



Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Καρδιομεταβολική Ιατρική»



Δευτεροπαθής Υπέρταση
Διάγνωση και Θεραπεία

Γεώργιος Ι. Παυλίδης

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ

Δ' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Δευτεροπαθής υπέρταση

- Η δευτεροπαθής υπέρταση χαρακτηρίζεται από **διακριτό μηχανισμό παθογένειας** και μπορεί να αντιμετωπιστεί με **αιτιολογική στοχευμένη παρέμβαση**.
- Ο **επιπολασμός** της δευτεροπαθούς υπέρτασης κυμαίνεται από **5% έως 15%** μεταξύ των υπερτασικών ασθενών.
- Ο έλεγχος όλων των υπερτασικών ασθενών για δευτεροπαθή υπέρταση δεν είναι εφικτός και οικονομικά αποδοτικός.
- Ωστόσο, υπάρχουν μερικά **γενικά χαρακτηριστικά ασθενών** που υποδεικνύουν τα άτομα με αυξημένη πιθανότητα δευτεροπαθούς υπέρτασης και στα οποία μπορεί να συσταθεί έλεγχος μετά από επιβεβαίωση ότι η ΑΠ είναι αυξημένη και στην περιπατητική καταγραφή.

Πότε υποπτευόμαστε την ύπαρξη δευτεροπαθούς υπέρτασης;

- Νέοι ασθενείς (<40 ετών) με ΑΥ σταδίου 2 ή εμφάνιση ΑΥ οποιουδήποτε σταδίου στην παιδική ηλικία
- Ξαφνική επιδείνωση της προηγούμενα ρυθμισμένης ΑΥ
- Ανθεκτική υπέρταση
- Σοβαρή ΑΥ (στάδιο 3) ή υπερεπείγον οξύ υπερτασικό επεισόδιο (hypertensive emergency)
- Παρουσία εκτεταμένων βλαβών οργάνων στόχων
- Κλινικά ή βιοχημικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφρική ή ενδοκρινική πάθηση
- Κλινικά ευρήματα αποφρακτικής υπνικής άπνοιας
- Συμπτώματα που υποδηλώνουν φαιοχρωμοκύτωμα ή οικογενειακό ιστορικό φαιοχρωμοκυτώματος

Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης

- Νεφροπαρεγχυματική νόσος
- Νεφραγγειακή υπέρταση
- Επινεφριδιακά αίτια υπέρτασης
- Στένωση ισθμού αορτής
- Χρήση φαρμάκων που προκαλούν υπέρταση
- Άλλες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης

Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης

- Νεφροπαρεγχυματική νόσος
 - Νεφραγγειακή υπέρταση
 - Επινεφριδιακά αίτια υπέρτασης
 - Στένωση ισθμού αορτής
 - Χρήση φαρμάκων που προκαλούν υπέρταση
 - Άλλες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης

Νεφροπαρεγχυματική νόσος

- Η νεφροπαρεγχυματική νόσος οριζόμενη ως μείωση του eGFR <60 mL/min/1.73 m² ή επίμονη πρωτεϊνουρία >300 mg/24ωρο, αποτελεί την **πιο συνήθη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης**, υπεύθυνη για **$>2\%$** των περιπτώσεων ΑΥ.
- Η ΑΥ προκαλεί νεφρική βλάβη, η οποία με τη σειρά της επιδεινώνει την υπέρταση δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο.
- Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα νεφρικών παθήσεων που σχετίζεται με αυξημένη ΑΠ, από την ετερόπλευρη νόσο χωρίς νεφρική ανεπάρκεια και τις οξείες αναστρέψιμες βλάβες μέχρι την πλήρη έλλειψη νεφρικού ιστού.

Table 2 Causes of hypertension due to renal parenchymal disease

Primary nephropathy

- Glomerular disease:
 - ✓ IgA nephropathy
 - ✓ Membranoproliferative glomerulonephritis
 - ✓ Focal segmental glomerulosclerosis
- Chronic interstitial nephritis

Urologic causes of kidney diseases

- Reflux nephropathy
- Unilateral chronic pyelonephritis
- Unilateral hydronephrosis

Systemic diseases with renal impairment

- Diabetes—diabetic nephropathy
- Systemic lupus erythematosus
- Systemic vasculitis:
 - ✓ Polyarteritis nodosa
 - ✓ Granulomatosis with polyangiitis (GPA)
 - ✓ Microscopic polyangiitis (MPA)
- Systemic sclerosis (scleroderma)
- Hemolytic uremic syndrome (HUS)

Hereditary diseases

- Polycystic kidney disease
 - Fabry's disease
 - Alport's disease
-

Υπέρταση σε νεφροπαρεγχυματική νόσο χωρίς νεφρική ανεπάρκεια

- Η αφαίρεση ενός ολόκληρου νεφρού δεν συνεπάγεται νεφρική ανεπάρκεια (ΝΑ) και η επακόλουθη εμφάνιση ΑΥ οφείλεται στην **ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)**.
- Σε ποσοστό **25%** ένας **ετερόπλευρος ρικνός νεφρός**, συχνά λόγω αποφρακτικής αγγειακής νόσου, συνοδεύεται από ανάπτυξη ΑΥ.
- Στην **ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ** ή σε **απευθείας έκκριση ρενίνης** οφείλεται και η υψηλή ΑΠ που συνοδεύει **όγκους των νεφρών** (υπερνέφρωμα, νεφροβλάστωμα).
- Αν και η πλειοψηφία των ενηλίκων με **πολυκυστική νεφρική νόσο** προοδευτικά εξελίσσεται σε ΝΑ, μερικοί ασθενείς διατηρούν την φυσιολογική νεφρική λειτουργία και από αυτούς οι μισοί εμφανίζουν ΑΥ.
- Στις περιπτώσεις **αμφοτερόπλευρης ή ετερόπλευρης χρόνιας πυελονεφρίτιδας** η ΑΥ συνδυάζεται με σχετικά φυσιολογική νεφρική λειτουργία και υψηλά επίπεδα ρενίνης λόγω απόφραξης των ενδονεφρικών αγγείων στο πλαίσιο διάμεσης βλάβης.

Υπέρταση σε οξεία νεφρική νόσο

- Η ΑΥ που συνοδεύει την **οξεία σπειραματονεφρίτιδα** οφείλεται στην κατακράτηση ύδατος και νατρίου και σπάνια απαιτεί τη χρήση αιμοκάθαρσης ή χρονίζει λόγω εγκατάστασης χρόνιας νεφρικής βλάβης.
- Σοβαρή ΑΥ συνοδεύει τις **αγγειίτιδες** που επιπλέκονται με ταχεία νεφρική επιδείνωση, όπως στο σκληρόδεσμα.
- ΑΥ μπορεί να εμφανισθεί μετά από **οξεία απόφραξη του ουροποιητικού**, ενώ η αποφρακτική ουροπάθεια σχετίζεται με σοβαρού βαθμού ΑΥ και βαριά ΝΑ.
- Η **εξωσωματική λιθοτριψία** για αντιμετώπιση νεφρολιθίασης μπορεί να συνοδεύεται από αύξηση της ΑΠ για τουλάχιστον 6 μήνες στο 1/3 των ασθενών.

Υπέρταση σε χρόνια νεφρική νόσο

- Σε ποσοστό **90%** περίπου των ασθενών με **νεφρική νόσο τελικού σταδίου** διαπιστώνεται ΑΥ.
- Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπέρταση αυτή είναι **ογκοεξαρτώμενη**, δηλαδή ελέγχεται αποτελεσματικά με την απομάκρυνση νατρίου και ύδατος που μπορεί να επιτευχθεί με εξωνεφρική κάθαρση.
- Ωστόσο, σε μικρό ποσοστό (περίπου **10%**), η υπέρταση είναι **ανεξάρτητη από τον όγκο** και ανθεκτική στην εξωνεφρική κάθαρση.

Υπέρταση σε χρόνια νεφρική νόσο

- Παρόλο που η μεταμόσχευση νεφρού μπορεί να θεραπεύσει την ΑΥ αρχικά, περίπου το 50% των μεταμοσχευμένων ασθενών εμφανίζει αυξημένη ΑΠ μέσα στο πρώτο έτος.
- Βασικές αιτίες είναι:
 - η στένωση της νεφρικής αρτηρίας στην αναστόμωση
 - οι αντιδράσεις απόρριψης
 - οι υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και κυκλοσπορίνης
 - υπολειπόμενη υψηλή ρενίνη από τον ετερόπλευρο νοσούντα νεφρό

Διάγνωση νεφροπαρεγχυματικής νόσου

- Λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση
- Γενική αίματος – βιοχημικός έλεγχος (ουρία, κρεατινίνη)
- Γενική ούρων
 - λεύκωμα
 - ερυθρά/λευκά αιμοσφαίρια
 - κύλινδροι
- Υπερηχογράφημα νεφρών
 - μέγεθος και μορφή νεφρών
 - πάχος φλοιού
 - παρουσία κύστεων, μαζών, λίθων
 - αποφρακτικές βλάβες

Αντιμετώπιση ΑΥ στη νεφροπαρεγχυματική νόσο

- Μείωση όγκου υγρών
- Μείωση πρόσληψης νατρίου
- Χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής
 - αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης/ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης
 - ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου
 - διουρητικά της αγκύλης

Η επαρκής ρύθμιση της ΑΥ μπορεί να επιβραδύνει ή ακόμη και να αναστείλει μερικώς την πρόοδο της νεφρικής ανεπάρκειας

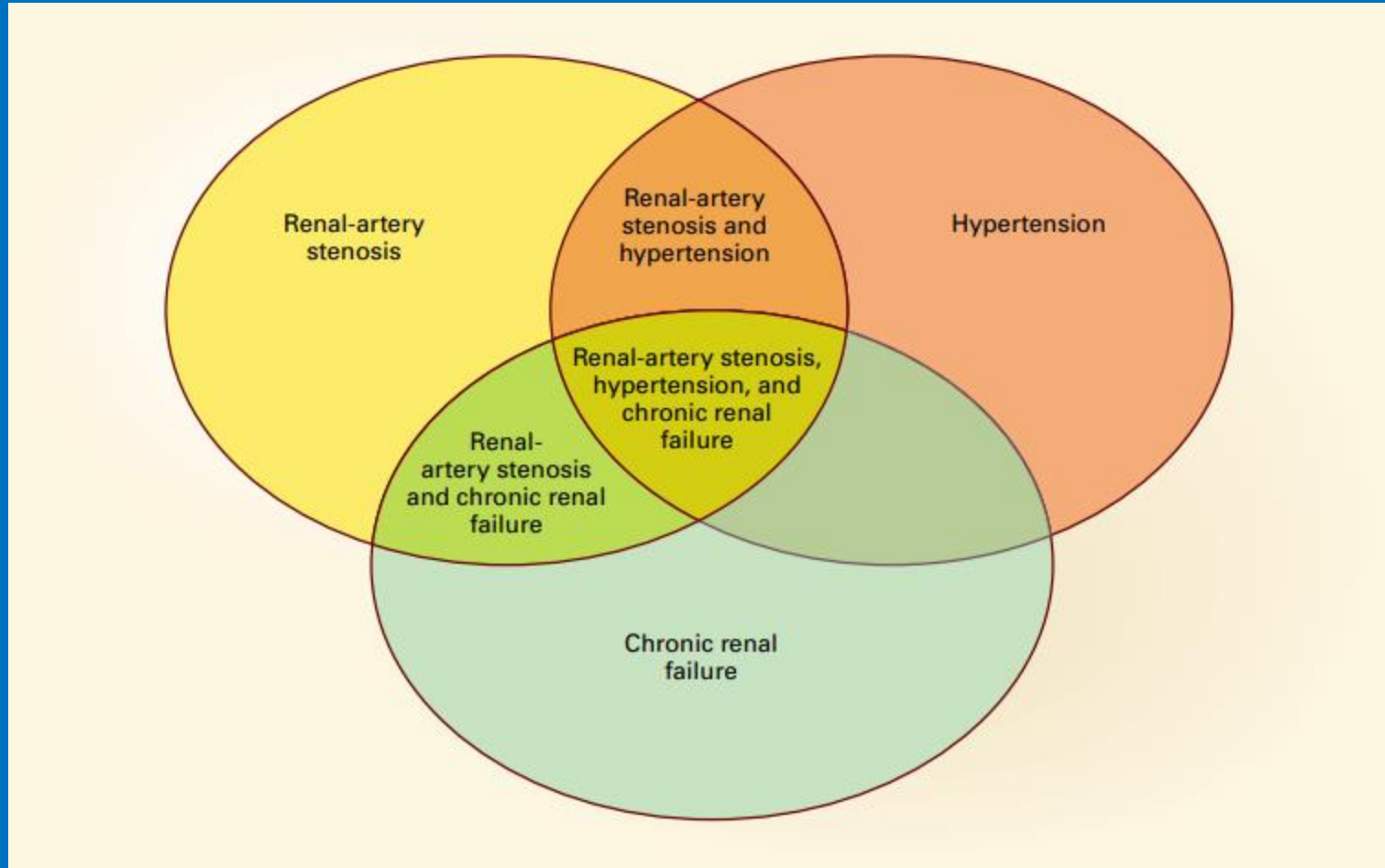
Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης

- Νεφροπαρεγχυματική νόσος
- Νεφραγγειακή υπέρταση
- Επινεφριδιακά αίτια υπέρτασης
- Στένωση ισθμού αορτής
- Χρήση φαρμάκων που προκαλούν υπέρταση
- Άλλες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης

Νεφραγγειακή υπέρταση

- Αύξηση της ΑΠ λόγω αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης των νεφρικών αρτηριών (>75% του αγγειακού αυλού ή >50% με μεταστενωτική διάταση).
- Όταν η στένωση αφορά και τις 2 νεφρικές αρτηρίες ή τον μοναδικό λειτουργούντα νεφρό και συνοδεύεται από νεφρική ανεπάρκεια, τότε καλείται **ισχαιμική νεφροπάθεια** ή **ισχαιμική νεφρική νόσος**.
- Είναι η **δεύτερη πιο συχνή αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης**, επηρεάζοντας το 1% των ασθενών με ήπια – μέτρια ΑΥ και >2% καθώς αυξάνεται η ηλικία και η σοβαρότητα της ΑΥ.
- Αποτελεί την πιο συχνή **δυσνητικώς αναστρέψιμη μορφή υπέρτασης**.

Interrelation among Renal-Artery Stenosis, Hypertension, and Chronic Renal Failure



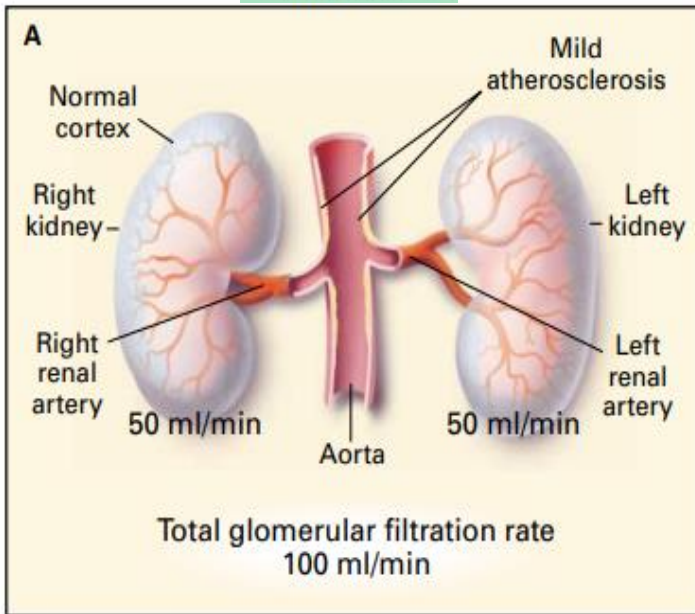
Safian RD and Textor SC. N Engl J Med 2001;344:431-42.

Νεφραγγειακή υπέρταση

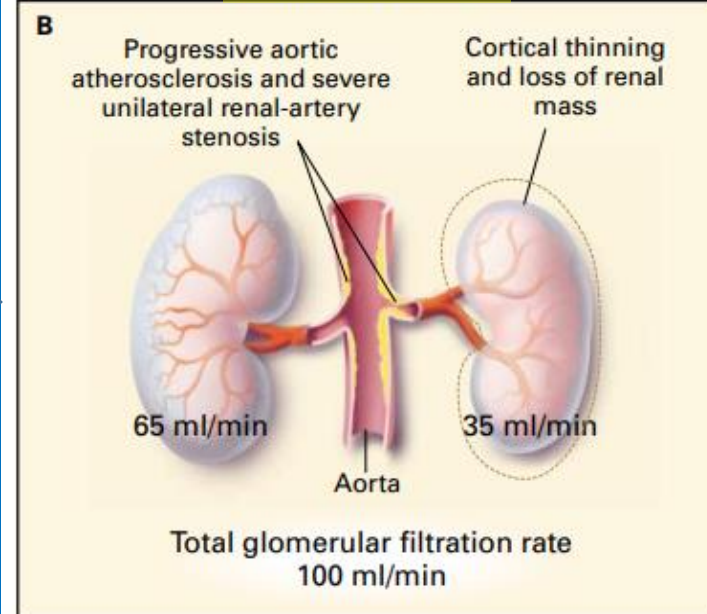
- Οι κύριες μορφές στένωσης της νεφρικής αρτηρίας είναι η **αθηροσκλήρυνση** και η **ινομυώδης δυσπλασία**.
- Η **αθηροσκλήρυνση** ευθύνεται για την πλειονότητα των περιπτώσεων νεφραγγειακής υπέρτασης (**60-80%**) και συνήθως προκαλεί **εντοπισμένη στένωση** στο αρχικό τμήμα (εγγύτερο προς την αορτή τριτημόριο) της κύριας νεφρικής αρτηρίας.
- Εμφανίζεται σε **άτομα μεγάλης ηλικίας** (συνήθως ♂) που συχνά παρουσιάζουν αθηρωμάτωση και άλλων αρτηριών.

Progressive atherosclerosis, renal-artery stenosis, and ischemic nephropathy

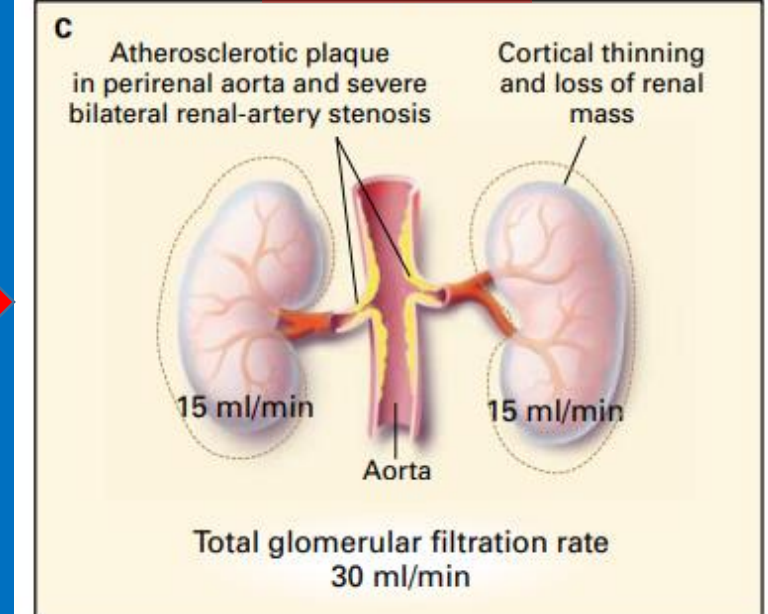
Early Disease



Progressive Disease



Advanced Disease



Ινομώδης δυσπλασία

- Σπανιότερη αιτία νεφραγγειακής υπέρτασης (20-40% των περιπτώσεων).
- Πρόκειται για νόσο που μεταβιβάζεται γενετικά ως αυτοσωματική επικρατούσα.
- Εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας 14-50 ετών, αλλά έχουν περιγραφεί περιπτώσεις και σε άτομα μικρότερης ηλικίας.
- Η συνηθέστερη μορφή (>95%) είναι η ινομώδης δυσπλασία του μέσου χιτώνα (medial fibromuscular dysplasia) που εμφανίζεται συνηθέστερα σε νεαρές γυναίκες.
- Οι στενωτικές βλάβες μπορεί να είναι εστιακές, πολυεστιακές ή σωληνοειδείς και να προσβάλλουν τα μέσα και άπω τμήματα της μίας ή και των δύο νεφρικών αρτηριών.
- Λιγότερο συχνές μορφές είναι η ινοπλασία του έσω χιτώνα, η ινοπλασία γύρω από το μέσο χιτώνα και η περιαρτηριακή ινοπλασία.
- Οι μορφές αυτές που συνεπάγονται πιο εντοπισμένες στενώσεις της νεφρικής αρτηρίας, εξελίσσονται ταχέως και προκαλούν σοβαρότερης μορφής υπέρταση.

Καταστάσεις που θα εγείρουν την υποψία για νεφραγγειακή υπέρταση

- Εμφάνιση ΑΥ πριν τα 30 έτη
- Εμφάνιση σοβαρής ΑΥ μετά τα 55 έτη που σχετίζεται με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή με πρωτοδιάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας
- ΑΥ με συνοδό φύσημα στην κοιλιακή χώρα
- Οξεία επιδείνωση μιας χρόνιας καλά ρυθμισμένης ΑΥ
- Ανθεκτική υπέρταση
- Υπερτασική κρίση (οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια σταδίου 3-4)
- Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μετά από έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής με αναστολείς του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης
- Οξύ πνευμονικό οίδημα χωρίς ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας

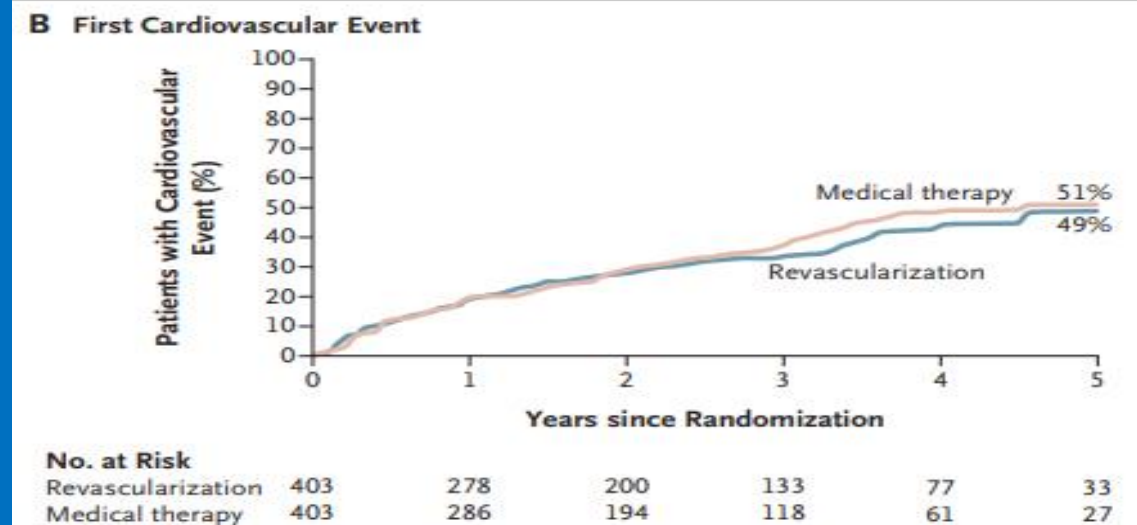
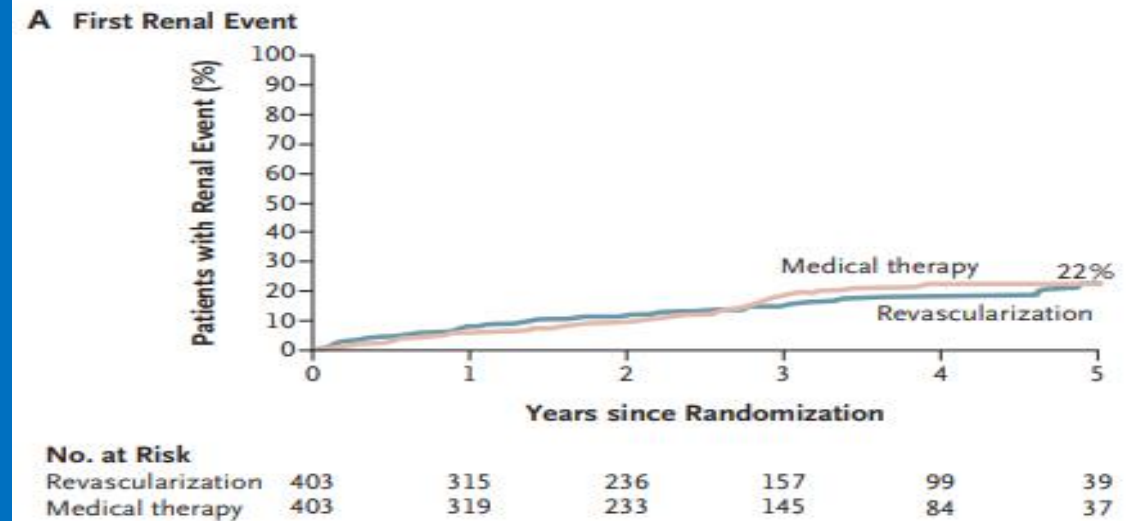
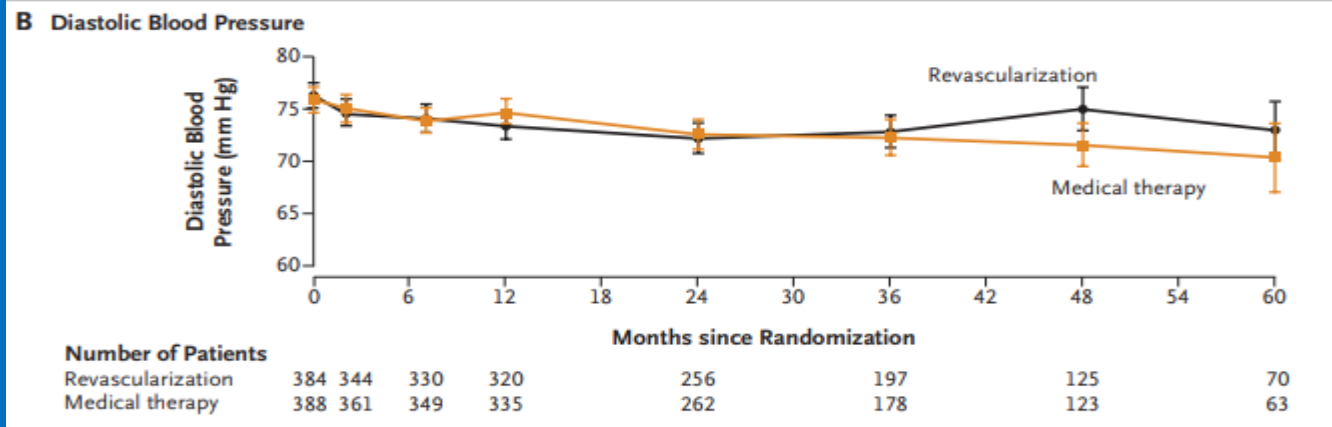
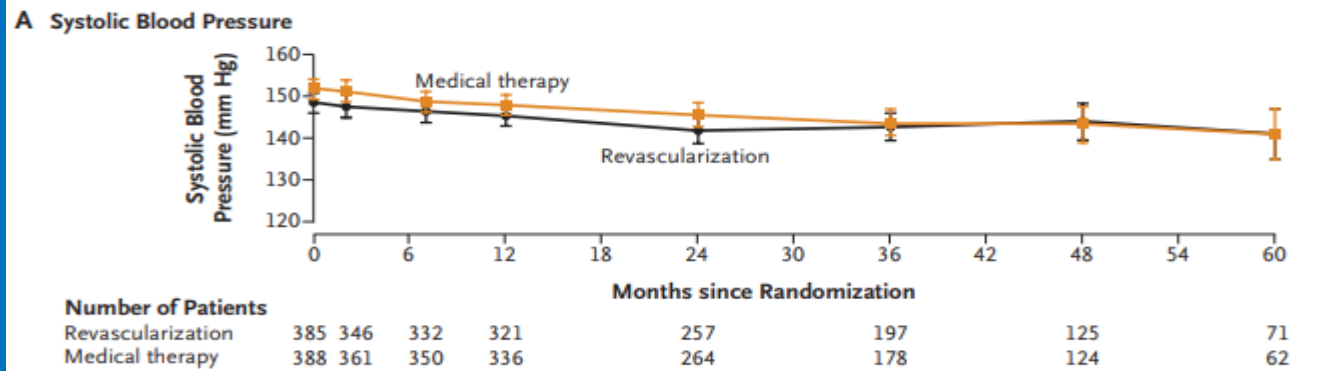
Διάγνωση νεφραγγειακής υπέρτασης

- **Καθορισμός επιμήκους διαμέτρου των νεφρών:** διαφορά $>1,5$ εκ. θεωρείται διαγνωστική, αλλά ανευρίσκεται μόνο στο 60% των περιπτώσεων.
- **Doppler υπερηχογράφημα νεφρών:** ευαισθησία και ειδικότητα κοντά στο 95%.
- **Μέτρηση δείκτη νεφρικής αντίστασης** (φ.τ. $0,6 \pm 0,1$): τιμές $>0,80$ υποδεικνύουν σοβαρή παρεγχυματική νόσο και αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη αποκατάστασης της νεφρικής βλάβης και διόρθωσης της ΑΥ μετά την επέμβαση επαναγγείωσης.
- **Αξονική αγγειογραφία** ή εναλλακτικά **μαγνητική αγγειογραφία** νεφρικών αρτηριών με γαδολίνιο.
- Η **νεφρική αρτηριογραφία** αποτελεί την εξέταση αναφοράς και μπορεί να συνδυαστεί με αγγειοπλαστική – stent.
- Μέτρηση **νεφρικής εφεδρείας ροής** μετά τη χορήγηση παπαβερίνης ή ντοπαμίνης για την αναγνώριση των περιστατικών εκείνων στα οποία η αγγειοπλαστική μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματική.

Θεραπεία νεφραγγειακής υπέρτασης

- Στην περίπτωση της **ινομώδους δυσπλασίας**, η ΑΥ μπορεί να ελεγχθεί με χορήγηση **αΜΕΑ/ΑΥΑ**, ενώ μπορεί να προστεθεί **ανταγωνιστής ασβεστίου** ή **β-αποκλειστής**.
- Η αγγειοπλαστική με μπαλόνη ενδείκνυται σε **σοβαρή και ανθεκτική υπέρταση σε νεαρούς ασθενείς** όταν εξελίσσονται οι βλάβες με απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και μάζας.
- Με την αγγειοπλαστική επιτυγχάνεται έλεγχος της ΑΠ σε ποσοστό **22-60%**, βελτίωση της ΑΠ σε ποσοστό **22-70%**, ενώ επαναστένωση παρατηρείται στο **10%**.
- Στην περίπτωση της **νεφραγγειακής υπέρτασης αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας**, οι **ενδείξεις επαναγγείωσης** καθορίζονται από τη συνεκτίμηση 3 παραγόντων:
 - α) τη **νεφρική λειτουργία**: απώλεια νεφρικής μάζας, αζωθαιμία μετά από χρήση αΜΕΑ/ΑΥΑ, εξέλιξη στένωσης
 - β) τη **ΑΥ**: ανθεκτική στη θεραπεία
 - γ) τα **καρδιακά συμβάματα**: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κεραυνοβόλο πνευμονικό οίδημα

Astral Trial: Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis (n=806, 5-year follow-up)



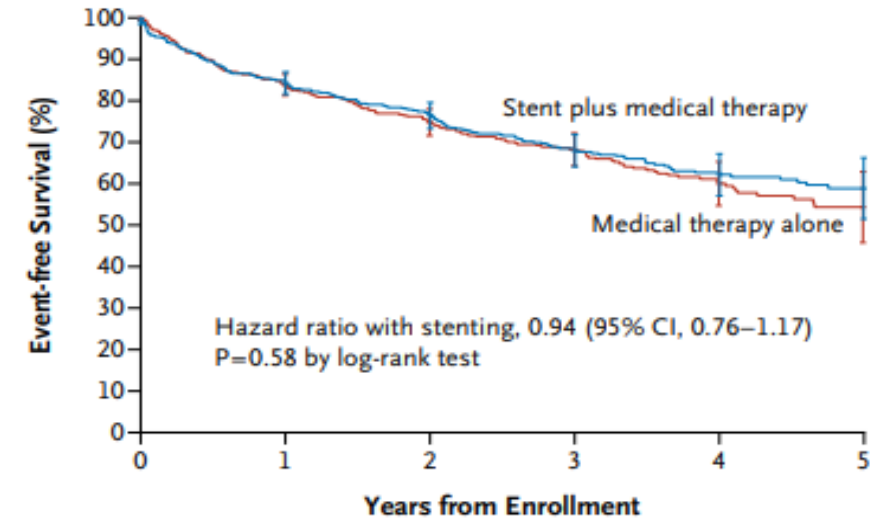
Coral Trial: Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis (n=947)

METHODS

We randomly assigned 947 participants who had atherosclerotic renal-artery stenosis and either systolic hypertension while taking two or more antihypertensive drugs or chronic kidney disease to medical therapy plus renal-artery stenting or medical therapy alone. Participants were followed for the occurrence of adverse cardiovascular and renal events (a composite end point of death from cardiovascular or renal causes, myocardial infarction, stroke, hospitalization for congestive heart failure, progressive renal insufficiency, or the need for renal-replacement therapy).

RESULTS

Over a median follow-up period of 43 months (interquartile range, 31 to 55), the rate of the primary composite end point did not differ significantly between participants who underwent stenting in addition to receiving medical therapy and those who received medical therapy alone (35.1% and 35.8%, respectively; hazard ratio with stenting, 0.94; 95% confidence interval [CI], 0.76 to 1.17; $P=0.58$). There were also no significant differences between the treatment groups in the rates of the individual components of the primary end point or in all-cause mortality. During follow-up, there was a consistent modest difference in systolic blood pressure favoring the stent group (-2.3 mm Hg; 95% CI, -4.4 to -0.2 ; $P=0.03$).



No. at Risk

Medical therapy alone	472	371	314	214	115	40
Stent plus medical therapy	459	362	318	224	131	59

Θεραπεία νεφραγγειακής υπέρτασης

- Η επεμβατική αντιμετώπιση της **αθηροσκληρυντικής στένωσης** των νεφρικών αρτηριών δεν πρέπει να γίνεται εάν η **νεφρική λειτουργία είναι σταθερή** σε διάρκεια 6-12 μηνών παρακολούθησης και εάν η **ΑΠ ελέγχεται φαρμακευτικά**.
- Η αγωγή μπορεί να περιλαμβάνει **αΜΕΑ/ΑΥΑ**, οι οποίοι αντενδείκνυνται σε αμφοτερόπλευρη στένωση ή ετερόπλευρη σε μονήρη νεφρό.
- **Απαιτείται προσοχή με τη χρήση όλων των αντιυπερτασικών φαρμάκων**, ιδίως επί μεγάλου βαθμού στενώσεων, για να μην επηρεασθεί σημαντικά η πίεση διήθησης και κατά συνέπεια η νεφρική λειτουργία.
- Η **χειρουργική αντιμετώπιση** συνιστάται σε:
 - συνυπάρχουσα νόσο στις αορτολαγόνιες αρτηρίες
 - πολύ σοβαρές στομιακές στενώσεις
 - πλήρη απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας
 - αποτυχία αγγειοπλαστικής

Ενδείξεις επεμβατικής αντιμετώπισης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες

Περιπτώσεις υπέρτασης με ή χωρίς επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με ινομύδη δυσπλασία, έχουν ένδειξη για αγγειοπλαστική με μπαλόνι και χρήση stent σε bailout καταστάσεις (IIa, B)

Περιπτώσεις νεφρικής στένωσης με συνοδό ανεξήγητα επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξέος πνευμονικού οιδήματος ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας έχουν ένδειξη για αγγειοπλαστική με μπαλόνι με ή χωρίς τοποθέτηση stent (IIb, C)

Aboyans V, et al. Eur Heart J 2018;39:763-816.

Ενδείξεις επεμβατικής αντιμετώπισης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας σύμφωνα με τις αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες

Αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών ή αιμοδυναμικά σημαντική στένωση στον μοναδικό βιώσιμο νεφρό (IIb, C)

Ανθεκτική υπέρταση, κακοήθης υπέρταση, υπέρταση με συνοδό ρικνό νεφρό ανεξήγητης αιτιολογίας, υπέρταση που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή (IIa, B)

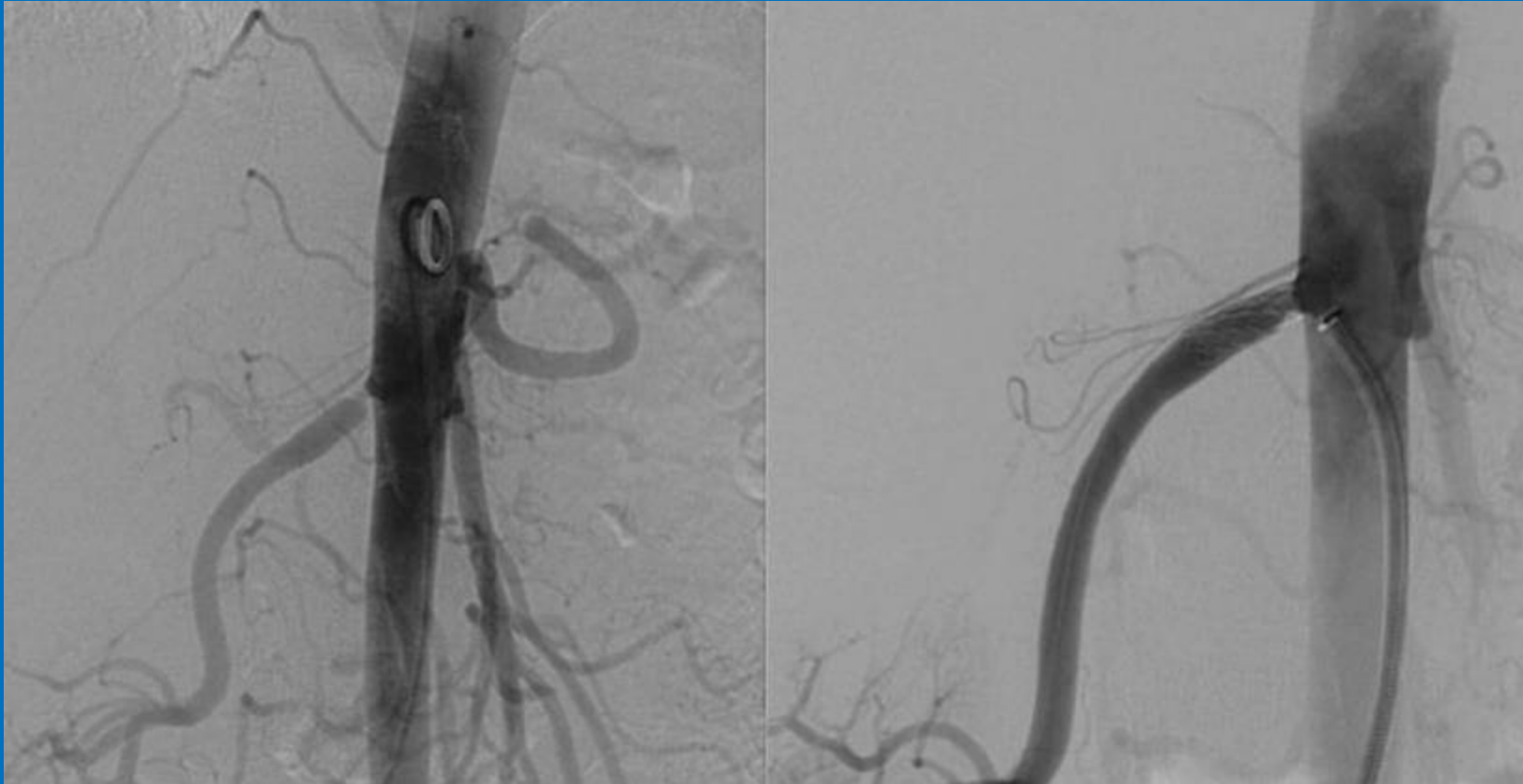
Εξελισσόμενη χρόνια νεφρική νόσος με ετερόπλευρη νεφρική στένωση ή νεφρική στένωση σε έναν λειτουργικό νεφρό (IIa, B)

Περιπτώσεις νεφρικής στένωσης με συνοδό ανεξήγητα επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξέος πνευμονικού οιδήματος ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (I, B)

Περιπτώσεις νεφρικής στένωσης με συνοδό ασταθή στηθάγχη (IIa, B)

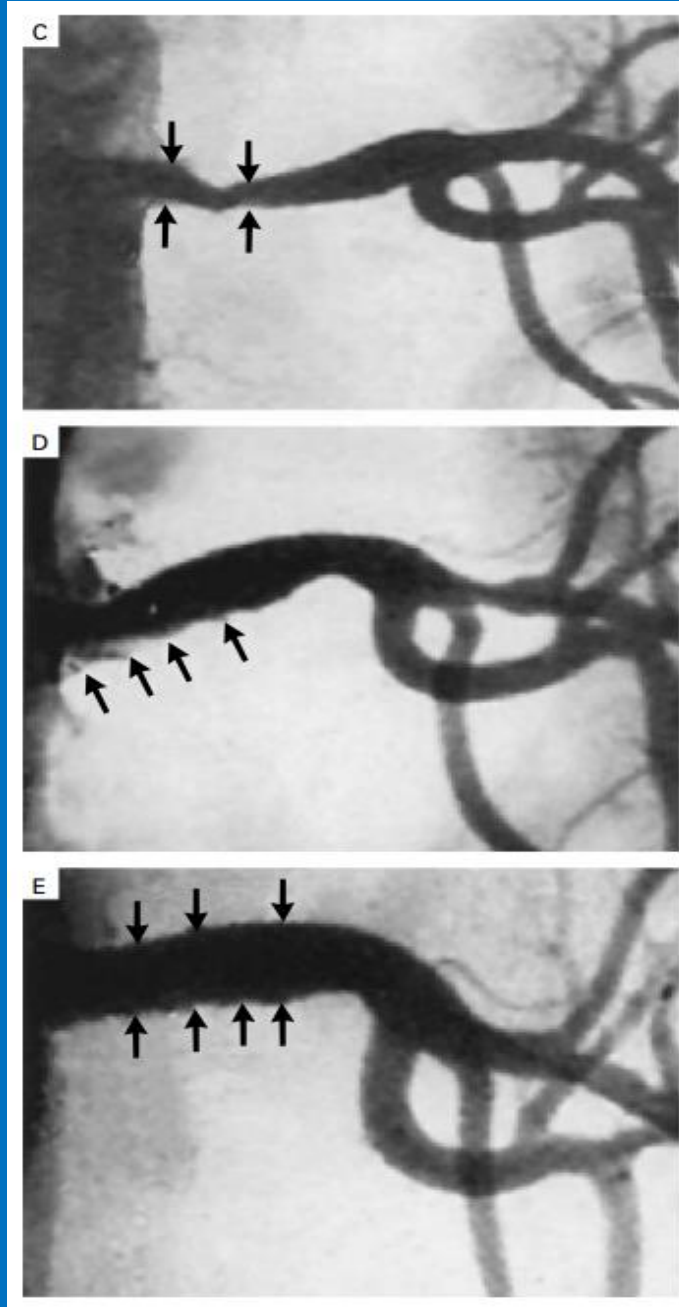
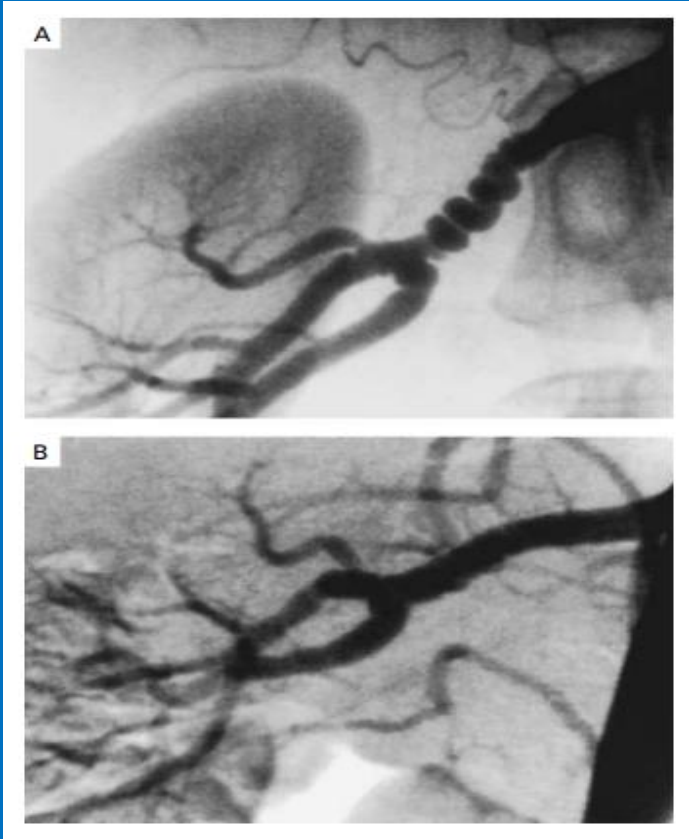
Anderson JL, et al. Circulation 2013;127:1425-43.

Στένωση νεφρικής αρτηρίας



Απεικόνιση δεξιάς νεφρικής αρτηρίας πριν και μετά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής και τοποθέτησης stent

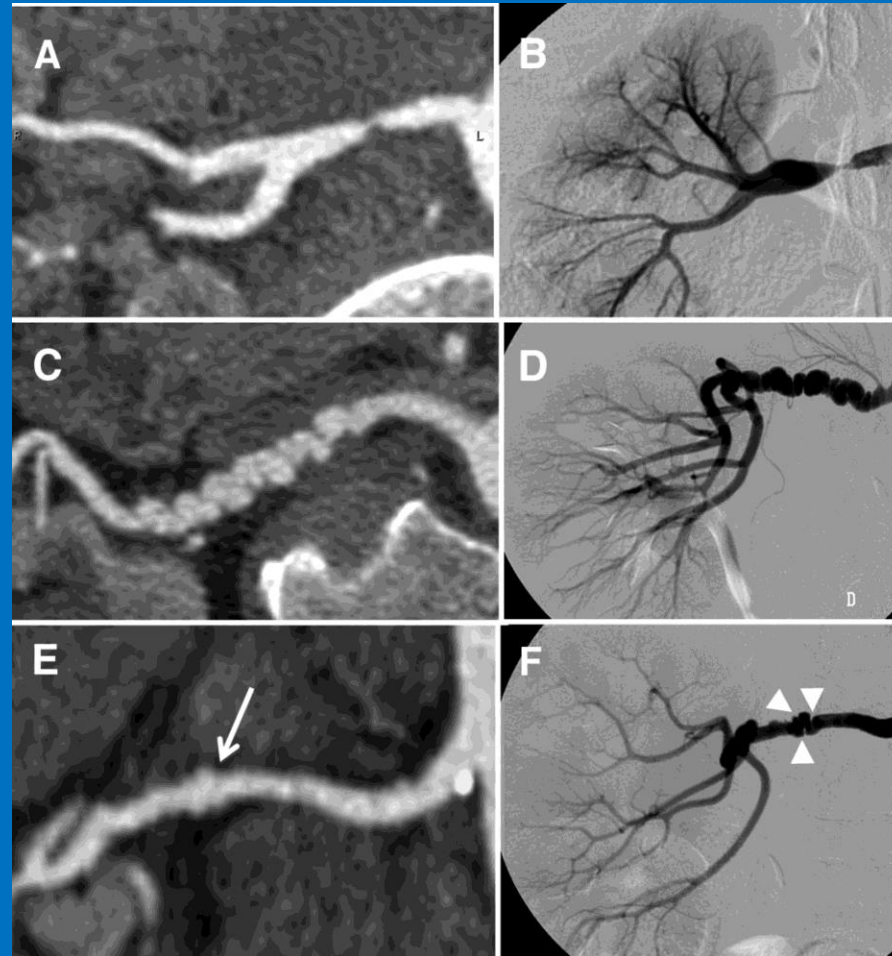
Fibromuscular
dysplasia



Atherosclerotic
renal-artery
stenosis

Safian RD and Textor SC. N Engl J
Med 2001;344:431-42.

Ινοµώδης δυσπλασία



Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης

- Νεφροπαρεγχυματική νόσος
- Νεφραγγειακή υπέρταση
- Επινεφριδιακά αίτια υπέρτασης
- Στένωση ισθμού αορτής
- Χρήση φαρμάκων που προκαλούν υπέρταση
- Άλλες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης

Επινεφριδιακά αίτια υπέρτασης

- Τα αίτια αυτά περιλαμβάνουν την **περίσσεια αλδοστερόνης, κατεχολαμινών ή κορτιζόλης** και η διάγνωσή τους κατευθύνεται από τη συνοδό ανεύρεση αδενώματος ή υπερπλασίας των επινεφριδίων.
- Αρκετά συχνά προκύπτει θέμα ασφαλούς αποκλεισμού αυτών των παθήσεων μετά από **τυχαία ανεύρεση μη λειτουργικών αδενωμάτων των επινεφριδίων** (1-2% του γενικού πληθυσμού) σε CT κοιλίας που πραγματοποιούνται για διάφορους λόγους (**incidentalomas**).
- Διάκριση αυτών των τυχαιωμάτων από τα λειτουργικά αδενώματα μπορεί να επιτευχθεί μέσω **MRI** (απουσία λίπους στα τυχαιώματα), ενώ η πρόσληψη του **ραδιοϊσοτόπου χοληστερόλης NP-59** απομακρύνει από την περίπτωση κακοήθειας.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

- Ομάδα διαταραχών στις οποίες η παραγωγή αλδοστερόνης είναι απρόσφορα αυξημένη, σχετικά αυτόνομη και μη επιδεκτική καταστολής.
- Εμφανίζεται σε ποσοστό **5-15%** των υπερτασικών ασθενών και **έως το 20%** σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.
- Ενδεχομένως ο επιπολασμός του να φτάνει μέχρι και **15-20% σε ειδικές κατηγορίες ασθενών**, όπως οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τα άτομα με ανθεκτική υπέρταση και τα άτομα με υπνική άπνοια.

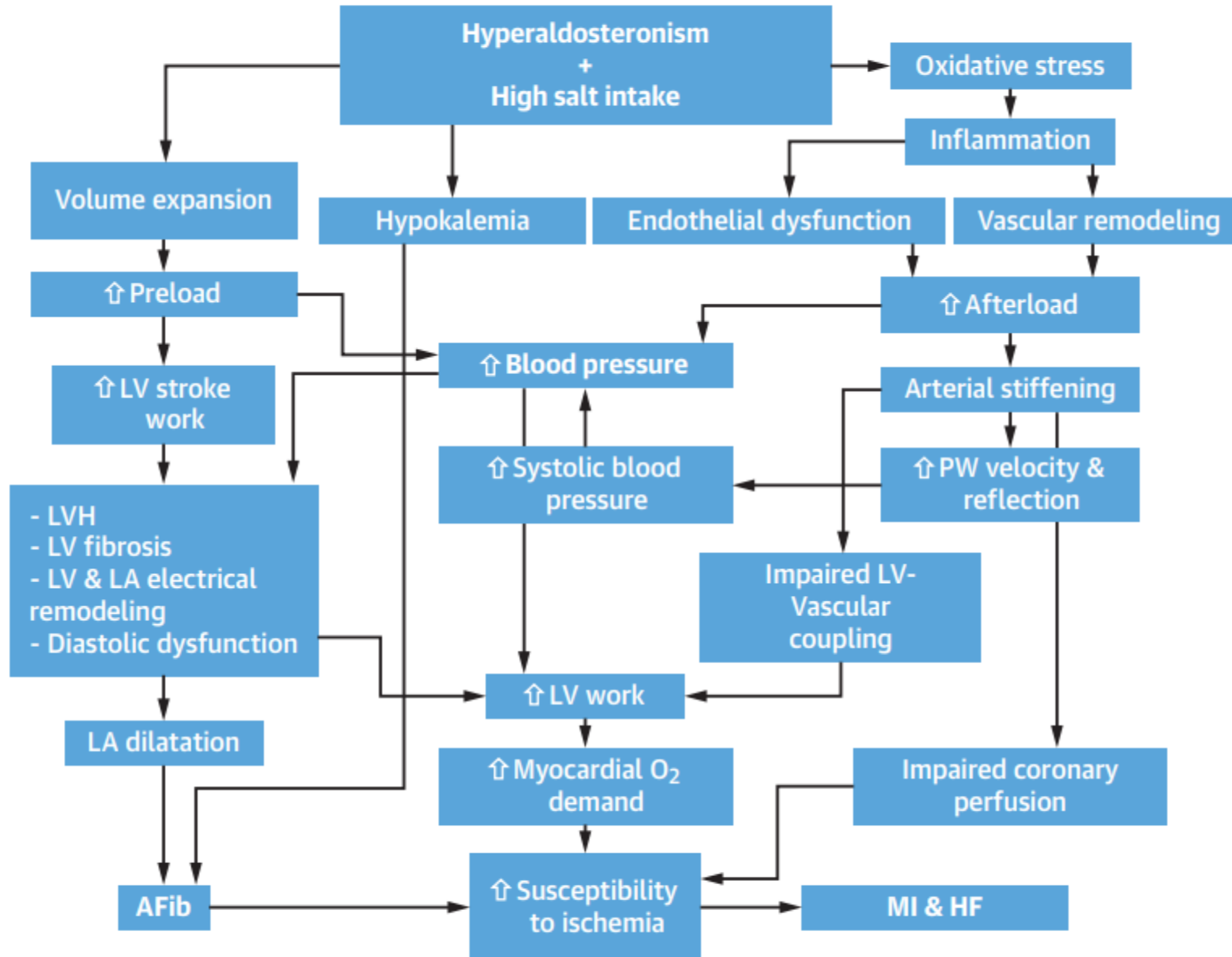
Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

- Αμφοτερόπλευρη υπερπλασία επινεφριδίων → 60%
- Αλδοστερονοπαράγωγο αδένωμα → 35%
- Ετερόπλευρη υπερπλασία επινεφριδίων → 2%
- Νεοπλάσματα του φλοιού των επινεφριδίων → <1%

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

- Η υπερέκκριση αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων οδηγεί σε **αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου από τον άπω νεφρώνα** με αποτέλεσμα να προκαλεί ΑΥ μέσω της καταστολής του ΣΡΑΑ.
- Η απώλεια K^+ και H^+ στα ούρα σε ανταλλαγή με το Na^+ οδηγεί σε **υποκαλιαιμία** και **μεταβολική αλκάλωση**.
- **Υποκαλιαιμία** παρουσιάζει **1 στους 5 ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό** και λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς με αλδοστερόνωμα (αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη).
- Η περίσσεια αλδοστερόνης ασκεί **άμεση βλαπτική δράση στο μυοκάρδιο, στα αγγεία και στους νεφρούς**, οδηγώντας σε φλεγμονή και ίνωση, ενώ έχει και δυσμενείς μεταβολικές επιπτώσεις με μηχανισμούς ανεξάρτητους από την ΑΠ.
- Κατά συνέπεια, **η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επιπλοκών είναι υψηλότερη** στους ασθενείς με υπεραλδοστερονισμό συγκριτικά με τους ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ ανεξαρτήτως τιμών ΑΠ.
- Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό έχουν **αυξημένη επίπτωση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας**, που βελτιώνεται με την θεραπεία του υπεραλδοστερονισμού.

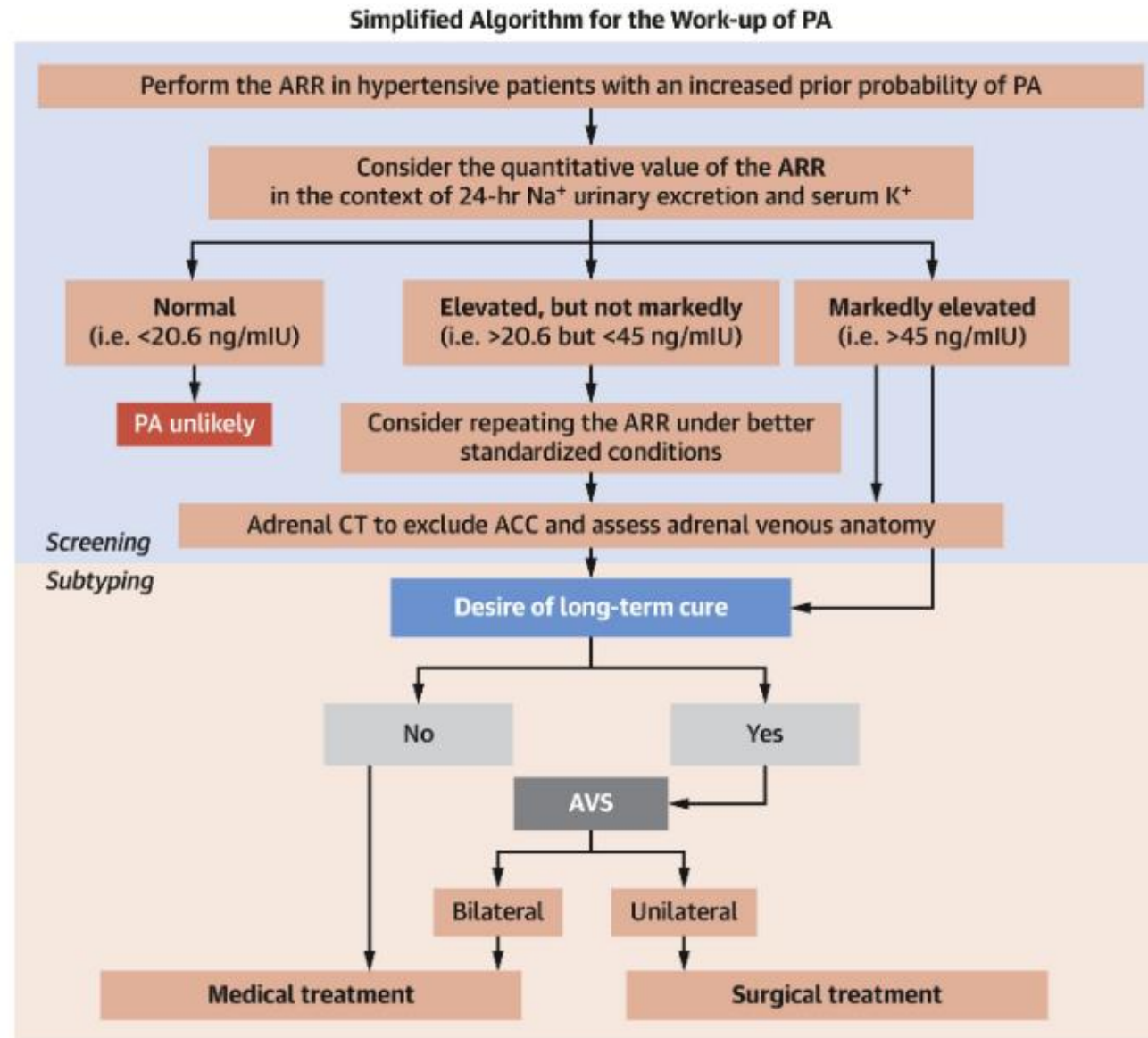
FIGURE 1 Sequence of Events Leading to Increased Risk of Afib, MI, and HF in PA



Κατηγορίες ασθενών στις οποίες συνιστάται έλεγχος για πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό

1. Ασθενείς με εμμένουσα υψηλή ΑΠ (≥ 150 mmHg ή/και > 100 mmHg)
2. Ανθεκτική ΑΥ που δεν ρυθμίζεται παρά τη λήψη 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού (ΑΠ $> 140/90$ mmHg)
3. ΑΥ ρυθμιζόμενη με τουλάχιστον 4 αντιυπερτασικά φάρμακα (ΑΠ $< 140/90$ mmHg)
4. Συνδυασμός ΑΥ με αυτόματη ή προκαλούμενη από διουρητικά υποκαλιαιμία
5. ΑΥ και παρουσία τυχαιώματος επινεφριδίων
6. Συνδυασμός ΑΥ και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας
7. ΑΥ και οικογενειακό ιστορικό ΑΥ πρώιμης έναρξης ή ΑΕΕ σε ηλικία < 40 ετών
8. Πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό (οικογενής υπεραλδοστερονισμός)

CENTRAL ILLUSTRATION: Primary Aldosteronism: Algorithm for Initial Work-Up



Δοκιμασίες επιβεβαίωσης πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού

- **Δοκιμασία φόρτισης με φυσιολογικό ορό:** 2L NaCl 0.9%: 500 mL/1h
Διάγνωση πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού → ALD >50 pg/dL μετά από 4h
- **Δοκιμασία καταστολής με φθοριοκορτιζόνη:** 0,1 mg x 4 για 4 ημέρες
Διάγνωση πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού → ALD >5 ng/dL μετά από 4 ημέρες
- **Δοκιμασία καταστολής με καπτοπρίλη:** 25-50 mg, εφόσον βρίσκεται καθιστός για 1h
Διάγνωση πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού → ARR >30 ng/dL μετά από 2h
- **Δοκιμασία φόρτισης με από του στόματος νάτριο:** 300 mmol NaCl/24h για 3 ημέρες
Διάγνωση πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού → [Na] ούρων 24ώρου >200 mEq και [ALD] ούρων 24ώρου >12 μg την 3^η ημέρα

Αδένωμα επινεφριδίων



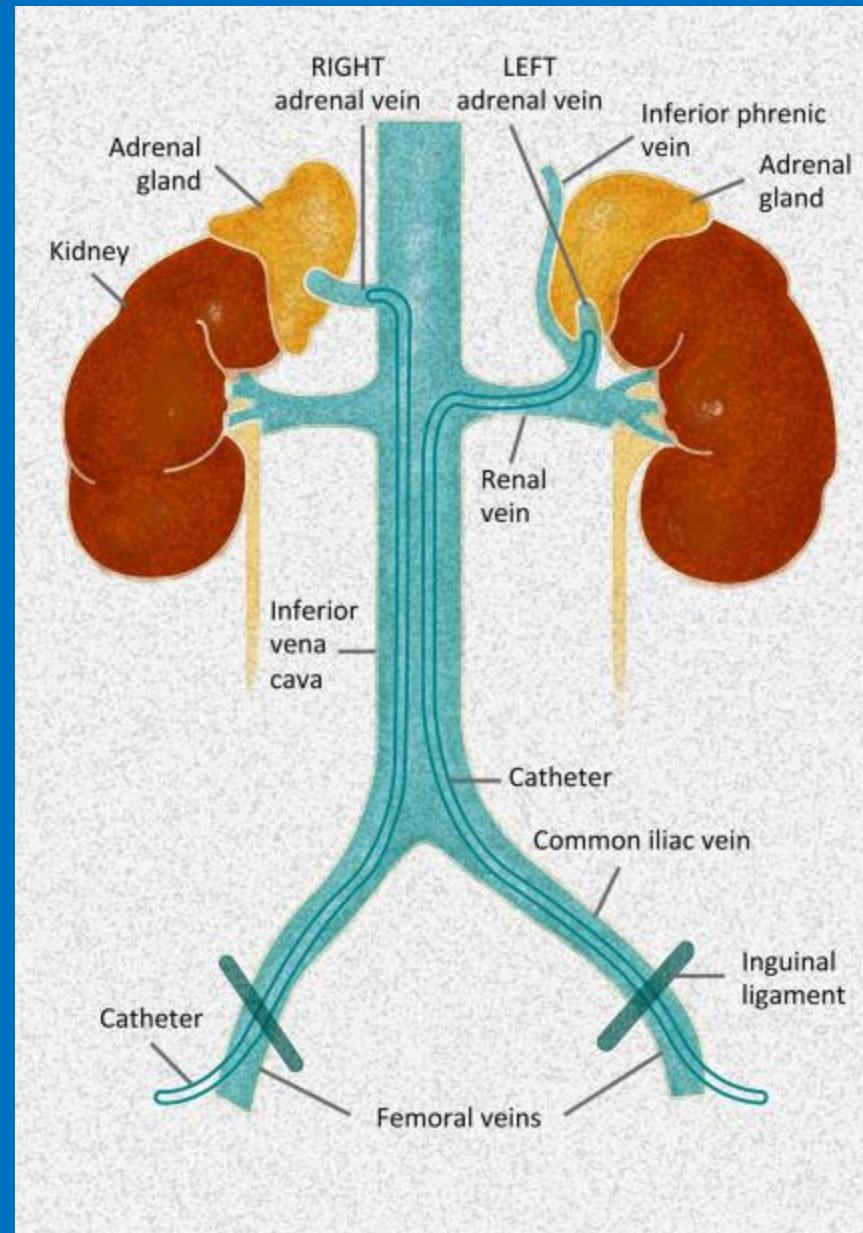
Λήψη χωρίς iv χορήγηση
σκιαγραφικού



60 sec μετά από την iv χορήγηση
του σκιαγραφικού



15 min μετά από την iv χορήγηση
του σκιαγραφικού (φάση washout)



Williams TA and Reincke M. Eur J Endocrinol 2018;179:R19-R29.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

- Ο προσδιορισμός του λόγου αλδοστερόνης/ρενίνης (ARR) πρέπει να γίνεται με **φυσιολογικά επίπεδα καλίου**, διότι η υποκαλιαιμία καταστέλλει την έκκριση αλδοστερόνης.
- Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να παρατηρηθούν κατά την **ωχρινική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου** και σε **γυναίκες υπό αντισυλληπτικά δισκία**, στις περιπτώσεις που για την μέτρηση του ARR χρησιμοποιείται η συγκέντρωση ρενίνης και όχι η δραστικότητα ρενίνης πλάσματος.
- Η **χρόνια νεφρική νόσος** και η **προχωρημένη ηλικία** μπορεί να σχετίζονται με ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω ελαττωμένης παραγωγής ρενίνης.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Φάρμακα που προκαλούν **ελάττωση** του ARR:

- Διουρητικά (συμπεριλαμβανομένης της σπειρονολακτόνης)
- Διυδροπυριδίνες
- Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου/ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτασίνης

Φάρμακα που προκαλούν **αύξηση** του ARR:

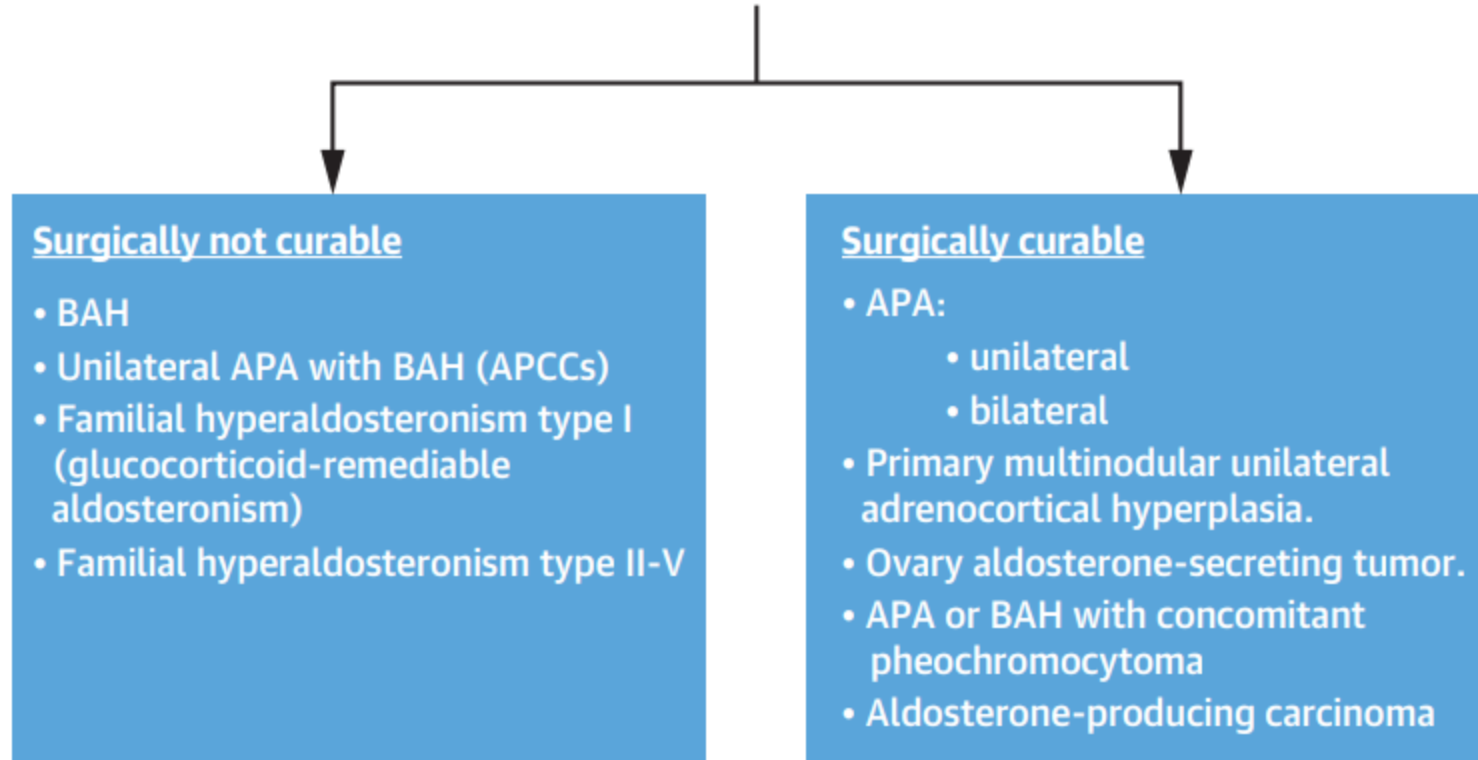
- β-αδρενεργικοί αποκλειστές
- α-μεθυλντόπα
- Κλονιδίνη
- ΜΣΑΦ

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

- Για τον αξιόπιστο προσδιορισμό του ARR συνιστάται διακοπή επί 4 εβδομάδες των διουρητικών και τουλάχιστον 2 εβδομάδων των υπολοίπων φαρμάκων.
- Κατά τη διακοπή συνιστάται αντικατάσταση με φάρμακα που δεν επιδρούν στις μετρήσεις, όπως η βεραπαμίλη βραδείας αποδέσμευσης και οι α-αδρενεργικοί αναστολείς (π.χ. δοξαζοσίνη).
- Σε περιπτώσεις όπου η διακοπή των παρεμβαλλόμενων φαρμάκων δεν είναι εφικτή, ο κλινικός ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψιν του τις επιδράσεις τους κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

FIGURE 2 The Main Subtypes of Primary Aldosteronism Are Classified Into Surgically Curable and Nonsurgically Curable

Forms of primary aldosteronism



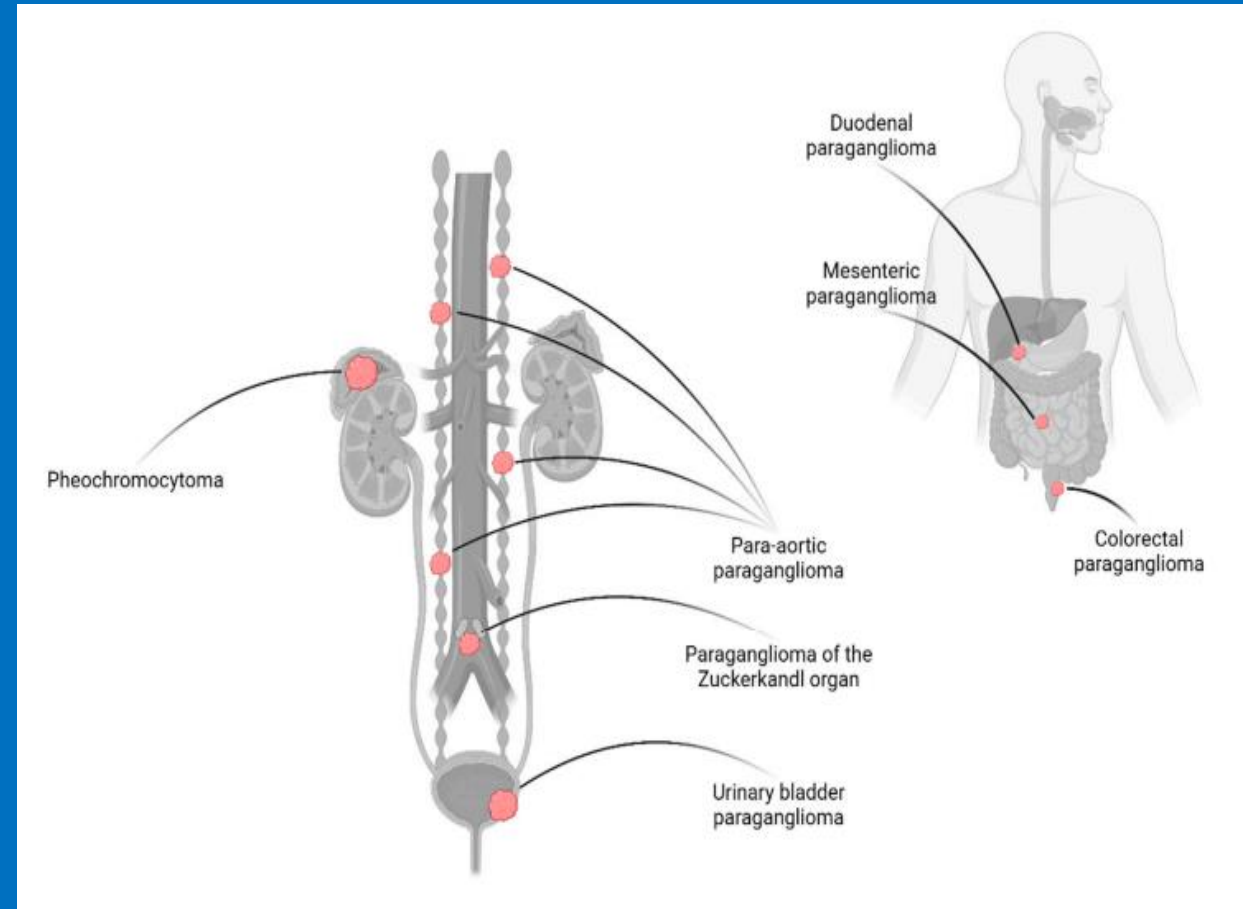
APA = aldosterone-producing adenoma; APCCs = aldosterone-producing cell clusters; BAH = bilateral adrenal hyperplasia.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

- Η **καρδιαγγειακή νοσηρότητα** βελτιώνεται σημαντικά μετά τη θεραπεία του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού, γεγονός που καταδεικνύει τη σημασία της πρώιμης διάγνωσης και αντιμετώπισης.
- Η **λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή** στους ασθενείς με αδένωμα ή υπερπλασία του ενός επινεφριδίου οδηγεί σε **ίαση της ΑΥ σε ποσοστό 50-60%** και σε σημαντική βελτίωσή της στους υπόλοιπους ασθενείς.
- Σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή ή επιθυμητή η χειρουργική θεραπεία συνιστάται φαρμακευτική αγωγή με **ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών**, όπως η σπειρονολακτόνη και η επλερενόνη.

Φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα (φαιοπαραγαγγλιώματα)

- Σπάνιοι **νευροενδοκρινικοί όγκοι από χρωμαφινικά κύτταρα**, που αναπτύσσονται στο **μυελό των επινεφριδίων (80-85%)** ή **εξωεπινεφριδικά (15-20%)** και συχνά εκκρίνουν κατεχολαμίνες.
- Όταν προέρχονται από το μυελό των επινεφριδίων ονομάζονται **φαιοχρωμοκυτώματα**, ενώ όταν αναπτύσσονται εξωεπινεφριδικά (παρασπονδυλικά γάγγλια της συμπαθητικής αλύσου, θώρακα, γαστρεντερικό ή τοίχωμα ουροδόχου κύστης), ονομάζονται **παραγαγγλιώματα**.
- Η επίπτωσή τους στο γενικό πληθυσμό είναι πολύ χαμηλή (1,5-1,6/1000 άτομα), ενώ **σε υπερτασικούς ασθενείς είναι 20 φορές υψηλότερη (20-60/10.000 ασθενείς)**.



Calissendorff J, et al. *Cancers (Basel)* 2022;14:917.

Φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα (φαιοπαραγαγγλιώματα)

- Το φαιοχρωμοκύττωμα σε ποσοστό **50-70%** εντοπίζεται στο ένα (και συχνότερα στο δεξιό) επινεφρίδιο και σε ποσοστό **5-25%** και στα δύο επινεφρίδια.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, τα παραγαγγλιώματα είναι **πολλαπλά ή οικογενή**.
- Η **πιθανότητα κακοήθους φαιοχρωμοκυτώματος** ανέρχεται στο **10%** του συνόλου των περιπτώσεων και είναι μεγαλύτερη (**περίπου 40%**) όταν η εντόπιση του νεοπλασματος είναι **εξωεπινεφριδιακή**.
- Φαιοχρωμοκυτώματα μπορεί να εμφανίζονται ως **μέρος ορισμένων οικογενών συνδρόμων**, όπως τα MEN 2A και 2B, η νόσος von Hippel-Lindau και η νευροϊνωμάτωση.

Φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα (φαιοπαραγαγγλιώματα)

Τα φαιοπαραγαγγλιώματα διακρίνονται σε **2 βιοχημικούς φαινοτύπους**:

A) τον **αδρενεργικό**, που αφορά όγκους που βρίσκονται στο μυελό των επινεφριδίων και συνήθως εκκρίνουν επινεφρίνη, μετανεφρίνη και ποικίλα ποσά νορεπινεφρίνης

B) τον **νοραδρενεργικό**, που αφορά όγκους που εντοπίζονται είτε στο μυελό των επινεφριδίων είτε εξωεπινεφριδικά και εκκρίνουν κυρίως ή αποκλειστικά νορεπινεφρίνη και τον μεταβολίτη της νορμετανεφρίνη.

Φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα (φαιοπαραγαγγλιώματα)

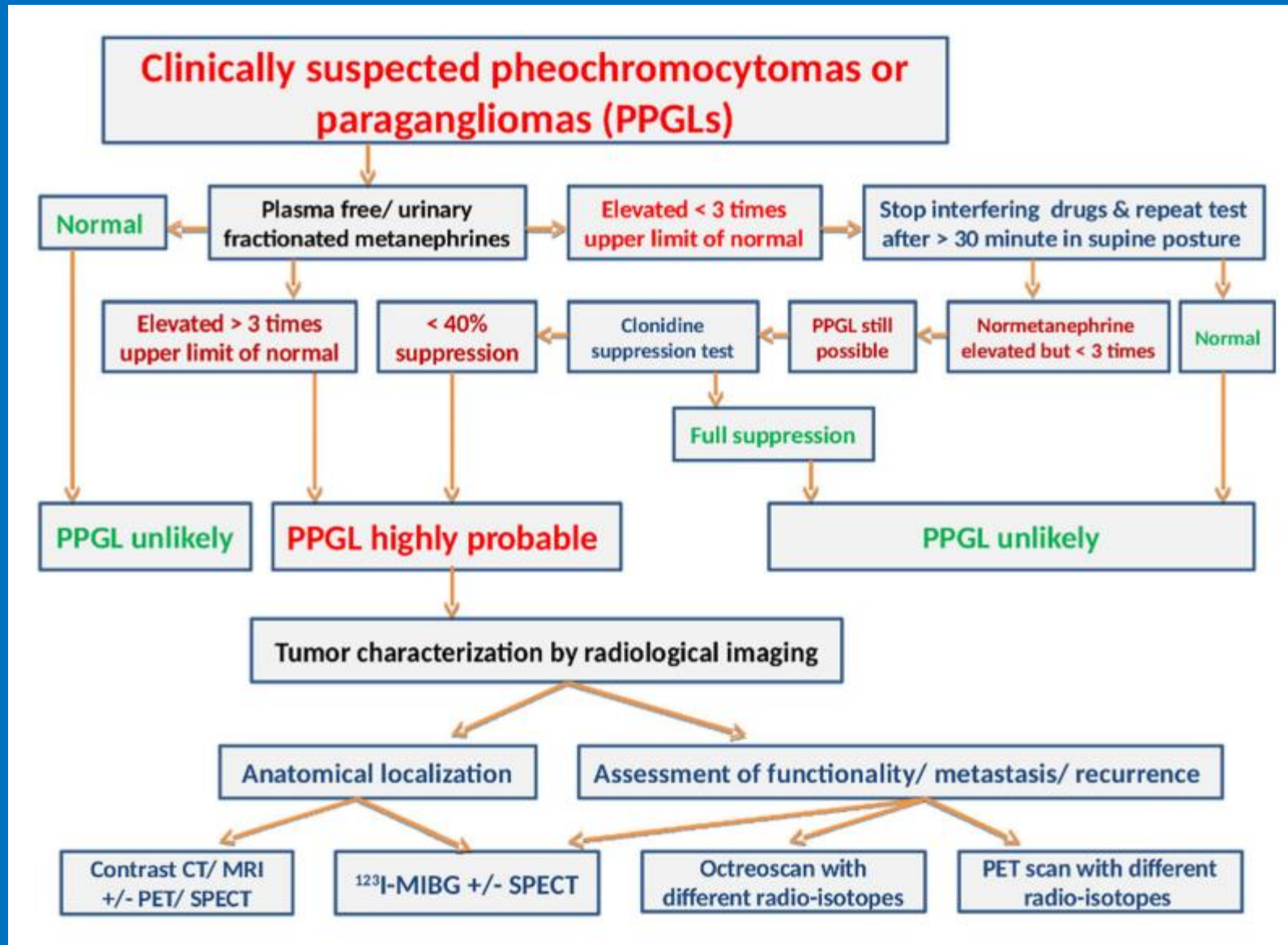
- Η τυπική κλινική εικόνα του φαιοχρωμοκυτώματος χαρακτηρίζεται από **παροξυσμική υπέρταση (35%)** που μπορεί να συνοδεύεται από **κεφαλαλγία, εφίδρωση ή αίσθημα παλμών**.
- Η **αιφνίδια υπεραιμία προσώπου (flushing)** δεν είναι τόσο συχνή, όσο γενικά πιστεύεται. Αντιθέτως, αρκετά συχνή (περίπου 40%) κατά την κρίση του φαιοχρωμοκυτώματος είναι η **ωχρότητα**.
- Εξ ίσου συχνά συμπτώματα είναι το **άγχος** και η **νευρικότητα (35-40%)**, καθώς και η **ναυτία** και ο **έμετος (10-50%)**.
- Η συχνότητα των κρίσεων κυμαίνεται από πολλές κρίσεις την ίδια μέρα μέχρι μια κρίση κάθε λίγους μήνες, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν **τουλάχιστον μία κρίση την εβδομάδα**.
- Οι παροξυσμοί συνήθως διαρκούν λίγα λεπτά με πλήρη υποχώρησή τους στα μεσοδιαστήματα και **εκλύονται είτε αυτόματα είτε μετά από ερεθίσματα** όπως ούρηση, γενική αναισθησία ή λήψη φαρμάκων.

Φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα (φαιοπαραγαγγλιώματα)

- Φάρμακα που δρουν ως **εκλυτικοί παράγοντες κατεχολαμινεργικής κρίσης** είναι οι β-αποκλειστές, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τα γλυκοκορτικοειδή.
- Οι υπερτασικές αιχμές και η υποκείμενη υπερέκκριση κατεχολαμινών ενέχονται στην **αυξημένη επίπτωση οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων**, όπως OEM και ΑΕΕ.
- Οι ασθενείς με αδρενεργικά φαιοπαραγαγγλιώματα έχουν **10πλάσια επίπτωση** καρδιαγγειακών συμβαμάτων πριν τη διάγνωση.
- Ωστόσο, **η θνητότητα οφείλεται στη μεταστατική νόσο**, με 5ετή επιβίωση 40-95%.
- Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις, η υπέρταση που προκαλεί το φαιοχρωμοκύττωμα είναι **σταθερή και όχι παροξυσμική**.
- Σε ποσοστό **50-70%** το φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να εκδηλώνεται με **ορθοστατική υπόταση**.
- Ποσοστό **5-15%** των ασθενών είναι **νορμοτασικοί**.

Ενδείξεις ελέγχου φαιοπαραγαγγλιώματος

1. Χαρακτηριστικά που εγείρουν υπόνοια δευτεροπαθούς υπέρτασης ή/και παροξυστικά σημεία ή συμπτώματα
2. Παράδοξες μεταβολές της ΑΠ ως απάντηση σε φάρμακα, χειρουργική επέμβαση ή αναισθησία
3. Παρουσία τυχειώματος επινεφριδίων
4. Συγγενείς ασθενών με φαιοπαραγαγγλιώματα
5. Παρουσία μεταλλάξεων που έχουν γνωστή συσχέτιση με φαιοπαραγαγγλιώματα



Επιλογή σπινθηρογραφήματος PET με βάση τη μετάλλαξη ή την εντόπιση του όγκου

Λειτουργική απεικόνιση	Μεταλλάξεις – εντόπιση όγκου
⁶⁸ Gallium-DOTATATE PET	SDH, όγκοι κεφαλής/τραχήλου
¹⁸ F-FDOPA PET	VHL, οδοί σηματοδότησης κινασών (RET, MEN2, NF1)
¹⁸ FDG PET	Μεταστατικά φαιοπαραγαγγλιώματα

Pheochromocytoma originating from the left adrenal gland



Calissendorff J, et al. *Cancers (Basel)* 2022;14(4):917.

Φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα (φαιοπαραγαγγλιώματα)

- Η μέτρηση μετانهφρινών πλάσματος ή ούρων έχει **υψηλή ευαισθησία** (φυσιολογικά επίπεδα σε συμπτωματικό ασθενή αποκλείουν τη διάγνωση) αλλά **χαμηλή ειδικότητα** (επίπεδα <2πλάσιο ΑΦΤ δεν αρκούν για τη διάγνωση).
- Το **25%** των ασθενών έχουν **ηπίως αυξημένα επίπεδα μετانهφρινών**.
- **Πιθανά αίτια διέγερσης του συμπαθητικού:**
 - ασθενείς σε ΜΕΘ
 - καρδιακή ανεπάρκεια
 - νεφρική ανεπάρκεια
 - υπογλυκαιμικά επεισόδια
 - ακατάλληλες συνθήκες αιμοληψίας

Θεραπεία φαιοπαραγαγγλιωμάτων

- **Χειρουργική εξαίρεση:** προεγχειρητική προετοιμασία αρχικά με α-αποκλειστή (δοξαζοσίνη με μέγιστη επιτρεπτή δόση τα 30 mg) και επί παρουσίας ταχυκαρδίας χορήγηση β-αποκλειστή.
- **Συστηματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο-MIBG** μπορεί να επιλεγεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με βραδέως εξελισσόμενες μεταστατικές εστίες που προσλαμβάνουν στο σπινθηρογράφημα με I-MIBG.
- **Χημειοθεραπεία** με συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης – βινκριστίνης – δακαρβαζίνη χορηγείται σε μεταστατικά φαιοπαραγαγγλιώματα.
- Άλλες θεραπείες που έχουν μελετηθεί σε μικρές σειρές ασθενών είναι η μονοθεραπεία με τεμοζολομίδη και η θεραπεία με αναστολείς τυροσινικής κινάσης (σουνιτινίμπη και παζοπανίμπη).

Σύνδρομο Cushing

- Σπάνια νόσος (ετήσια επίπτωση $<1/1.000.000$ άτομα) που οφείλεται σε **αυτόνομη υπερκορτιζολαιμία**.
- **Αίτια:**
 - αυτόνομη έκκριση ACTH από υποφυσιακό όγκο (νόσος Cushing).
 - έκτοπη έκκριση ACTH από κάποιο νεόπλασμα (μικροκυτταρικό καρκίνωμα ή καρκινοειδή νεοπλασμάτα)
 - αυτόνομη έκκριση κορτιζόλης από όγκο (αδένωμα ή καρκίνωμα φλοιού επινεφριδίων)
- Η νόσος Cushing είναι **5 φορές συχνότερη στις γυναίκες** συγκριτικά με τους άνδρες και διαγιγνώσκεται συνήθως μεταξύ 2^{ης} και 5^{ης} δεκαετίας της ζωής.

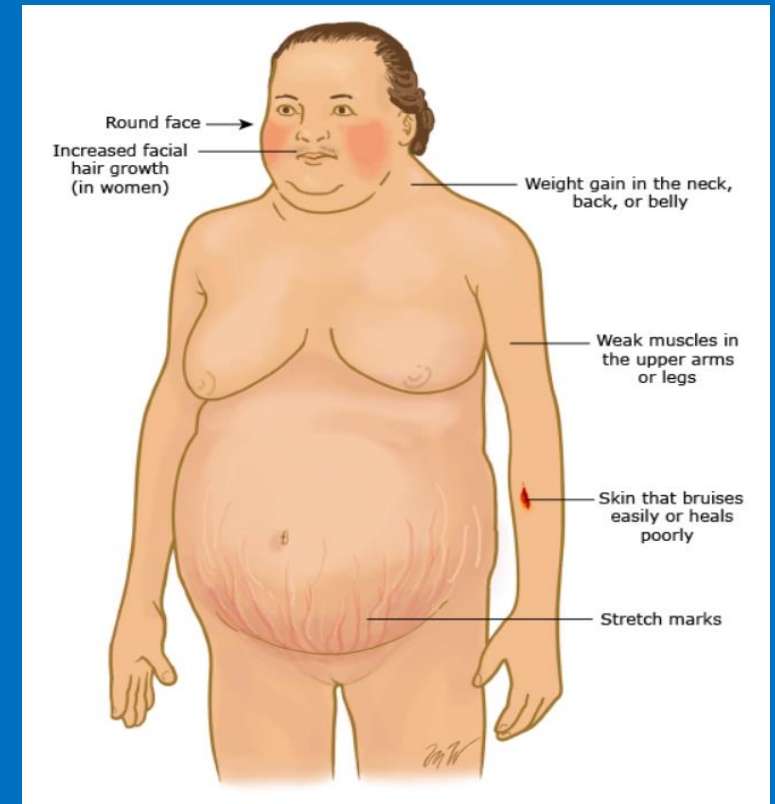
Σύνδρομο Cushing

- **Αρτηριακή υπέρταση** παρατηρείται σε ποσοστό **75-80%** των ασθενών.
- **Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί:**
 - αυξημένη ευαισθησία των αγγείων στις ενδογενείς αγγειοσυσπαστικές ουσίες (επινεφρίνη, αγγειοτασίνη II)
 - αυξημένη καρδιακή παροχή
 - ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης

Σύνδρομο Cushing

Κλινική εικόνα:

- Πληθωρικό προσώπείο
- Βουβάλειος ύβος
- Παχυσαρκία με κεντρική κατανομή λίπους
- Κεντρομελική μυική αδυναμία
- Ερυθροϊώδεις ραβδώσεις πλάτους τουλάχιστον 1 cm
- Εύκολος μωλωπισμός
- Λέπτυνση δέρματος
- Πτωχή επούλωση πληγών



Stretch marks caused by Cushing's syndrome



Σύνδρομο Cushing

Στην φυσική πορεία του συνδρόμου παρατηρούνται και **άλλες κλινικές εκδηλώσεις** όπως:

- Κλινικός υπερανδρογονισμός (π.χ. ακμή, υπερτρίχωση)
- Οστεοπενία – οστεοπόρωση
- Διαταραχή ανοχής γλυκόζης
- Ευκαιριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις
- Διαταραχές εμμήνου ρύσεως
- Νεφρολιθίαση

Σύνδρομο Cushing

- Διερεύνηση για σύνδρομο Cushing πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με ΑΥ και σημεία ή συμπτώματα του συνδρόμου.
- Στο **γενικό εργαστηριακό έλεγχο** μπορεί να διαπιστωθεί:
 - λευκοκυττάρωση με λεμφοπενία
 - υπερλιπιδαιμία
 - υπεργλυκαιμία
 - υποκαλιαιμία
- Τα επίπεδα αλατοκορτικοειδών είναι συνήθως εντός φυσιολογικών ορίων στο **ενδογενές σύνδρομο Cushing**, ενώ τα επίπεδα αλδοστερόνης, δεοξυκορτικοστερόνης και στεροειδών του φύλου μπορεί να είναι αυξημένα στα **φλοιοεπινεφριδιακά καρκινώματα**.

Σύνδρομο Cushing

- Ο διαγνωστικός έλεγχος αρχίζει με την **τεκμηρίωση της αυτόνομης υπερκορτιζολαιμίας**, που γίνεται με 3 τρόπους:
 - α) **ολονύκτια δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζονη** (1 mg δεξαμεθαζόνης στις 11 μμ και μέτρηση κορτιζόλης ορού στις 8 πμ το επόμενο πρωί)
 - β) **μέτρηση μεσονύκτιας κορτιζόλης σιέλου**
 - γ) **24ωρη συλλογή ούρων για μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης**
- Αν τα επίπεδα κορτιζόλης ορού ή σιέλου ή ούρων 24ώρου σε τουλάχιστον 2 από τις παραπάνω δοκιμασίες είναι παθολογικά, συνιστάται περαιτέρω έλεγχος.

Σύνδρομο Cushing

- Η **MRI υποφύσεως** αναδεικνύει την παρουσία μικροαδενωμάτων στο **70-80%** των ασθενών με αδένωμα υποφύσεως, ενώ ο **καθετηριασμός των λιθοειδών κόλπων** της υποφύσεως αποσκοπεί στην τεκμηρίωση της υποφυσιακής προέλευσης της ACTH και στην εντόπιση του ημιμορίου της υπόφυσης όπου βρίσκεται το αδένωμα.
- Ο απεικονιστικός έλεγχος με **CT θώρακος** και **MRI κοιλίας** αναδεικνύει την εστία υπερπαραγωγής στις περιπτώσεις που η υπερέκκριση ACTH προέρχεται από έκτοπη εστία.



Σύνδρομο Cushing

- Η θεραπεία είναι **χειρουργική** είτε πρόκειται για υποφυσιακή νόσο είτε για έκτοπο ή επινεφριδιακό σύνδρομο Cushing.
- Σε περιπτώσεις όπου η χειρουργική θεραπεία είναι ανέφικτη ή αναποτελεσματική συνιστάται φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπερκορτιζολαιμίας.
- Οι κυριότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες είναι:
 - οι **αναστολείς της επινεφριδικής στεροειδογένεσης** (κετοконаζόλη, μετοπιρόνη, μιτοτάνη) και
 - τα **ανάλογα σωματοστατίνης** (οκτρεοτίδη, πασιρεοτίδη) που στοχεύουν στην υπερπαραγωγή ACTH από την υπόφυση ή τον όγκο.

Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης

- Νεφροπαρεγχυματική νόσος
- Νεφραγγειακή υπέρταση
- Επινεφριδιακά αίτια υπέρτασης
- Στένωση ισθμού αορτής
- Χρήση φαρμάκων που προκαλούν υπέρταση
- Άλλες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης

Στένωση ισθμού αορτής

- Σπάνια αιτία ΑΥ σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες.
- Αποτελεί περίπου το **6% των συγγενών καρδιοπαθειών**, είναι συχνότερη στα αγόρια (2:1 με τα κορίτσια) και παρουσιάζει επίπτωση περίπου 1 στις 2500 γεννήσεις.
- **Θεωρίες γύρω από την παθογένεση της νόσου:**
 - α) **Μηχανική θεωρία:** η ΑΥ στα εγγύτερα τμήματα της στενώσεως οφείλεται στην αυξημένη αντίσταση στην κοιλιακή εξώθηση.
 - β) Η ΑΥ οφείλεται σε **επαναρρύθμιση των τασεοϋποδοχέων του αορτικού τόξου** ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής ΑΠ περιφερικά του στενωμένου τμήματος για την άρδευση των τελικών οργάνων.
 - γ) Η σχετικά ελαττωμένη ροή περιφερικότερα της στένωσης μπορεί να οδηγήσει σε υποάρδευση των νεφρών και σε **διέγερση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης**.

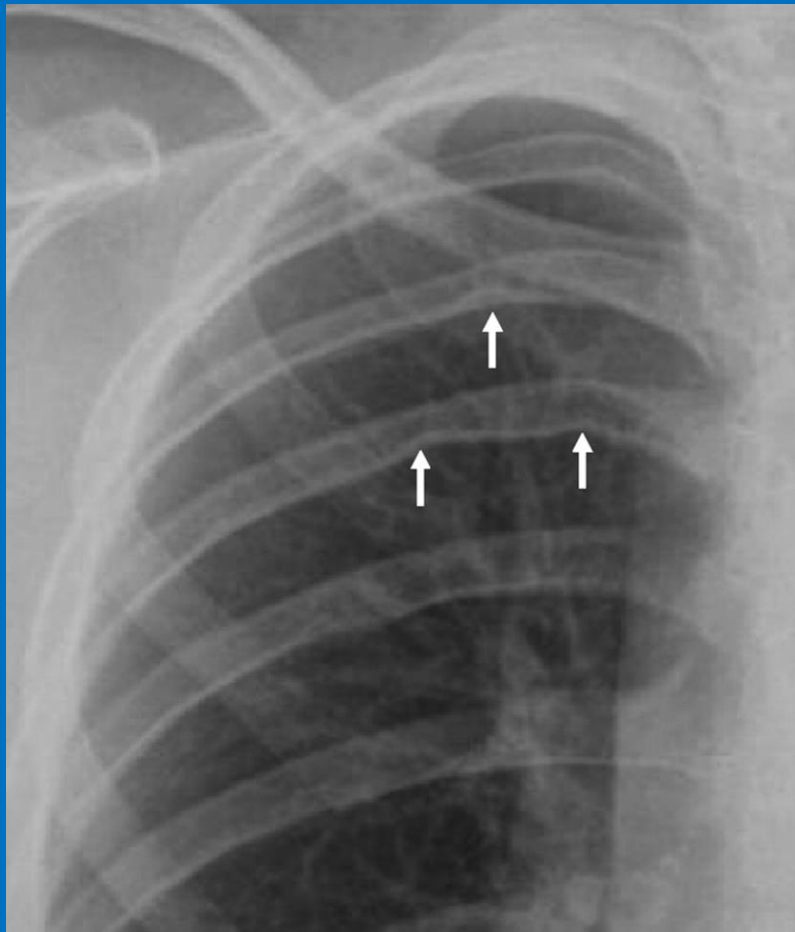
Στένωση ισθμού αορτής

- Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνεται **μεσοσυστολικό φύσημα**, το οποίο γίνεται συνεχές με την πάροδο του χρόνου, είναι ακουστό πάνω από την πρόσθια πλευρά του θώρακα, καθώς επίσης και στη ράχη.
- Παρατηρείται **διαφορά ΑΠ ($\geq 20/10$ mmHg)** μεταξύ των άνω και κάτω άκρων και/ή μεταξύ δεξιού-αριστερού βραχίονα και ο σφυγμός των μηριαίων αρτηριών απουσιάζει ή καθυστερεί σημαντικά του κερκιδικού σφυγμού.
- Στην ακτινογραφία θώρακος εμφανίζεται χαρακτηριστική **«διάβρωση» του κάτω χείλους των πλευρών**.
- Η διάγνωση τίθεται με τη **διενέργεια υπερηχογραφήματος** και επιβεβαιώνεται με **CT ή MRI αγγειογραφία**.

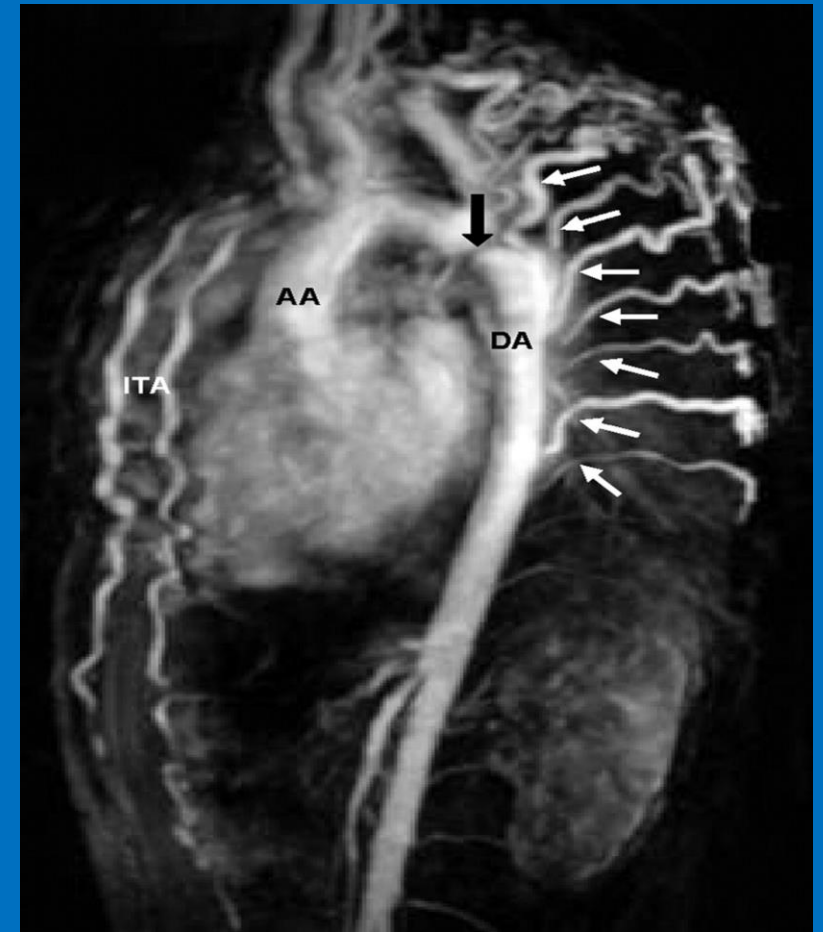
Στένωση ισθμού αορτής



Στένωση ισθμού αορτής



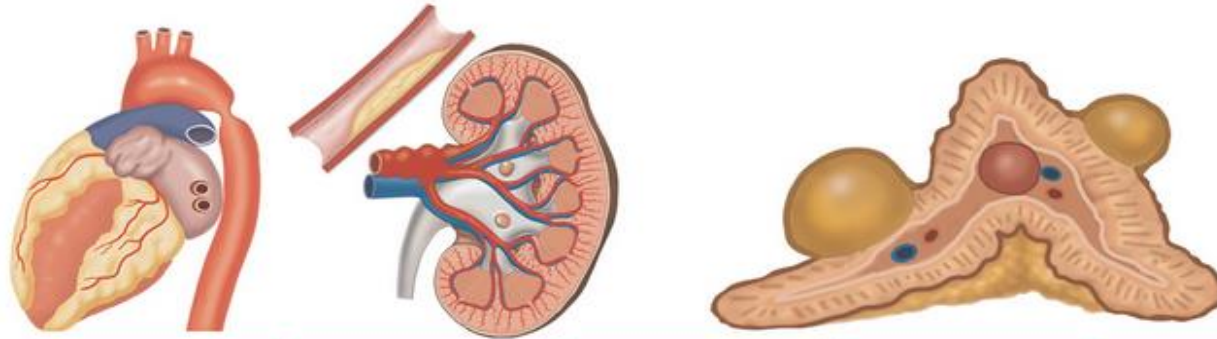
Χαρακτηριστική οδοντωτή απεικόνιση του κάτω χείλους των πλευρών, αποτέλεσμα ανάπτυξης παράπλευρης κυκλοφορίας, σε υπερβαλβιδική αορτική στένωση



Στένωση ισθμού αορτής

- Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει **αγγειοπλαστική ή χειρουργική επέμβαση**.
- Μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν επίμονη ΑΥ, η οποία δεν διορθώνεται πλήρως παρά την επαρκή διόρθωση της στένωσης.
- Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν **ενδείξεις παθολογικής δραστηριότητας των τασεοϋποδοχέων** και **αυξημένης αντιδραστικότητας των αγγείων των άνω άκρων** και απαντούν καλά στα συμβατικά αντιυπερτασικά φάρμακα.

CENTRAL ILLUSTRATION: Cardiac Phenotypes in Secondary Hypertension



	Coarctation of Aorta	Renovascular Hypertension	Primary Aldosteronism	Pheochromocytoma /Paraganglioma	Cushing Syndrome
	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculopathy • Sympathetic activity 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiotensin II • Aldosterone • Sodium/volume retention 	<ul style="list-style-type: none"> • Aldosterone • Sodium retention 	<ul style="list-style-type: none"> • Catecholamines 	<ul style="list-style-type: none"> • Cortisol
LVH	↑↑	↑ARAS ↔ FMD	↑↑	↑	↑
Diastolic Function	↓	↓ARAS ↔ FMD	↓↓	↔	↓
Systolic Function	↓ (advanced)	-	↓↓ strain	↓↓ strain	↓
In CMR	LVH, aortic dilatation	-	LVH, fibrosis, edema	fibrosis, edema	↔ fibrosis
Cardiac Events	CAD, HF	ARAS: CAD, AHF FMD: SCAD	CAD, HF, AF	TTS, hypertrophic/dilated cardiomyopathy, arrhythmias, ACS, AHF	CAD

Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης

- Νεφροπαρεγχυματική νόσος
- Νεφραγγειακή υπέρταση
- Επινεφριδιακά αίτια υπέρτασης
- Στένωση ισθμού αορτής
- Χρήση φαρμάκων που προκαλούν υπέρταση
- Άλλες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης

Φάρμακα και άλλες ουσίες που ενδέχεται να αυξάνουν την ΑΠ

Φάρμακο/ουσία	
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα	Η ινδομεθακίνη και η ναπροξένη έχουν ενοχοποιηθεί για μεγαλύτερες αυξήσεις της ΑΠ.
Αντισυλληπτικά χάπια	Ιδιαίτερα όσα περιέχουν οιστρογόνα προκαλούν ΑΥ περίπου στο 5% των γυναικών, συνήθως ήπια, αλλά μπορεί να είναι σοβαρή.
Χάπια αδυνατίσματος	Φαινυλοπροπανολαμίνη και σιμπουτραμίνη.
Ρινικά αποσυμφορητικά	Υδροχλωρική φαινυλεφρίνη και υδροχλωρική ναφαζολίνη.
Διεγερτικά φάρμακα	Αμφεταμίνη, κοκαΐνη και ecstasis. Οι ουσίες αυτές προκαλούν συνήθως οξεία υπερτασική απάντηση.
Γλυκόριζα	Η χρόνια υπερβολική χρήση γλυκόριζας μιμείται τον υπεραλδοστερονισμό με τη διέγερση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών και την αναστολή του μεταβολισμού της κορτιζόλης.
Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	Στεροειδή (π.χ. κορτικοστεροειδή και υδροκορτιζόνη), κυκλοσπορίνη Α (η τακρόλιμους έχει μικρότερη επίδραση στην ΑΠ και η ραπαμυκίνη δεν έχει σχεδόν καμία επίδραση στην ΑΠ).
Αντιαγγειογενετικές θεραπείες καρκίνου	Αντιαγγειογενετικά φάρμακα, όπως οι αναστολείς υποδοχέων αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF, π.χ. μπεβασιζουμάμπη), αναστολείς τυροσινικής κινάσης (π.χ. σουνιτινίμπη) και η σοραφενίμπη.
Άλλα φάρμακα και ουσίες που ενδέχεται να προκαλέσουν αύξηση της ΑΠ	Αναβολικά στεροειδή, ερυθροποιητίνη και φυτικά σκευάσματα (π.χ. Ephedra sinica – Ma Huang).

Κορτικοστεροειδή

- Τα **κορτικοστεροειδή** είναι δυνατόν να προκαλέσουν ΑΥ ή να αυξήσουν την ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς.
- Η από του στόματος κορτιζόλη αυξάνει την ΑΠ τάχιστα και **κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο**, ενώ τα γλυκοκορτικοειδή έχουν υπερτασιογόνες δράσεις συχνότερα στους υπερήλικες και σε άτομα με θετικό κληρονομικό ιστορικό ΑΥ.
- Η αντιμετώπιση στοχεύει στην **ελαχιστοποίηση των δόσεων των κορτικοστεροειδών** ή σε **εναλλακτική θεραπεία**, όπου αυτό είναι δυνατόν.
- Καμία ομάδα αντιυπερτασικών δεν υπερέχει των άλλων, αν και η **χρήση διουρητικών** είναι πολλές φορές αποτελεσματική.
- Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να ελέγχονται στενά τα επίπεδα καλίου του αίματος λόγω της τάσης των διουρητικών να ενισχύουν την **υποκαλιαιμία σε στεροειδοεξαρτώμενη ΑΥ**.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

- Τα ΜΣΑΦ αυξάνουν την ΑΠ κατά 4-5 mmHg, κυρίως μέσω αγγειοσύσπασης του προσαγωγού αρτηριολίου του νεφρικού σπειράματος και μέσω κατακράτησης νατρίου.
- Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι ήδη γνωστοί υπερτασικοί και κυρίως αυτοί που λαμβάνουν φάρμακα του άξονα ρενίνης – αγγειοτασίνης και αυτοί με νεφραγγειακή ΑΥ παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρού βαθμού ΑΥ μετά τη χρήση ΜΣΑΦ.
- Πάντα πρέπει να συνυπολογίζεται το όφελος και το κόστος από τη χρήση τους και να συστήνεται η όσο το δυνατόν αραιότερη χρήση στις πιο ευαίσθητες ομάδες ασθενών.
- Όταν είναι αναπόφευκτη η χρήση τους, οι ανταγωνιστές ασβεστίου (κυρίως οι διυδροπυριδίνες) θεωρούνται φάρμακα εκλογής λόγω της αγγειοδιασταλτικής δράσης τους στο προσαγωγό αρτηρίδιο.

Κυκλοσπορίνη (1)

- Προκαλεί **αγγειοσύσπαση** μέσω **διεγέρσεως του συμπαθητικού νευρικού συστήματος**, με αναστολή της καλσινευρίνης και ανατροπή της ισορροπίας παραγωγής εικοσανοειδών, όπως προστακυκλίνης και θρομβοξάνης.
- Στους νεφρούς, η **αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριολίου** προκαλεί μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και της σπειραματικής διήθησης, με αποτέλεσμα την αύξηση της επαναπρόσληψης νατρίου και ύδατος.
- Η κυκλοσπορίνη έχει **άμεση νεφροτοξικότητα**, που εκδηλώνεται με **διάμεση ίνωση** και **νεφροσκλήρυνση** και η οποία συνήθως αναστρέφεται άμεσα με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και τη μείωση ή διακοπή του φαρμάκου.
- Η κατακράτηση και η αγγειοσύσπαση οδηγούν σε ΑΥ στο **50-70%** των **μεταμοσχευμένων ασθενών** και στο **20%** των ασθενών που **λαμβάνουν το φάρμακο για άλλο λόγο**.

Κυκλοσπορίνη (2)

- Αποτελεσματικά φάρμακα για την αντιμετώπιση της ΑΥ που προκαλεί η κυκλοσπορίνη είναι οι **διυδροπυριδινικοί ανταγωνιστές ασβεστίου**, η **λαβεταλόλη**, και οι **κεντρικοί α-αγωνιστές**, όπως η **κλονιδίνη**.
- Η διλτιαζέμη, η βεραπαμίλη και η νικαρδιπίνη είναι αποτελεσματικά, αλλά **αυξάνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης** και θα πρέπει να αποφεύγονται.
- Τα **διουρητικά** είναι αποτελεσματικά, αλλά **επιβαρύνουν την προνεφρική αζωθαιμία** και μπορεί να προκαλέσουν κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας.

Κοκαΐνη (1)

- Η κοκαΐνη, όπως και οι αμφεταμίνες, αυξάνουν την **απελευθέρωση νορεπινεφρίνης** και αναστέλλουν τη νευρωνική επαναπρόσληψή της, προκαλώντας α-αδρενεργική υπερδραστηριότητα οδηγώντας σε οξεία αύξηση της ΑΠ, ταχυκαρδία, τρόμο και επιληπτικές κρίσεις, ενώ ευοδώνουν την **έκλυση σπασμού των στεφανιαίων αγγείων**.
- Η χρόνια χρήση κοκαΐνης συσχετίζεται με την εμφάνιση ΑΥ ή επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασικής νόσου.
- Η **έναρξη των συμπτωμάτων** εκδηλώνεται με συνοδό ισχυρή κεφαλαλγία, συνήθως **1 ώρα από τη χρήση της ουσίας**.

Κοκαΐνη (2)

- Για τη χρόνια αντιυπερτασική αγωγή, όπου απαιτείται, τα φάρμακα εκλογής είναι οι **α- και β-αδρενεργικοί αποκλειστές** (π.χ. φαιντολαμίνη, λαβεταλόλη).
- Οι β-αναστολείς χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της παροξυσμικής ταχυκαρδίας και των καρδιακών αρρυθμιών από την περίσσεια κατεχολαμινών.
- Η **βεραπαμίλη** και η **νιτρογλυκερίνη** αντιστρέφουν τόσο την οξεία υπέρταση όσο και τον σπασμό των στεφανιαίων από την κοκαΐνη.

Ερυθροποιητίνη

- Η **ανθρώπινη ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη (rHuEPO)** αυξάνει την ΑΠ έως και στο **1/3 των ασθενών** σε τελικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας από **2 εβδομάδες έως 4 μήνες** μετά την έναρξη της αγωγής.
- Η υπερτασική δράση της σχετίζεται με τη δόση της, τον βαθμό και τον ρυθμό αύξησης του αιματοκρίτη.
- Συνδυάζεται με αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων μέσω **αύξησης της γλοιότητας** του αίματος και **αναστολής της υποξαιμικής αγγειοδιαστολής**.
- Η οξεία αύξηση της ΑΠ μπορεί να οδηγήσει σε **υπερτασική εγκεφαλοπάθεια**, η δε αντιμετώπιση περιλαμβάνει εκτός από τα φάρμακα, τη μείωση του όγκου των υγρών στο τεχνητό νεφρό ή και αφάιμαξη αίματος.
- Μακροπρόθεσμα, εάν η συμβατική αντιυπερτασική αγωγή δεν ομαλοποιήσει την ΑΥ, η θεραπεία με ερυθροποιητίνη θα πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί.

Λοιπές φαρμακευτικές ουσίες

- Η **φαινυλεφρίνη**, συμπαθομιμητική ουσία με αγγειοσυσπαστική δράση, κατά την οφθαλμική χρήση της μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ΑΠ που μπορεί να αντιμετωπισθεί με χρήση α-αναστολέων ή β-αναστολέων.
- Οι **αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης** μπορούν να προκαλέσουν υπέρταση σε σύγχρονη κατανάλωση τροφών που περιέχουν τυραμίνη (κόκκινο κρασί, λουκάνικα, ψάρια και ώριμα φρούτα).
- Η **δισουλφιράμη** που χορηγείται στη θεραπεία του χρόνιου αλκοολισμού, έχει συνδεθεί με αύξηση της ΑΠ.

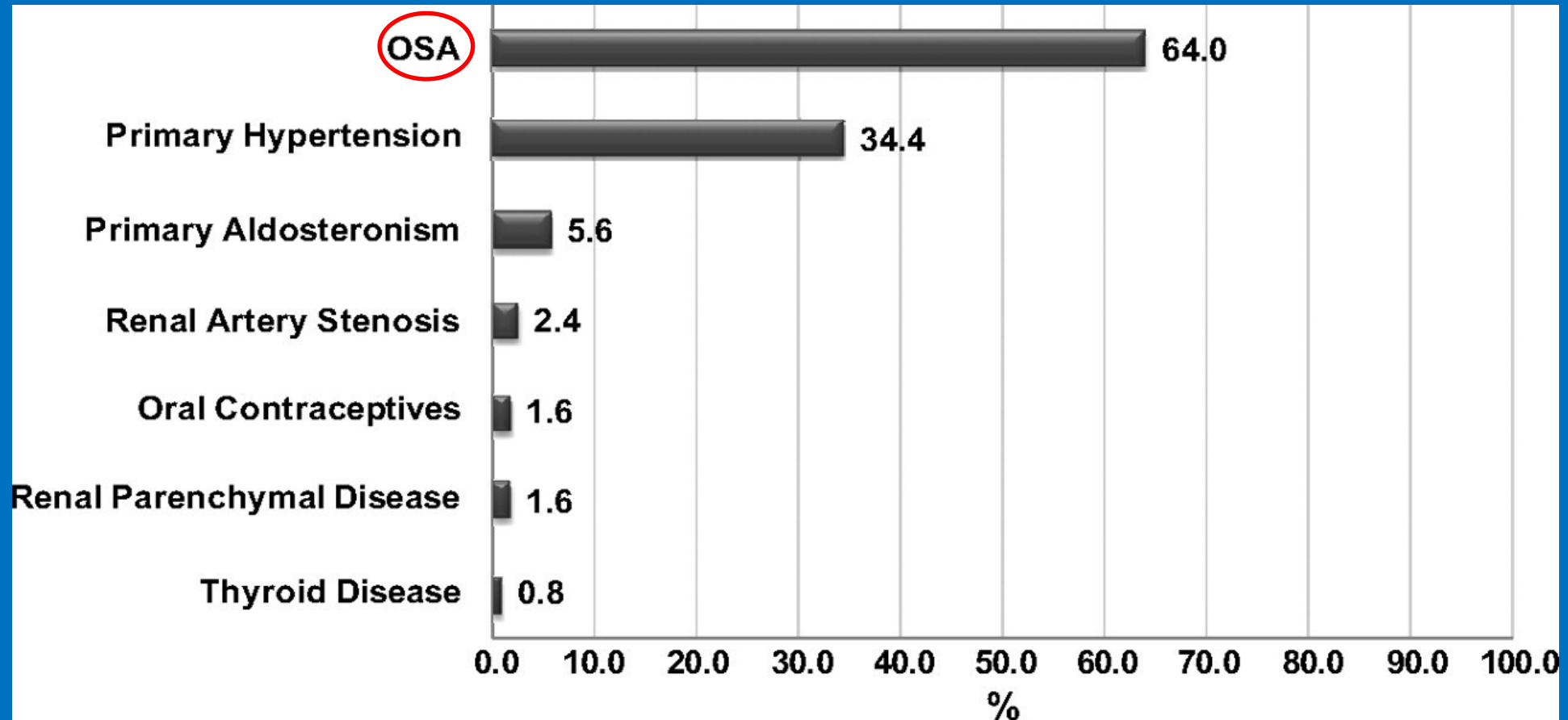
Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης

- Νεφροπαρεγχυματική νόσος
- Νεφραγγειακή υπέρταση
- Επινεφριδιακά αίτια υπέρτασης
- Στένωση ισθμού αορτής
- Χρήση φαρμάκων που προκαλούν υπέρταση
- Άλλες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης

Αποφρακτική υπνική άπνοια

- Η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα κυρίως για ΑΕΕ και σε μικρότερο βαθμό για στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή.
- Σε ποσοστό μέχρι 60%, οι ασθενείς με υπνική άπνοια παρουσιάζουν ΑΥ, που συχνά είναι ανθεκτική στη θεραπεία.
- Η σχέση υπνικής άπνοιας και ΑΥ είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένης και της παχυσαρκίας.
- Υπέρ της αιτιολογικής σχέσης των δυο παθολογικών καταστάσεων συνηγορεί και η ελάττωση της ΑΠ τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας, όσο και κατά τη διάρκεια της νύκτας, μετά τη διόρθωση της υπνικής άπνοιας με την εφαρμογή θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (CPAP ή BiPAP) ή χειρουργικής επέμβασης.

Δευτεροπαθείς μορφές υπέρτασης συνδεδεμένες με ανθεκτική υπέρταση



Αποφρακτική υπνική άπνοια

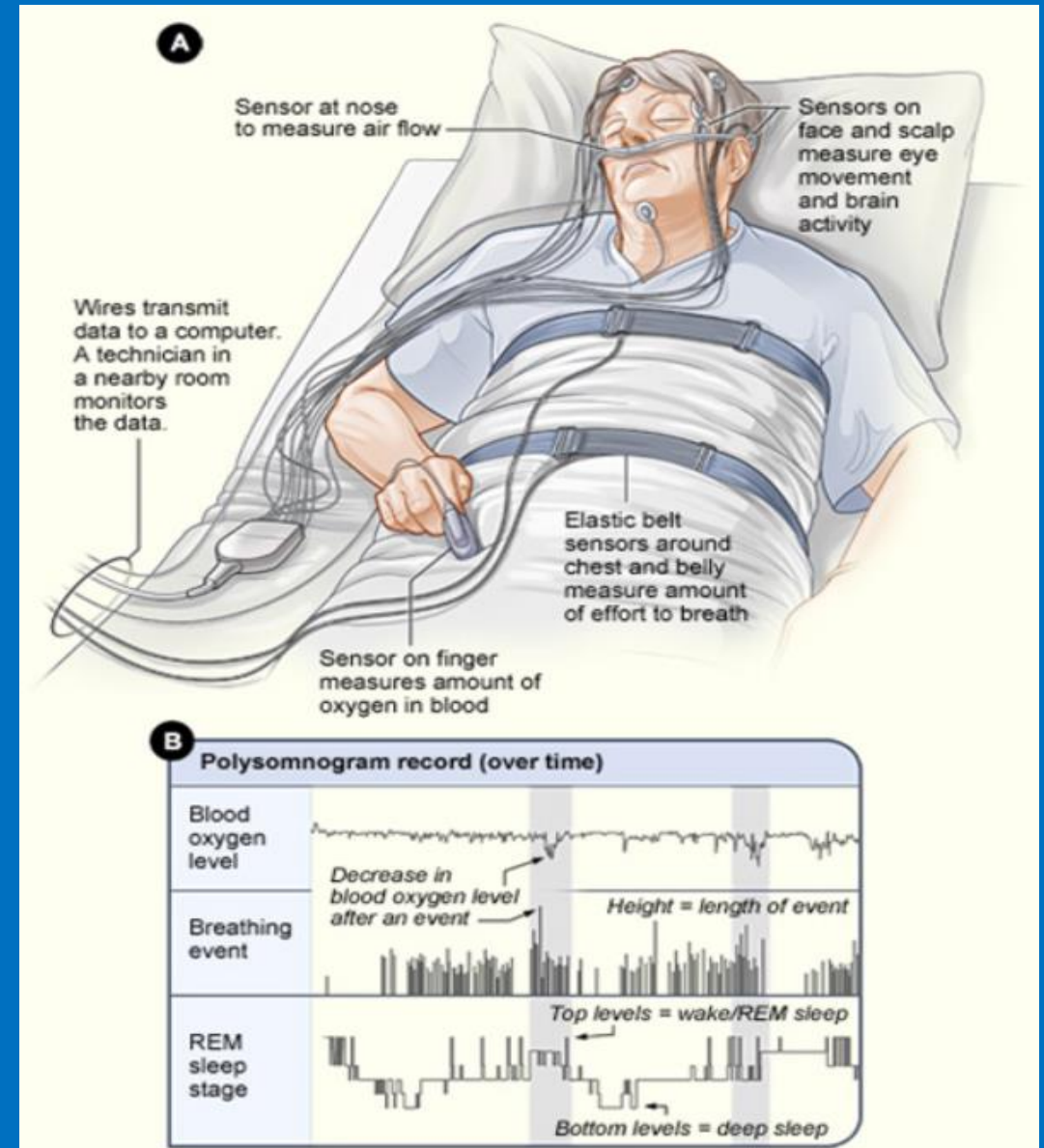
Κλινικές ενδείξεις για την παρουσία του συνδρόμου:

- Αυξημένο σωματικό βάρος
- Κοντός και παχύς λαιμός, μικρό πηγούνι
- Έντονο ροχαλητό
- Μαρτυρία απνοϊκών επεισοδίων κατά τη διάρκεια του ύπνου
- Αϋπνία, ανήσυχος ύπνος ή αίσθημα ανεπαρκούς ύπνου κατά την αφύπνιση
- Πρωινή κεφαλαλγία, ξηροστομία και φαρυγγαλγία
- Πρωινή σύγχυση
- Διαταραχές μνήμης και γνωσιακά ελλείμματα
- Διαταραχές συμπεριφοράς και συναισθήματος

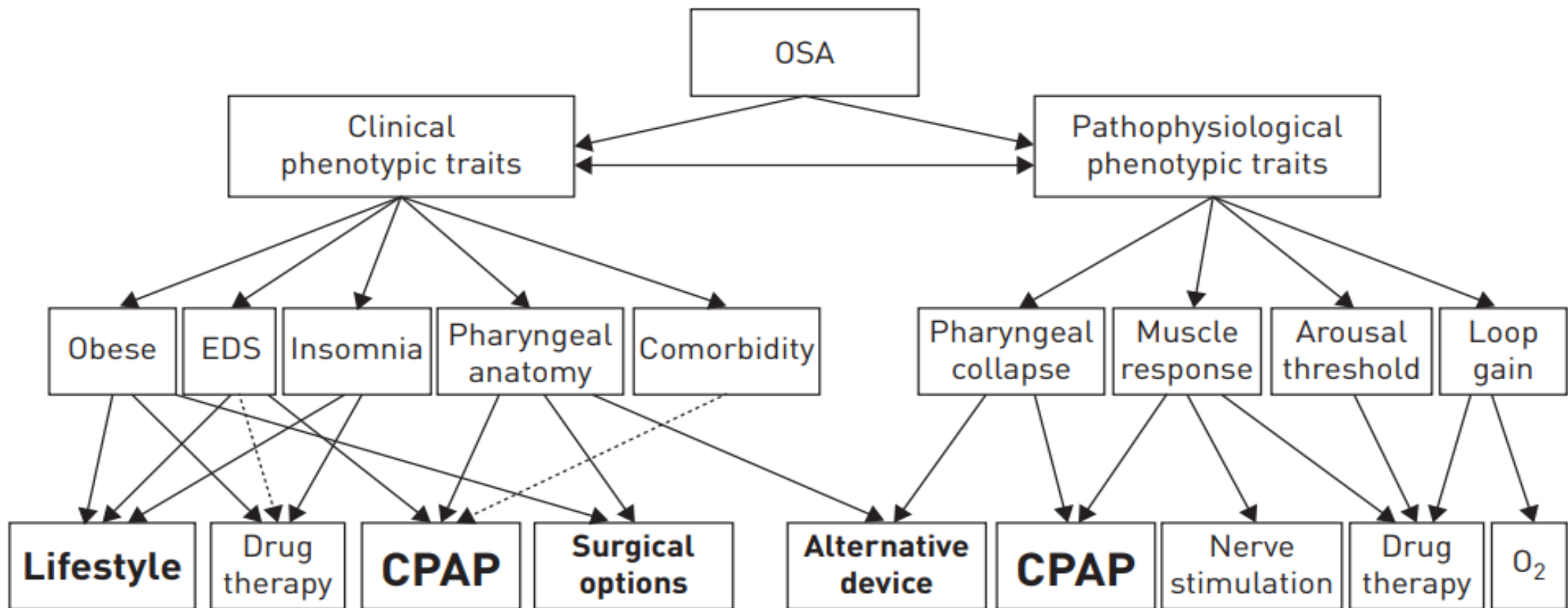
Αποφρακτική υπνική άπνοια

Η διάγνωση τεκμηριώνεται με:

- **Μελέτη ύπνου**
- **Πολυυπνογράφημα (polysomnogram)**, με το οποίο καταγράφονται κατά τη διάρκεια του ύπνου:
 - α) η εγκεφαλική λειτουργία
 - β) οι κινήσεις των οφθαλμών
 - γ) η μυική δραστηριότητα
 - δ) η αναπνευστική λειτουργία
 - ε) ο σφυγμός
 - στ) η αρτηριακή πίεση
 - ζ) ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο



Role of clinical and pathophysiological traits in treatment selection for obstructive sleep apnoea



Υπέρταση κατά την κύηση

1. **Προϋπάρχουσα ΑΥ (χρόνια ΑΥ κύησης):** αυξημένη ΑΠ ($\geq 140/90$ mmHg) που επιπλέκει το 1-5% των κυήσεων και είτε προηγείται της εγκυμοσύνης, είτε αναπτύσσεται τις πρώτες 20 εβδομάδες της κύησης. Μπορεί να συνοδεύεται από λευκωματουρία.
2. **ΑΥ κύησης (gestational hypertension):** ΣΑΠ >140 mmHg ή/και ΔΑΠ >90 mmHg χωρίς λευκωματουρία, που εμφανίζεται μετά την 20^η εβδομάδα της κύησης. Συνήθως υποχωρεί πριν την 6^η εβδομάδα μετά τον τοκετό.
3. **Προϋπάρχουσα ΑΥ με επικαθήμενη ΑΥ της κύησης και λευκωματουρία**
4. **Προεκλαμψία:** ΑΠ $>140/90$ mmHg, με λευκωματουρία ($>0,3$ g/24h σε 24ωρη συλλογή ή ACR ≥ 300 mg/g) ή οργανική δυσλειτουργία με αιμοπετάλια $<100.000/mm$, κρεατινίνη ορού $>1,1$ mg/dL, αυξημένες τρανσαμινάσες ορού, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή νευρολογικά συμπτώματα (κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, σπασμοί) (**εκλαμψία**). Εμφανίζεται σε ποσοστό 5% του συνόλου των κυήσεων, είναι συχνότερη (περίπου 10%) στις πρώτες κυήσεις και πολύ πιο συχνή (20-25%) σε γυναίκες με ιστορικό χρόνιας υπέρτασης. Σχετίζεται συχνά με καθυστερημένη ανάπτυξη του κυήματος και αποτελεί το πιο συχνό αίτιο προωρότητας. Η αιτιολογική θεραπεία είναι ο τοκετός.
5. **Αταξινόμητη ΑΥ:** η μέτρηση της ΑΠ γίνεται για πρώτη φορά μετά την 20^η εβδομάδα της κύησης και διαγιγνώσκεται υπέρταση. Απαιτείται επαναξιολόγηση 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό και επαναταξινομείται είτε σε ΑΥ της κύησης είτε σε προϋπάρχουσα ΑΥ.

Κυήσεις υψηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου για εκδήλωση προεκλαμψίας

Υψηλός κίνδυνος	Μέτριος κίνδυνος
Υπερτασική νόσος σε προηγούμενη κύηση	Πρώτη κύηση
Χρόνια νεφρική νόσος	Ηλικία ≥ 40 έτη
Αυτοάνοσα νοσήματα (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο)	Προηγούμενη κύηση > 10 έτη
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή 2	BMI ≥ 35 kg/m ² στην πρώτη επίσκεψη
Χρόνια υπέρταση	Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας

Αντιμετώπιση υπέρτασης κύησης

Περίοδος κύησης	Διαγνωστική προσπέλαση	Θεραπευτικές αποφάσεις
1 ^ο τρίμηνο κύησης	<ul style="list-style-type: none">• Τιμές ΑΠ• Επίπεδα λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνη	<ul style="list-style-type: none">• Φάρμακα προ κύησης• Διακοπή ή αναπροσαρμογή αγωγής• Εκτίμηση κινδύνου προεκλαμψίας
13 ^η -20 ^η εβδομάδα	<ul style="list-style-type: none">• Τιμές ΑΠ• Εκτίμηση πτώσης ΑΠ 2^{ου} τριμήνου	<ul style="list-style-type: none">• Έναρξη ή όχι ασπιρίνης
>20 ^η εβδομάδα	<ul style="list-style-type: none">• Τιμές ΑΠ• Φαινότυπος ΑΠ κύησης• Έλεγχος αλβουμινουρίας• Κλινική εικόνα	<ul style="list-style-type: none">• Εκτίμηση συνέχισης ή έναρξης αγωγής

Hypertension management in pregnancy

Recommendations and statements	CoR	LoE
In women with hypertensive disorders in pregnancy, initiation or intensification of drug treatment is recommended when SBP is ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg.	I	C
In women with pre-existing hypertension (with or without superimposed pre-eclampsia), BP should be lowered to a target below 140/90 mmHg.	I	A
In women with gestational hypertension (with or without pre-eclampsia), BP should be lowered to a target below 140/90 mmHg.	I	C
In women with hypertensive disorders in pregnancy, too marked BP-lowering should be avoided. On-treatment DBP < 80 mmHg is not recommended.	III	C
Labetalol ^a and α -methyl-DOPA are the first choice BP-lowering agents for hypertensive disorders in pregnancy unless contraindicated.	I	B
Extended-release nifedipine is recommended as an alternative BP-lowering agent during pregnancy.	I	B
Up-titration of monotherapy should precede any combination drug treatment.	II	C
Combination drug treatment between labetalol, extended-release nifedipine, or α -methyldopa may be reasonable to achieve the desirable BP target after the failure of up-titrated monotherapy.	II	C
ACE inhibitors, ARBs, or direct renin inhibitors are not recommended during pregnancy.	III	C
Aspirin (100-150 mg, at bedtime, weeks 11-35) should be administered in pregnant women at high or moderate risk of pre-eclampsia.	I	A
Severe hypertension ($\geq 160/110$ mmHg) in a pregnant woman requires prompt hospital admission.	I	C
In pre-eclampsia with severe features, magnesium sulfate should be administered without delay.	I	C
HBPM can be a reasonable alternative to conventional office BP measurement to detect new-onset hypertension in women at risk for pre-eclampsia without pre-existing hypertension.	II	B
HBPM can be a reasonable alternative to conventional office BP measurement to achieve BP control in women with gestational or pre-existing hypertension.	II	B

Ορμονικές διαταραχές

- Στον **υπερθυρεοειδισμό**, η ελάττωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων σε συνδυασμό με την αύξηση του όγκου παλμού οδηγεί σε μεμονωμένη αύξηση της συστολικής πίεσης.
- Αν και δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα για τον επιπολασμό της ΑΥ στη **θυρεοτοξίκωση**, εκτιμάται γενικά ότι κυμαίνεται μεταξύ 20-30%.
- Διαστολική υπέρταση λόγω περιφερικής αγγειοσύσπασης έχει βρεθεί σε ποσοστό περίπου 30% των ασθενών με **υποθυρεοειδισμό**, γενικά, όμως, η σχέση υποθυρεοειδισμού και υπέρτασης παραμένει αμφιλεγόμενη.
- Μόνο το 1/3 των ασθενών με υποθυρεοειδισμό ομαλοποιεί την ΑΠ μετά από θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη.

Ορμονικές διαταραχές

- Ο **υπερπαραθυρεοειδισμός** σχετίζεται με διπλάσια συχνότητα ΑΥ, ενώ υπερασβεστιαμία οποιασδήποτε αιτιολογίας μπορεί να αυξήσει άμεσα τις περιφερικές αντιστάσεις, λόγω αυξημένης απάντησης των αγγείων στις κατεχολαμίνες.
- Ο επιπολασμός της ΑΠ σε ασθενείς με **μεγαλακρία** κυμαίνεται από 18% μέχρι 60%, ενώ η υπέρταση συνήθως υποχωρεί μετά τη θεραπεία της νόσου.
- Η ΑΠ αυξάνεται λόγω της κατακράτησης νατρίου που προκαλεί η αυξητική ορμόνη.
- Η υπερτροφία και η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι συνήθη ευρήματα, απότοκα ενός ειδικού τύπου ορμονοεξαρτώμενης μυοκαρδιοπάθειας που επιδεινώνεται με την ανάπτυξη υπέρτασης.

Άλλες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης (1)

- **Περιεγχειρητικά:** Η ΑΠ μπορεί να αυξηθεί είτε διεγχειρητικά είτε μετεγχειρητικά σε απάντηση διαφόρων παραγόντων, όπως πόνος, υποξία, υπερκαπνία ή χορήγηση περίσσειας υγρών. Υψηλή συχνότητα ΑΥ παρατηρείται μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή επέμβαση καρωτίδων, ως αποτέλεσμα της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος.
- **Εγκαύματα:** Υψηλό ποσοστό ασθενών με εγκαύματα 3^{ου} βαθμού σε έκταση >20% της επιφάνειας σώματος αναπτύσσουν ΑΥ που απαιτεί αγωγή. Η ΑΠ αυξάνεται συνήθως εντός 3-5 ημερών και μπορεί να διατηρηθεί αυξημένη έως και 2 εβδομάδες, ενώ σπανίως μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλοπάθεια.

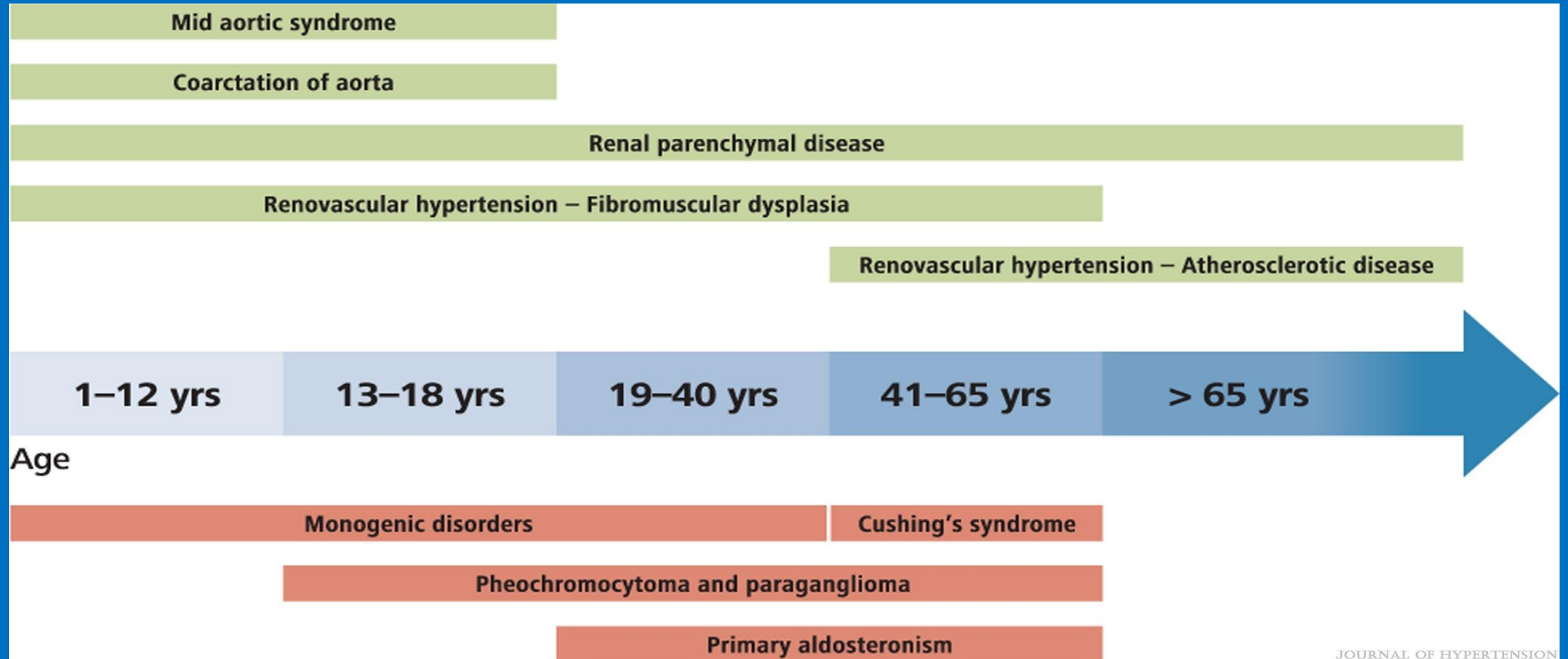
Άλλες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης (2)

- **Κρίσεις πανικού:** Σε φάσεις ψυχογενούς υπεραερισμού ή σε κρίσεις άγχους και πανικού μπορεί η ΑΠ να αυξηθεί απότομα και σημαντικά. Τα υποτροπιάζοντα επεισόδια συχνά συνοδεύονται από τρόμο, ταχυκαρδία, και κεφαλαλγία, ενώ θυμίζουν κρίση φαιοχρωμοκυτώματος.
- **Αυξημένη ενδοκράνια πίεση:** Σημαντική υπέρταση μπορεί να προκληθεί από εγκεφαλικούς όγκους, ιδίως στον οπίσθιο βόθρο, οξεία ισχαιμικά ΑΕΕ και κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.
- **Υπογλυκαιμία:** Η έκκριση κατεχολαμινών ως απάντηση στην υπογλυκαιμία που προκαλείται από την ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρού βαθμού αύξηση της ΑΠ, ιδίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μη εκλεκτικούς β-αναστολείς.

Σπάνια γενετικά αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης

Condition	Phenotype	Mechanism and Treatment
Liddle syndrome	Hypokalemia, metabolic alkalosis, low PRA or PRC, low PAC	Increased renal tubular ENaC activity; responds to treatment with amiloride
Apparent mineralocorticoid excess	Hypokalemia, metabolic alkalosis, low PRA or PRC, low PAC	Decreased 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isoenzyme 2; responds to spironolactone
Gordon syndrome	Hyperkalemia, metabolic acidosis, low PRA or PRC, low/normal PAC	Overactivity of the sodium-chloride cotransporter; responds to thiazides
Geller syndrome	Pregnancy-exacerbated hypertension, low PRA or PRC, low PAC	Agonist effect of progesterone on the mineralocorticoid receptor (which is constitutively active); responds to amiloride, spironolactone activates instead of blocking the receptor
Glucocorticoid-remediable aldosteronism (familial hyperaldosteronism type 1)	Hypokalemia, metabolic alkalosis, low PRA or PRC, increased PAC	Chimeric <i>CYP11B1/CYP11B2</i> gene; responds to glucocorticoids
Familial hyperaldosteronism type 2	Hypokalemia, metabolic alkalosis, low PRA or PRC, increased PAC	Increased activity of CLCN2 chloride channel; responds to steroidal MRA
Familial hyperaldosteronism type 3	Hypokalemia, metabolic alkalosis, low PRA or PRC, increased PAC	Loss of selectivity of KCNJ5 potassium channel; patients who do not respond to steroidal MRA require bilateral adrenalectomy
Familial hyperaldosteronism type 4	Hypokalemia, metabolic alkalosis, low PRA or PRC, increased PAC	Increased activity of CACNA1H calcium channel; responds to steroidal MRA
PASNA syndrome (primary aldosteronism, seizures and neurological abnormalities)	Hypokalemia, metabolic alkalosis, low PRA or PRC, increased PAC; neurological defects coexists	Increased activity of CACNA1D calcium channel; responds to steroidal MRA and CCB
11beta-hydroxylase deficiency	Hypokalemia, metabolic alkalosis, low PRA or PRC, low PAC, virilization of female individuals	Reduced activity of 11 β -hydroxylase with increase of DOC and androgens; responds to glucocorticoids
17alpha-hydroxylase deficiency	Hypokalemia, metabolic alkalosis, low PRA or PRC, low PAC, pseudohermaphroditism in male individuals	Reduced activity of 17 α -hydroxylase with increase of DOC and reduction of androgens; responds to glucocorticoids
Autosomal dominant hypertension with brachydactyly [342]	Brachydactyly type E (BDE), short stature, severe hypertension (salt-independent, age-dependent), high risk of death from stroke before age 50	PDE3A mutations upregulated the cAMP-hydrolytic activity that results in lower cAMP levels in vascular smooth muscle cells

Incidence of selected forms of secondary hypertension according to age



Common causes of secondary hypertension

Cause	Prevalence in hypertensive patients	Suggestive symptoms and signs	Screening Investigations
Obstructive sleep apnoea	5–10%	Snoring; obesity (can be present in non-obese); morning headache; daytime somnolence	Epworth score and ambulatory polygraphy
Renal parenchymal disease	2–10%	Mostly asymptomatic; diabetes; haematuria, proteinuria, nocturia; anaemia, renal mass in adult polycystic CKD	Plasma creatinine and electrolytes, eGFR; urine dipstick for blood and protein, urinary albumin:creatinine ratio; renal ultrasound
Renovascular disease			
Atherosclerotic renovascular disease	1–10%	Older; widespread atherosclerosis (especially PAD); diabetes; smoking; recurrent flash pulmonary oedema; abdominal bruit	Duplex renal artery Doppler or CT angiography or MR angiography
Fibromuscular dysplasia		Younger; more common in women; abdominal bruit	

Common causes of secondary hypertension

Cause	Prevalence in hypertensive patients	Suggestive symptoms and signs	Screening Investigations
Endocrine causes			
Primary Aldosteronism	5 - 15%	Mostly asymptomatic; muscle weakness (rare)	Plasma aldosterone and renin, and aldosterone:renin ratio; hypokalaemia (in a minority): note hypokalaemia can depress aldosterone levels
Phaeochromocytoma	<1%	Episodic symptoms (the 5 'Ps'): paroxysmal hypertension, pounding headache, perspiration, palpitations, and pallor; labile BP; BP surges precipitated by drugs (e.g. beta-blockers, metoclopramide, sympathomimetics, opioids, and tricyclic antidepressants)	Plasma or 24 h urinary fractionated metanephrines
Cushing's syndrome	<1%	Moon face, central obesity, skin atrophy, striae and bruising; diabetes; chronic steroid use	24 h urinary-free cortisol
Thyroid disease (hyper- or hypothyroidism)	1 - 2%	Signs and symptom of hyper- or hypothyroidism	Thyroid function tests
Hyperparathyroidism	<1%	Hypercalcaemia, hypophosphataemia	Parathyroid hormone, Ca ²⁺
Other causes			
Coarctation of the aorta	<1%	Usually detected in children or adolescence; different BP ($\geq 20/10$ mmHg) between upper-lower extremities and/or between right-left arm and delayed radial-femoral femoral pulsation; low ABI interscapular ejection murmur; rib notching on chest X-ray	Echocardiogram

Συμπτώματα και σημεία δευτεροπαθούς υπέρτασης

Εμφάνιση οποιουδήποτε βαθμού ΑΥ στην παιδική ηλικία

Ενδεικτική νεφρικής νόσου, στένωσης ισθμού αορτής ή μονογονιδιακών διαταραχών

Ιστορικό αιματουρίας, πρωτεϊνουρίας, νυκτουρίας, αναιμίας ή ψηλαφητή μάζα στην περιοχή του νεφρού

Ενδεικτικά νεφρικής νόσου ή συνδρόμου πολυκυστικών νεφρών

Σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, εκτεταμένη αθηροσκλήρωση (ιδιαίτερα περιφερική αρτηριακή νόσος), διαβήτης, κάπνισμα, υποτροπή οξέος πνευμονικού οιδήματος, κοιλιακό φύσημα

Ενδεικτικά νεφραγγειακής υπέρτασης – αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας

Σε γυναίκες νεαρής ηλικίας, νεοεμφανιζόμενη υπέρταση με κοιλιακό φύσημα

Ενδεικτική νεφραγγειακής υπέρτασης – ινομύδους δυσπλασίας

Συμπτώματα και σημεία δευτεροπαθούς υπέρτασης

Ιστορικό τυχαίας ή επαγόμενης από διουρητικά υποκαλιαιμίας, επεισόδια μυϊκής αδυναμίας και τετανίας

Ενδεικτικά πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού

Επαναλαμβανόμενα επεισόδια εφίδρωσης, κεφαλαλγίας, ανησυχίας ή αισθήματος παλμών με παροξυσμική υπέρταση ή απότομες αυξήσεις της ΑΠ που επιταχύνονται από λήψη φαρμάκων

Ενδεικτικά φαιοχρωμοκυτώματος

Σεληνοειδές προσωπίο, κεντρική παχυσαρκία, ατροφία του δέρματος, ραβδώσεις και μώλωπες, διαβήτης, χρόνια χρήση στεροειδών

Ενδεικτικά συνδρόμου Cushing

Συμπτώματα και σημεία δευτεροπαθούς υπέρτασης

Σε νεαρά παιδιά, διαφορά ΑΠ ($\geq 20/10$ mmHg) μεταξύ των άνω και κάτω άκρων και/ή μεταξύ δεξιού-αριστερού βραχίονα και καθυστερημένη ώση παλμού σε μηριαία αρτηρία σε σχέση με την κερκιδική, μεσοσυστολικό φύσημα αριστερά παρασπονδυλικά ή συνεχές φύσημα, «διάβρωση» κάτω χείλους των πλευρών στην ακτινογραφία θώρακος

Ενδεικτικά στένωσης ισθμού αορτής

Συμπτώματα που υποδηλώνουν νόσο του θυρεοειδούς ή υπερπαραθυρεοειδισμό

Χρήση φαρμάκων/ουσιών που να αυξάνουν την ΑΠ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΑΤΤΙΚΟΝ



Ευχαριστώ για την προσοχή σας!

