι μια άλλη χρήσιμη μέθοδος για την περιγραφή μάζας στα επινεφρίδια. Βασίζεται στην αρχή ότι τα πρωτόνια στο λίπος ενεργοποιούνται ταχύτερα από τα πρωτόνια στο νερό. Οι καλοήθεις όγκοι επινεφριδίων περιέχουν λίπος, ενώ οι κακοήθεις σπάνια περιέχουν. Η MRI με χημική μετατόπιση είναι πολύ ευαίσθητη και ειδική στο να διακρίνει τους καλοήθεις από τους κακοήθεις όγκους στα επινεφρίδια. Η MRI έδειξε ευαισθησία 70-100% και ειδικότητα 64-100% σύμφωνα με αρκετές μελέτες.^{103,108-110} Ψευδώς θετικά αποτελέσματα υπάρχουν σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς

υπεραλδοστερονισμού, αμφοτερόπλευρη οζώδη υπερπλασία, ιδιοπαθή υπέρταση που συνοδεύεται από μη λειτουργικό αδένωμα επινεφριδίου. Σπινθηρογράφημα με ¹³¹I-iodocholesterol (NP-59) έχει επίσης χρησιμοποιηθεί. Το NP-59 είναι ένα ανάλογο χοληστερόλης που δεσμεύει τους υποδοχείς της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) στον φλοιό των επινεφριδίων.¹⁰⁵ Η εξέταση γίνεται συνήθως μετά την καταστολή με δεξαμεθαζόνη για να ελαττωθεί η υψηλή πρόσληψη του ισότοπου από το υπόστρωμα στη στηλιδωτή ζώνη. Φυσιολογικοί αδένες (με πρόσληψη του ραδιοϊσοτόπου) αφορούν σε υπερπλασία ενώ πρώιμη μονόπλευρη απεικόνιση αφορά σε APA. Το NP-59 έδειξε ευαισθησία 80-95% για την ανίχνευση υπερπλασίας επινεφριδίων. Μικρότερα αδενώματα, που δεν απεικονίζονται σαφώς σε CT, μπορεί να ανιχνευτούν με NP-59.¹⁰⁶ Ωστόσο, η εξέταση είναι δύσκολη και διαρκεί 2 έως 5 ή και περισσότερες ημέρες. Επιπλέον, ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός προκαλεί αμφοτερόπλευρη πρόσληψη του ισότοπου που δεν ξεχωρίζει από αυτή του πρωτοπαθούς. Όλα τα φάρμακα που παρεμβαίνουν στον άξονα RAA πρέπει να διακοπούν πριν την εξέταση.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν μπορούν να απεικονίσουν αξιόπιστα τα μικροαδενώματα ή να διαχωρίσουν τα τυχαίωματα από τα λειτουργικά αδενώματα, και έτσι ο καθετηριασμός των επινεφριδιακών φλεβών είναι ο πιο ακριβής τρόπος για τη διάκριση του μονόπλευρου από τον αμφοτερόπλευρο PA. Ο καθετηριασμός των επινεφριδιακών φλεβών έχει ευαισθησία και ειδικότητα 95 και 100% αντίστοιχα, στην ανίχνευση της μονόπλευρης περίσσειας αλδοστερόνης. Ωστόσο, είναι επεμβατική μέθοδος με πιθανές επιπλοκές εμφράκτου επινεφριδίων, αιμορραγίας, θρόμβωσης λαγονίου και επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Κέντρα με έμπειρους ακτινολόγους εμφανίζουν ποσοστά επιπλοκών χαμηλά έως 2.5%.^{104,108,111} Αλγόριθμος για την ταυτοποίηση και screening πιθανού δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού φαίνεται στο Σχήμα 2.

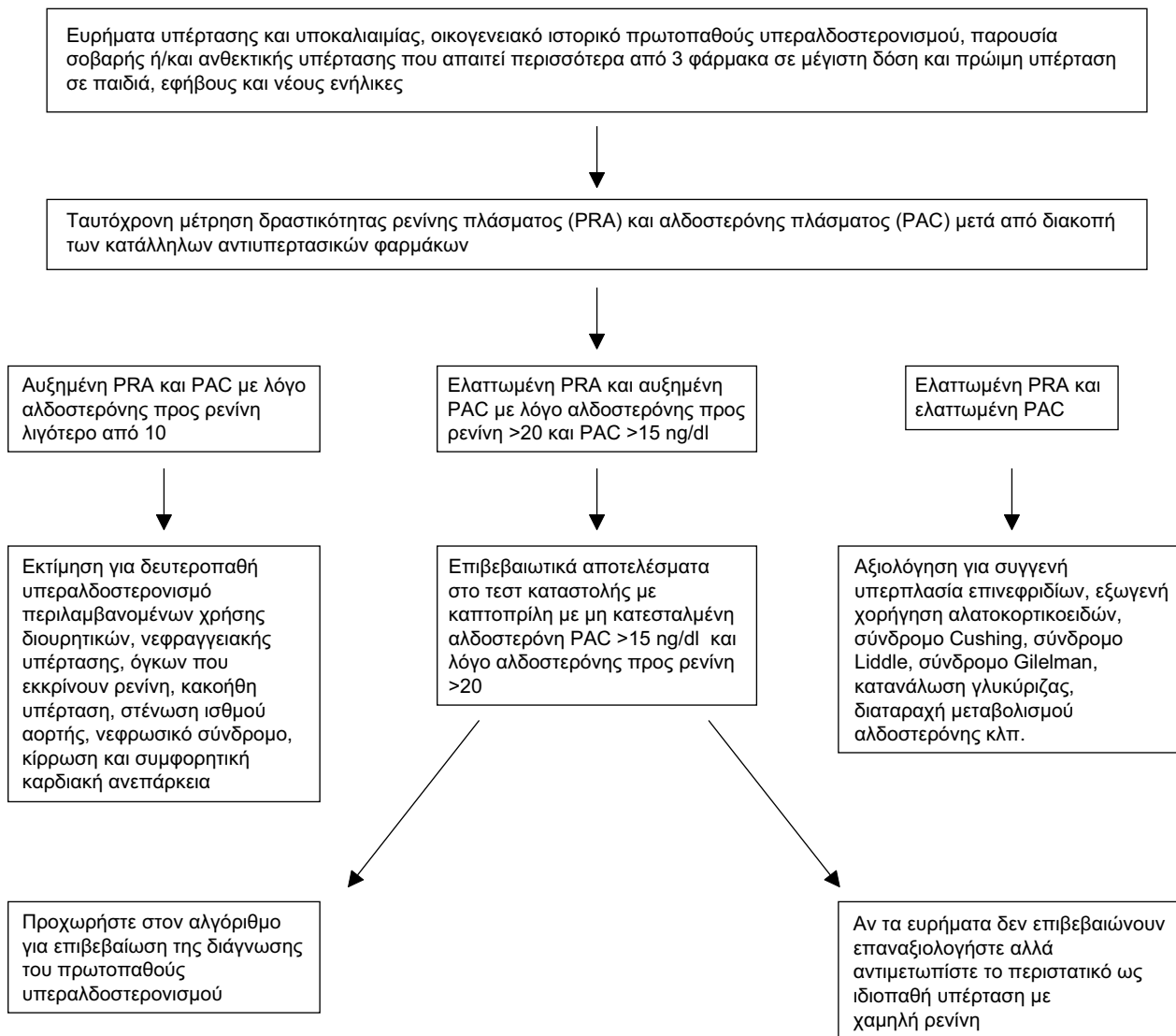
Φαιοχρωμοκύτωμα

Τα φαιοχρωμοκύτωματα είναι νευροενδοκρινικοί όγκοι που αναπτύσσονται από τον μυελό των επινεφριδίων και τους συμπαθητικούς γαγγλιονικούς νευρώνες. Υπάρχουν σε λιγότερο από 0.2% των ασθενών με υπέρταση.^{112,113} Τα περισσότερα φαιοχρωμοκύτωματα εμφανίζονται σποραδικά αλλά 10% είναι οικογενή. Τα οικογενή σύνδρομα^{114,115} περιλαμβάνουν μια απλή επικρατούσα μορφή που

δε σχετίζεται με άλλες ανωμαλίες, την πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία (MEN) τύπου ΙΑ και ΙΙΒ, την πολλαπλή νευρινωμάτωση και το σύνδρομο Von Hippel-Lindau.^{114,115} Το φαιοχρωμοκύτωμα σε αυτές τις διαταραχές αντανάκλα πιθανώς μια γενετική τάση για σχηματισμό όγκων. Οι όγκοι αυτοί παράγουν κατεχολαμίνες που προκαλούν διάφορα σύμπτωμα και κλινικές εκδηλώσεις. Η κλασική κρίση στο φαιοχρωμοκύτωμα περιλαμβάνει επεισοδιακή κεφαλαλγία, εφίδρωση και ταχυκαρδία.^{112,116} Περίπου οι μισοί έχουν παροξυσμική υπέρταση, και οι περισσότεροι από τους υπόλοιπους έχουν φαινομενικά ιδιοπαθή υπέρταση, ωστόσο, δεν έχουν όλοι οι ασθενείς αυτά τα συμπτώματα^{114,118} και από την άλλη, οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση μπορεί να έχουν τα ίδια συμπτώματα.¹¹⁹ Όταν το φαιοχρωμοκύτωμα σχετίζεται με το σύνδρομο MEN 2, συμπτώματα υπάρχουν μόνο στους μισούς ασθενείς και μόνο το 1/3 έχει υπέρταση.¹²⁰ Παρόμοια ευρήματα έχουν παρατηρηθεί και με το φαιοχρωμοκύτωμα και τη νόσο Von Hippel-Lindau, καθώς 35% των ασθενών δεν έχουν καθόλου συμπτώματα, με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και φυσιολογικές μετρήσεις κατεχολαμινών.¹²¹ Άλλα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν ωχρότητα, ορθοστατική υπόταση, θόλωση όρασης, οίδημα οπτικών θηλών, απώλεια βάρους, υπεργλυκαιμία, λευκοκυττάρωση, ψυχιατρικές διαταραχές, διατατική μυοκαρδιοπάθεια που μπορεί να αντανάκλα τις τοξικές συνέπειες της περίσσειας κατεχολαμινών¹¹⁶ και σπάνια, δευτεροπαθή ερυθροκυττάρωση λόγω υπερπαραγωγής ερυθροποιητίνης.¹²² Το φαιοχρωμοκύτωμα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με βιοχημικό έλεγχο σε όλους τους ασθενείς με υποψία για τον όγκο αυτό. Ο έλεγχος θα πρέπει να είναι εκλεκτικός όταν υπάρχουν υποδηλωτικά κλινικά χαρακτηριστικά. Ο έλεγχος screening περιλαμβάνει μέτρηση κατεχολαμινών (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη) και των μεταβολιτών τους [μετανεφρίνη, νορμετανεφρίνη, βανυλμανδελικό οξύ (VMA)] σε πλάσμα και ούρα.

Μέτρηση κατεχολαμινών σε πλάσμα και ούρα

Η μέτρηση σε ούρα 24ωρου των κατεχολαμινών και μετανεφρινών αποτέλεσε το θεμέλιο λίθο για τη διάγνωση για πολλά χρόνια. Η συλλογή ούρων θα πρέπει να γίνεται δύο φορές για να μη χαθούν περιστατικά λόγω της επεισοδιακής φύσης του φαιοχρωμοκύτωματος. Η ντοπαμίνη ούρων έχει ειδικότητα 99% αλλά η χρήση της περιορίζεται λόγω χαμηλής ευαισθησίας- ως και 63%. Αύξηση στην αδρεναλί-



Σχήμα 2. Αλγόριθμος για την ταυτοποίηση και screening πιθανού δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού

νη ή νοραδρεναλίνη ούρων έχει ευαισθησία 100% και ειδικότητα 97%, ωστόσο, η συλλογή μπορεί να είναι δυσάρεστη για μερικούς ασθενείς. Γενικά, οι μεγάλοι όγκοι παράγουν περισσότερους μεταβολίτες κατεχολαμινών επειδή οι κατεχολαμίνες μεταβολίζονται εντός του όγκου πριν απελευθερωθούν, ενώ μικροί όγκοι πιθανώς παράγουν ελεύθερες κατεχολαμίνες. Εναλλακτικά, η μέτρηση μετανεφρινών στο πλάσμα θεωρείται εξαιρετικά ευαίσθητη, και κάποιοι προτείνουν τη χρήση της ως πρώτης γραμμής εξέταση. Η ευαισθησία της είναι περίπου 99%, και η ειδικότητα της αναφέρεται ότι κυμαίνεται από 85%-89%. Λόγω της υψηλής αρνητικής προγνωστι-

κής αξίας και των ταχέων αποτελεσμάτων, πολλοί υποστηρίζουν ότι ένα αρνητικό αποτέλεσμα είναι αρκετό για να αποκλείσει το φαιοχρωμοκύτωμα.¹¹⁶ Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά μπορεί να παρεμβαίνουν σε κάποιες βιοχημικές μετρήσεις. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η προχλωρπεραζίνη, η ρεζερπίνη και η κλοφιβράτη μπορεί να παρέμβουν στις μετρήσεις μεταβολιτών και κατεχολαμινών ούρων. Τέτοια φάρμακα θα πρέπει να διακόπτονται, κατά προτίμηση 2 εβδομάδες πριν τη συλλογή. Η μέτρηση κλασματοποιημένων μετανεφρινών σε ούρα 24ωρου είναι λιγότερο πιθανό να επηρεαστεί από φάρμακα ή συγκεκριμένες τροφές.^{112,127} Η έκκριση μετανε-

φρινών και κατεχολαμινών δεν επηρεάζεται από το φύλο ή την ηλικία σε φυσιολογικά άτομα.¹³⁰

Προκειμένου να διακρίνουμε μεταξύ θετικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων μπορεί να γίνει το τεστ καταστολής με κλονιδίνη. Το τεστ καταστολής με κλονιδίνη γίνεται με χορήγηση από του στόματος 0.3 mg κλονιδίνης τουλάχιστον 12 ώρες μετά τη διακοπή των αντιυπερτασικών. Οι ασθενείς χωρίς φαιοχρωμοκύτωμα θα πρέπει να έχουν πτώση στην ολική συγκέντρωση κατεχολαμινών στο πλάσμα κάτω από 500 pg/ml μετά τη χορήγηση κλονιδίνης.^{123,124, 125}

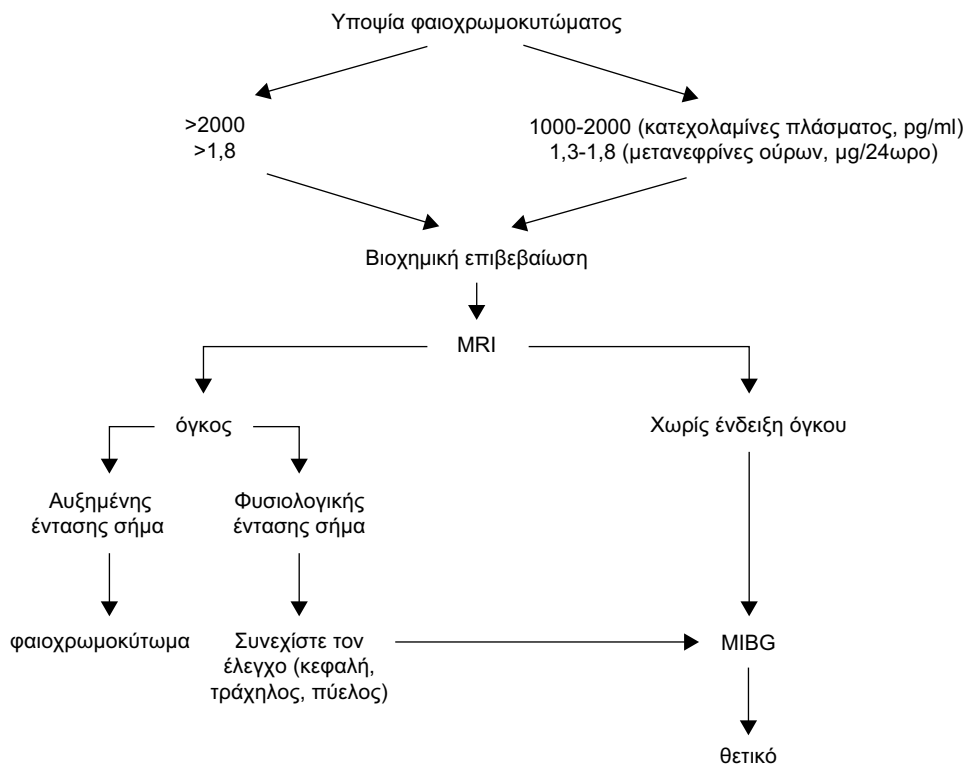
Ακτινολογικές εξετάσεις

Ένα θετικό screening τεστ θα πρέπει να οδηγήσει σε έλεγχο για εντόπιση του όγκου, αν έχουν αποκλειστεί οι αιτίες ενός ψευδώς θετικού αποτελέσματος. Απεικόνιση της κοιλίας με αξονική ή μαγνητική τομογραφία είναι η αρχική εξέταση εκλογής, με δεδομένο ότι το 90% των φαιοχρωμοκυτωμάτων βρίσκονται στα επινεφρίδια και 95% εντός της κοιλίας.¹³¹ Μολονότι, οποιαδήποτε θέση που έχει παρααγγλιακό ιστό μπορεί να εμπλέκεται, οι πλέον συνηθεις εξωαδενικές θέσεις είναι οι ανώτερες και κατώτερες παρααορτικές περιοχές (75%), η ουροδόχος κύστη (10%), ο θώρακας

(10%), η κεφαλή, ο τράχηλος και η πύελος (5%).¹³²

Η CT και η MRI είναι οι πλέον ευαίσθητες τεχνικές (98-100%),¹²⁷ μπορούν να ανιχνεύσουν οξείδια >1 cm αν και η MRI στερείται ειδικότητας (50%).¹²⁵ Σε ασθενείς με σύνδρομο MEN 2, η CT μπορεί να χάσει 25% των όγκων.¹²⁰ Η επιλογή μεταξύ CT και MRI εξαρτάται από το κόστος και μερικούς άλλους παράγοντες όπως η έκθεση στην ακτινοβολία και η επιδείνωση της υπέρτασης αν δοθεί σκιαγραφικό (που μπορεί να προληφθεί με προηγούμενη αγωγή με αδρενεργικούς αποκλειστές).¹³³ Ωστόσο, η MRI με γαδολίνιο μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση παρααγγλιωμάτων εξωκοιλιακά που συχνά δεν ανευρίσκονται στη CT ή το MIBG.

Αν η CT ή η MRI είναι αρνητική με παρουσία κλινικών και βιοχημικών ενδείξεων για φαιοχρωμοκύτωμα, μπορεί να γίνει σπινθηρογράφημα με 123 I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) ή 111-In-pentetretotide scintigraphy (OCTREOSCAN). Οι τεχνικές αυτές μπορεί να ανιχνεύσουν όγκους που χάθηκαν στη CT ή την MRI¹¹⁶ ή μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με μεγάλους όγκους (>10 cm) με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας.¹³² Ένας απλοποιημένος αλγόριθμος για τη διάγνωση και εντόπιση του φαιοχρωμοκυτώματος φαίνεται στο Σχήμα 3.



Σχήμα 3. Αλγόριθμος για τη διάγνωση και εντόπιση του φαιοχρωμοκυτώματος.

Πίνακας 4. Ευαισθησία, ειδικότητα, και λόγοι πιθανοτήτων των συνηθέστερων εξετάσεων για τη δευτεροπαθή υπέρταση ανά αίτιο.

Νόσος/Εξέταση (*)	Ευαισθησία%	Ειδικότητα%
Νεφραγγειακή υπέρταση (συμβατική αγγειογραφία)		
Κούλιακό φύσημα	65	90
MR αγγειογραφία	93	95
Duplex υπερηχογράφημα	98	98
Σπινθηρογράφημα με καπτοπρίλη	91	87
Φαιοχρωμοκύτωμα (ιστική διάγνωση)		
Μετανεφρίνες πλάσματος	100	85
Κατεχολαμίνες πλάσματος	85	82
Μετανεφρίνες ούρων 24ωρου	95	96
MIBG σπινθηρογράφημα (εντόπιση)	88	89
Αξονική τομογραφία (εντόπιση)	100	50
Υπεράλδοστερονισμός (ιστική διάγνωση)		
Λόγος PAC/PRA και PAC	90	91
Λόγος PAC/PRA	100	95

(*) Σημεία cutoff: μετανεφρίνες πλάσματος, μετανεφρίνη >0,66 nmol/L ή νορμετανεφρίνη >0,30 nmol/L, κατεχολαμίνες πλάσματος, νοραδρεναλίνη >3,00 nmol/L και αδρεναλίνη >0,54 nmol/L; μετανεφρίνες ούρων 24ωρου, μετανεφρίνη >3,70 nmol/ημέρα, λόγος M-T-C, μετανεφρίνη προς κρεατινίνη >0,354, PAC/PRA και PAC, λόγος αλδοστερόνης προς ρενίνη πλάσματος >30 και αλδοστερόνη πλάσματος >20 ng/dL, λόγος PAC/PRA, λόγος αλδοστερόνης/ ρενίνης >25.

Μια πολλά υποσχόμενη νέα τεχνική για την απεικόνιση στο φαιοχρωμοκύτωμα φαίνεται να είναι η τομογραφία PET (6-[18 F] fluorodopamine positron emission tomography).

Η ευαισθησία, η ειδικότητα και οι λόγοι πιθανοτήτων των συνηθέστερων διαγνωστικών εξετάσεων για τη δευτεροπαθή υπέρταση ανά αίτιο φαίνονται στον πίνακα 4.

Συμπεράσματα

Η δευτεροπαθής υπέρταση αντιστοιχεί σε περίπου 10% των περιστατικών υπέρτασης. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι πολύ επιλεκτικοί για το ποιος θα ελεγχθεί περαιτέρω για μια πιθανώς ιάσιμη μορφή υπέρτασης. Η τελευταία δεκαετία έφερε μεγάλες εξελίξεις σε μη επεμβατικές τεχνικές απεικόνισης των νεφρικών αγγείων. Το υπερηχογράφημα Doppler, η MRA και η CT αγγειογραφία προσφέρουν υψηλή ειδικότητα σε επιλεγμένα κέντρα. Αν υπάρχει υποψία για πρωτοπαθή υπεράλδοστερονισμό οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε screening με το λόγο αλδοστερόνης προς ρενίνη και τελικά με

MRI για την ανίχνευση μορφολογικών ανωμαλιών στα επινεφρίδια. Οι ασθενείς με υποψία για φαιοχρωμοκύτωμα έχουν αυξημένες τιμές κατεχολαμινών σε πλάσμα και ούρα αλλά θα πρέπει να γίνουν και ευαίσθητες εξετάσεις όπως η CT και η MRI για τον εντοπισμό του όγκου. Συμπερασματικά, απαιτούνται προσεκτική κλινική αξιολόγηση και απλοί αλγόριθμοι για την αποφυγή άσκοπων εξετάσεων και για να γίνει η διάγνωση των δευτεροπαθών μορφών υπέρτασης ακριβέστερη και έγκαιρη.

Βιβλιογραφία

1. Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am J Kid Dis.* 1997; 29: 167-187.
2. Uzu T, Inoue T, Fujii T, et al. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29: 733-738.
3. Wilms G, Marchal G, Peene P, et al. The angiographic incidence of renal artery stenosis in the arteriosclerotic population. *Eur J Radiol.* 1990; 10: 195-197.
4. Choudhri AH, Cleland JG, Rowlands PC, et al. Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *BMJ* 1990; 301: 1197-1198.
5. Swartbol P, Thorvinger BO, Parsson H, et al. Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and its correlation to hypertension: a retrospective study. *Int Angiol.* 1992; 11: 195-199.
6. Missouri CG, Papavassiliou MB, Khaw K, et al. High prevalence of carotid artery disease in patients with atheromatous renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 945-948.
7. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg.* 2002; 36: 443-451.
8. Woolfson RG. Renal failure in atherosclerotic renovascular disease: pathogenesis, diagnosis and intervention. *Postgrad Med J.* 2001; 77: 68-74.
9. Schwartz CJ, White TA. Stenosis of renal artery: an unselected necropsy study. *BMJ.* 1964; 5: 1415-1421.
10. Conlon PJ, O'Riordan E, Kalra PA. New insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 573-587.
11. Welch WJ. The pathophysiology of renin release in renovascular hypertension. *Semin Nephrol.* 2000; 20: 394-401.
12. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1954-1962.
13. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-1052.
14. Luscher TF, Keller HM, Imhof HG, et al. Fibromuscular hyperplasia: extension of the disease and therapeutic outcome: results of the University Hospital Zurich Cooperative Study on Fibromuscular Hyperplasia. *Nephron.* 1986; 44: 109-114.
15. Archibald GR, Beckmann CF, Libertino JA. Focal renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: treatment

- by percutaneous transluminal angioplasty. *AJR Am J Roentgenol.* 1988; 151: 593-596.
16. Cluzel P, Raynaud A, Beyssen B, et al. Stenoses of renal branch arteries in fibromuscular dysplasia: results of percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology* 1994; 193: 227-32.
 17. Mounier-Vehier C, Haulon S, Devos P, et al. Renal atrophy outcome after revascularization in fibromuscular dysplasia disease. *J Endovasc Ther.* 2002; 9: 605-613.
 18. Mettinger KL. Fibromuscular dysplasia and the brain. II. Current concept of the disease. *Stroke.* 1982; 13: 53-58.
 19. Cloft HJ, Kallmes DF, Kallmes MH, et al. Prevalence of cerebral aneurysms in patients with fibromuscular dysplasia: a reassessment. *J Neurosurg.* 1998; 88: 436-440.
 20. Sang CN, Whelton PK, Hamper UM, et al. Etiologic factors in renovascular fibromuscular dysplasia: a case-controlled study. *Hypertension.* 1989; 14: 427-479.
 21. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 344: 17.
 22. Thadhani R, Pascual M, Nickleit V, et al. Preliminary description of focal segmental glomerulosclerosis in patients with renovascular disease. *Lancet.* 1996; 347: 231-233.
 23. Greenberg A, Bastacky SI, Iqbal A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with nephrotic syndrome in cholesterol atheroembolism: clinicopathological correlations. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29: 334-344.
 24. Van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int.* 1998; 53: 986.
 25. Pickering TG, Devereaux RB, James GD, et al. Recurrent pulmonary edema in hypertension due to renal artery stenosis: Treatment by angioplasty or surgical revascularization. *Lancet.* 1988; 2: 551.
 26. Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 431-442.
 27. Sealey JE, James GD, Laragh JH. Interpretation and guidelines for the use of plasma and urine aldosterone and plasma angiotensin II, angiotensinogen, prorenin, peripheral and renal vein rennin tests. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* New York, NY: Raven Press; 1995: 1953-1968.
 28. Wilcox CS. Functional testing: renin studies. *Semin Nephrol.* 2000; 20: 432-436.
 29. Wilcox CS. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for diagnosing renovascular hypertension. *Kidney Int* 1993; 44: 1379.
 30. Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of the art: 1992. *Ann Int Med.* 1992; 117: 845.
 31. Pedersen EB. Angiotensin-converting enzyme inhibitor renography. Pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects in renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1994; 9: 482.
 32. Setaro JF, Sandler MC, Chen CC, et al. Simplified captopril renography in diagnosis and treatment of renal artery stenosis. *Hypertension.* 1991; 18: 289.
 33. Woolfson RG, Neild GH. The role of renography in nephrourology. *Eur J Nuc Med.* 1997; 24: 557-570.
 34. Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, et al. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: accuracy and limitations. *Am J Med.* 1991; 90: 30-40.
 35. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1239-1312.
 36. Reiss MD, Bookstein JJ, Bleifer KH. Radiologic aspects of renovascular hypertension: part 4: angiographic complications. *JAMA.* 1972; 221: 374-378.
 37. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002; 105: 2259-2264.
 38. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med.* 1989; 320: 143-149.
 39. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003; 348: 491-499.
 40. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289: 553-558.
 41. Strandness DE. Doppler and ultrasound methods for diagnosis. *Semin Nephrol.* 2000; 20: 445-449.
 42. Carman TL, Olin JW. Diagnosis of renal artery stenosis: what is the optimal diagnostic test? *Curr Interv Cardiol Rep* 2000; 2: 111-118.
 43. Olin JW. Role of duplex ultrasonography in screening for significant renal artery disease. *Urol Clin North Am.* 1994; 21: 215-226.
 44. Hoffmann U, Edwards JM, Carter S, et al. Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int.* 1991; 39: 1232-1239.
 45. Kohler TR, Zierler RE, Martin RL, et al. Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by ultrasonic duplex scanning. *J Vasc Surg.* 1986; 4: 450-456.
 46. Taylor DC, Kettler MD, Moneta GL, et al. Duplex ultrasound scanning in the diagnosis of renal artery stenosis: a prospective evaluation. *J Vasc Surg.* 1988; 7: 363-369.
 47. Wilcox CS. Ischemic nephropathy: noninvasive testing. *Semin Nephrol.* 1996; 16: 43-52.
 48. Carman TL, Olin JW, Czum J. Noninvasive imaging of the renal arteries. *Urol Clin North Am.* 2001; 28: 815-826.
 49. Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, et al. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 833-838.
 50. Aparicio LS, Boggio GF, Waisman GD, et al. Advances in noninvasive methods for functional evaluation of renovascular disease. *J Am Society of Hypertension* 2009; 3: 42-51.
 51. Hudspeth DA, Hansen KJ, Reavis SW, et al. Renal duplex sonography after treatment of renovascular disease. *J Vasc Surg* 1993; 18: 381-388; discussion 389-90.
 52. Hansen KJ, Tribble RW, Reavis SW, et al. Renal duplex sonography: evaluation of clinical utility. *J Vasc Surg* 1990; 12: 227-236.
 53. Rene PC, Oliva VL, Bui BT, et al. Renal artery stenosis: Evaluation of Doppler U/S after inhibition of angiotensin-converting enzyme with captopril. *Radiology.* 1995; 196: 675.
 54. Spies KP, Fobbe F, El-Bedewi M, et al. Color-coded duplex sonography for non invasive diagnosis and grading of renal artery stenosis. *Am J Hypertens.* 1995; 8: 1222.
 55. Postma CT, Joosten FB, Rosenbusch G, Tien T. Magnetic resonance has a high reliability in the detection of renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1997; 10: 957.

56. Rieumont MJ, Kaufman JA, Geller SC, et al. Evaluation of renal artery stenosis with dynamic gadolinium-enhanced MR angiography *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 169: 39.
57. De Haan MW, Kouwenhoven M, Thelissen GRP, et al. Renovascular disease in patients with hypertension: Detection with systolic and diastolic gating in three-dimensional, phase contrast MR angiography. *Radiology.* 1996; 198: 449.
58. Leung DA, Hoffman U, Pfammatter T, et al. Magnetic resonance angiography versus duplex sonography for diagnosing renovascular disease. *Hypertension.* 1999; 33: 726.
59. Yucel EK. MRA of the aorta, visceral and peripheral arteries. In: Higgins CB, Hricak H, Helms CA, eds. *Magnetic resonance imaging of the body.* 3d ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997: 1383-1399.
60. Olbricht CJ, Paul K, Prokop M, et al. Minimally invasive diagnosis of renal artery stenosis by spiral computed tomography angiography. *Kidney Int* 1995; 48: 1332.
61. Kim TS, Chung JW, Park JH et al. Renal artery evaluation: comparison of spiral CT angiography to intra-arterial DSA. *J Vasc Radiol.* 1998; 9: 553.
62. Beregi JP, Elkohen M, Deklunder G, et al. Helical CT angiography compared with arteriography in the detection of renal artery stenosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1996; 167: 495-501.
63. Halpern EJ, Rutter CM, Gardiner GA Jr, et al. Comparison of Doppler US and CT angiography for evaluation of renal artery stenosis. *Acad Radiol.* 1998; 5: 524-532.
64. Johnson PT, Halpern EJ, Kuszyk BS, et al. Renal artery stenosis: CT angiography – comparison of real-time volume-rendering and hypertenmaximum intensity projection algorithms. *Radiology.* 1999; 211: 337-343.
65. Kim TS, Chung JW, Park JH, et al. Renal artery evaluation: comparison of spiral CT angiography to intra-arterial DSA. *J Vasc Interv Radiol.* 1998; 9: 553-559.
66. Rubin GD, Dake MD, Napel S, et al. Spiral CT of renal artery stenosis: comparison of three- dimensional rendering techniques. *Radiology.* 1994; 190: 181-189.
67. Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, et al. CT evaluation of renovascular disease. *Radiographics.* 2000; 20: 1321-1340.
68. Lufft V, Hoogestraat-Lufft L, Fels LM, et al. Contrast media nephropathy: intravenous CT angiography versus intraarterial digital subtraction angiography in renal artery stenosis: a prospective randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 236-242.
69. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med.* 2004; 350: 1862.
70. Textor SC. Pitfalls in imaging for renal artery stenosis. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 730.
71. Rossi GP, Bernini G Caliumi C, et al. PAPHY Study investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2293-2300.OS.
72. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after non-selective screening of hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003; 21: 2149-2157.
73. Conn JW. 1955 Presidential address. Part I, Painting back-ground. Part II, Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 45: 375.
74. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 699-705.
75. Pratt JH. Low-renin hypertension: more common than we think? *Cardiol Rev.* 2000; 8: 202-206.
76. Leung AM, Sasano H, Nishikwa T, et al. Multiple unilateral adrenal adenomas in a patient with primary hyperaldosteronism. *Endocr Pract.* 2008; 14: 76-79.
77. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Rep.* Nov 2007; 9: 353-359.
78. Jung SI, Kim SO, Kang TW, et al. Bilateral adrenal myelolipoma associated with hyperaldosteronism: report of a case and review of the literature. *Urology.* 2007; 70: 1223.
79. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002; 40: 897-902.
80. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 1981; 141: 1589-1593.
81. Vallotton MB. Screening and diagnosis of hypertension forms secondary to excess of mineralocorticoid. *Rev Fr Endocrinol Clin.* 1998; 39: 109-118.
82. McKenna TJ, Sequeira SJ, Hefferanan A, et al. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 952-957.
83. Ignatowska-Switalska H, Chodakowska J, Januszewicz W, et al. Evaluation of plasma aldosterone to plasma renin activity ratio in patients with primary aldosteronism. *J Hum Hypertens.* 1997; 11: 373-378.
84. Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med.* 1993; 153: 2125-2129.
85. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 699-705.
86. Montori VM, Young Jr WF. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism: a systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31: 619-632
87. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994; 21: 315-318.
88. Kumar A, Lall SB, Ammini A, et al. Screening of a population of young hypertensives for primary hyperaldosteronism. *J Hum Hypertens.* 1994; 8: 731-732.
89. Kreze A, Okalova D, Vanuga P, et al. Occurrence of primary aldosteronism in a group of ambulatory hypertensive patients. *Vnitr Lek.* 1999; 45: 17-21.
90. Lim P, Dow E, Brennan G, Jung R, et al. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens.* 2000; 14: 311-315.
91. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2854-2859.

92. Fardella C, Mosso L, Gomez-Sanchez C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1863-1867.
93. Schwartz GL, Turner ST. Prevalence of unrecognized primary aldosteronism in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2002; 15: 18A.
94. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002; 40: 892-896.
95. Young, W. F. Primary aldosteronism. *Cardiol Rev.* 1999; 7: 207-214.
96. 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. *Am J Hypertens.* 2002; 15: 896-902.
97. Castro OL, Yu X, Kem DC. Diagnostic value of the post-captopril test in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002; 39: 935-938.
98. Racine MC, Douville P, Lebel M. Functional tests for primary aldosteronism: value of captopril suppression. *Curr Hypertens Rep.* 2002; 4: 245-249.
99. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med.* 1994; 48: 756-760.
100. Foo R, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. Hyperaldosteronism recent concepts, diagnosis, and management. *J Postgrad Med.* 2001; 77: 639-644.
101. Holland OB, Brown MJ. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension* 1984; 6: 717-723.
102. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, et al. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics.* 2001; 21: 995-1012.
103. Kempers MJ, Lenders JW, van Outhousden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 329-337.
104. Magill SB, Raff H, Shaker JL, et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1066-1071.
105. Nocaudie-Calzada M, Huglo D, Lambert M, et al. Efficacy of iodine-131 6 beta-methyl-iodo-19-norcholesterol scintigraphy and computed tomography in patients with primary aldosteronism. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26: 1326-1332.
106. Hwang I, Balingit AG, Georgitis WJ, et al. Adrenocortical SPECT using iodine-131 NP-59. *J Nucl Med.* 1998; 39: 1460-1463.
107. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2008; 26: 613-621.
108. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1083-1090.
109. Rossi GP, Chiesura-Corona M, Tregnagli A, et al. Imaging of aldosterone-secreting adenomas: a prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in 27 patients with suspected primary aldosteronism. *J Hum Hypertens.* 1993; 7: 357-363.
110. Sohaib SA, Peppercorn PD, Allan C, et al. Primary hyperaldosteronism (Conn syndrome): MR imaging findings. *Radiology.* 2000; 214: 527-531.
111. 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: 3266-3281.
112. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institutions experience. *Medicine* 1991; 70: 46.
113. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 315.
114. Walter MM, Herring J, Enquist E et al. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999; 162: 1582.
115. Dluhy RG. Pheochromocytoma death of an axiom. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1486.
116. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H et al. Pheochromocytoma: Current Approaches and Future Directions. *The Oncologist,* 2008; 13: 779-793.
117. Kudva YC, Young WF, Thompson GB et al. Adrenal incidentaloma: An important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *The Endocrinologist.* 1999; 9: 77.
118. Baguet JP, Hammer L, Maruzzo TL, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 681.
119. Young WF, Maddox DE. Spells: in search of a cause. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 757.
120. Pomeroy FJ, Canas R, Rodriguez JM, et al. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol.* 1998; 48: 195.
121. Walter MM, Reiter R, Keiser HR, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: Comparison with sporadic pheochromocytoma gives into natural history of pheochromocytoma. *J Urol.* 1999; 162: 659.
122. Drenou B, Le Tulzo Y, Caulet-Maugendre S, et al. Pheochromocytoma and secondary erythrocytosis: role of tumor erythropoietin secretion. *Nouv Rev Fr Hematol* 1995; 37: 197.
123. Elliot WJ, Murphy MB. Reduced specificity of the clonidine suppression test in patients with normal plasma catecholamine levels. *Am J Med.* 1988; 84: 419.
124. Grossman E, Goldstein DS, Hoffman A, Keiser HR. Glucagon and clonidine testing in the diagnosis of pheochromocytoma. *Hypertension* 1991; 17: 733.
125. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2007; 28: 1462-1536.
126. Sawaka AM, Jaeshichke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical test for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 553-558.
127. Kudva YC, Sawka AM, Young WF. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J*

- Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 4533.
128. Feldman JM. Falsly elevated urinary excretion of catecholamine and metanephrines in patients receiving labetalol therapy. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 188.
129. Cook FJ, Chandler DW, Snyder DK. Effect of buspirone on urinary catecholamine assays. *N Engl J Med*. 1995; 332: 401.
130. Gerlo EM, Schoors DF, Dupont AG. Age and sex related differences from the urinary excretion in the detection of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 1378.
131. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev*. 1994; 15: 356.
132. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol*. 1992; 147: 1.
133. Bouloux PG, Fakeeh M. Investigation of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol*. 1995; 43: 657.