.

Primer Hiperaldosteronizm

Zafer Kök, Yılmaz Güneş

Primer Hiperaldosteronizm

Zafer Kök, *İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölüm, Bolu*

Yılmaz Güneş, *Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, Bolu*

Tanımı, Sıklığı, Özellikleri

Hipertansiyon kardiyovasküler mortalitenin en önemli risk faktörlerinden birisidir. Primer hiperaldosteronizm (PH) cerrahi olarak düzeltilebilen hipertansiyon nedenlerinden biri olması özelliği ile sekonder hipertansiyon araştırılacak hastalarda her zaman akılda tutulmalıdır.

Primer hiperaldosteronizmde adrenal korteks dışı bir neden olmaksızın aldosteron sekresyon fazlalığı ve renin supresyonu söz konusudur. Birlikte potasyum düşüklüğü de bulunabilir.

Hipertansiyonu olan hastaların %95'inde etiyolojinin esansiyel (primer hipertansiyon), geriye kalan %5'inde sekonder nedenlere bağlı geliştiği bilinmektedir. Sekonder hipertansiyonun en sık nedeninin PH olduğu ve bu hastalığın tüm hipertansiyonluların yaklaşık %1- 2'lik kısmını oluşturduğu düşünülüyordu. Ancak bazı çalışmalarda PH'nın düşünüldüğünden çok daha sık olduğu, prevelansının tüm hipertansiflerde %5-10'u (1) dirençli hipertansiyon vakarında ise %20 leri bulduğu gösterilmiştir (2, 3).

Önceden kan basıncı normal olan hastalarda son zamanlarda ortaya çıkan dirençli ve akselere hipertansiyon önemli bir klinik bulgudur. Biriken kanıtlar, kan basıncı kontrol edildikten sonra bile, PH'nın kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi primer hipertansiyonun ötesinde artırdığını göstermektedir(4, 5). Bunun yanı sıra end-organ hasarı da daha belirgindir.

Primer hiperaldosteronizmin özellikleri arasında; hipertansiyon, hipopotasemi (hastaların %60'ında potasyum normal olup hastalık için ne sensitif ne de spesifiktir), ödem yokluğu, metabolik alkaloz, hafif hipernatremi, hipomagnesemi, kas zayıflığı, kas spazmı, baş ağrısı, poliüri, polidipsi ve tetani sayılabilir (6-8). Sol ventrikül kitlesinde artış, inme, fatal ve non-fatal MI ve atrial fibrilasyon sıklığı esansiyel hipertansiyonlu hastalara göre daha fazladır.

Kimlerde hiperaldosteronizm araştıralım?

- Farklı günlerde alınan 3 ölçümde 150/100 mm Hg'nin üzerinde sürekli kan basıncı
- Üç konvansiyonel antihipertansif ilaca dirençli kan basıncı yüksekliği
- Hipertansiyon ve spontan veya diüretik kaynaklı hipokalemi
- Hipertansiyon ve adrenal insidentaloma
- Hipertansiyon ve uyku apnesi
- Hipertansiyon ve ailede erken başlangıçlı hipertansiyon
- Birinci derece akrabada PH tanısı konmuş hipertansiyon olguları (9, 10)

Yaşlı, antihipertansif tedavi ile kan basıncı kontrol altında olan normokalemik hastalarda ve tedavi seçeneği değişmeyecek hastalarda araştırma yapılmamalıdır.

Tablo 1: Hiperaldesteronizm nedenleri

Primer hiperaldosteronizm		**Sekonder hiperaldesteronizm**
Sık nedenler	Nadir nedenler	Nedenler
Aldosteron üreten adenom (Conn sendromu) PH içinde sıklık %35	Ailesel hiperaldosteronizm; a) Tip 1 Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm b: Tip 2 c: Tip 3	Renal arter stenozu

Bilateral idiopatik adrenal hiperplazi	Adrenokortikal adenokarsinoma	Konjestif kalp yetmezliği
Adrenal hiperplazi (tek taraflı)		Siroz, nefrotik sendrom gibi diğer durumlar

Teşhis

Primer hiperaldosteronizm tanısında plazma aldosteron / plazma renin aktivitesi (PA /PRA) oranı tarama testi olarak kullanılır; ulaşması kolay ve basit bir testir (11). Rastgele, aynı anda PA /PRA oranına bakarak ilk değerlendirme başlar. PH dışlanması için PA/ PRA oranı 20/1'nin altında olmalıdır. Tarama testini etkileyen bazı faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Tarama testini etkileyen faktörler

Yalancı pozitif	**Yalancı negatif**
Hiperkalemi	Hipokalemi
Direk renin inhibitörleri	Mineralokortikoid reseptör antagonistleri
Oral kontraseptifler	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri / Anjiyotensin reseptör blokerleri
	Gebelik

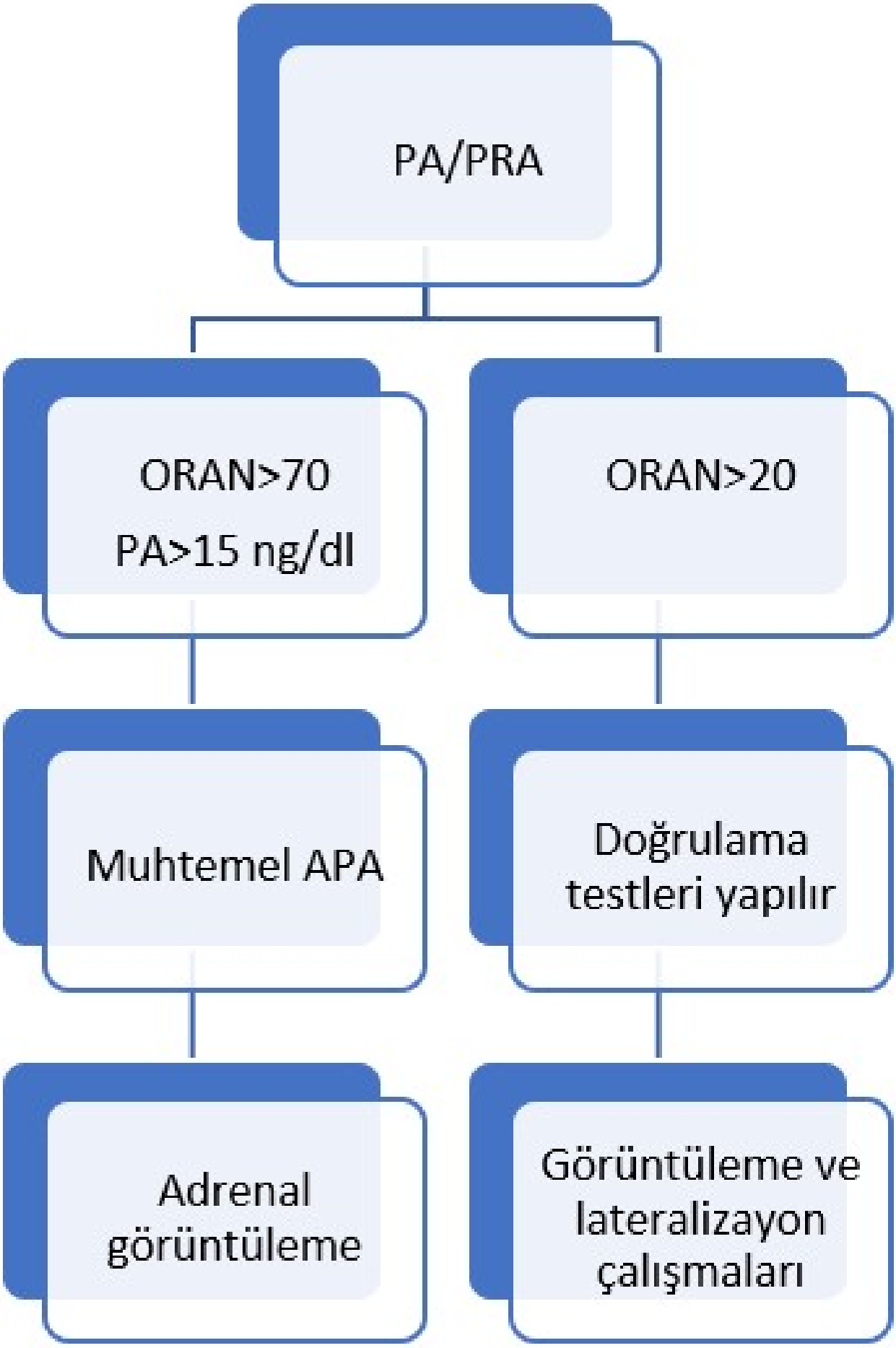
Başlangıç değerlendirmesinde kullanılan antihipertansif (ACE inhibitörleri/ARB ilaçlar dahil) tedavinin önemi yoktur. ACE inhibitörleri/ARB ilaçlar kesilmesi rutin olarak önerilmez. Yeni bilgiler ışığında mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) kesilmeden tarama testinin yapılabileceği gösterilmiştir (12). Primer hiperaldosteronizm açısından şüphemiz yüksek ise testi etkileyebilecek ilaçlar alfa-bloker ve/veya kalsiyum kanal bloker (verapamil) ilaçlara değiştirilebilir. Test minimum iki hafta geçtikten sonra tekrarlanır.

Testi tekrarlamadan önce serum potasyumu normalleştirilmeli ve diyet sodyumu yüksek olmalıdır (13). Oranlama sonrası elde edilecek yaklaşımlar Tablo 3'deki ve Şekil 1'deki gibidir (14).

Tablo 3: Tarama testi

PA ng/dl) / PRA (ng/ml/ saat) oranı	Klinik Tanı
<20	Normotensif veya esansiyel hipertansiyon
≥30	PH; %90 sensitif, %91 spesifik
≥50	PH tanı olasılığı çok yüksektir

Şekil 1: PH tanı algoritması



Doğrulama Testleri

Tüm pozitif tarama testi sonuçları için doğrulama testi yapılmalıdır. Serum fizyolojik sup resyon testi, oral tuz yükleme testi,

fludrokortizon supresyon testi ve kaptopril testi biyokimyasal doğrulama testleri olarak kullanılmaktadır (2. basamak testler).

Görüntüleme: Lateralizasyon ve Alt-tipleme Testleri

PH tanısı konulduktan sonra, hastaya tek taraflı hastalık için cerrahi (adrenalektomi) ile iyileştirme potansiyeli hakkında bilgi verilmelidir. Hasta cerrahi adayıysa alt tipleme gereklidir.

Güncel kılavuzlar adrenal görüntüleme yapılacak tüm PH hastalarında adrenal karsinomun dışlanması önermektedir. Kesitsel görüntülemede BT ve MR kullanılır. Bazı noktalarda birbirlerine üstünlükleri vardır. BT, küçük adrenal tümörlerin ve adrenal hiperplazinin tespiti için MR dan daha yüksek duyarlılığa sahiptir. MR, kontrastsız BT ile karakterize edilemeyen adrenal kitlelerin karakterizasyonunda önemli bir araçtır(15).

Küçük adrenal adenomlar yaygın olduğundan ve kesitsel görüntüleme özellikleri APA'ları fonksiyonel olmayan tümörlerden ayırt edemediğinden adrenal görüntüleme, hangi adrenal bezlerin PH kaynağı olduğunu (yani “lateralite”) belirlemede yetersizdir. PA alt tipleme ve lateralizasyon için tercih edilen test, kesitsel görüntülemeye ek olarak adrenal ven örneklemesidir(AVS)(11).

AVS için; PA tanısı doğrulanmış olmalıdır (doğrulama testleri). PA için operasyon isteyen hastalarda; BT görüntüleme normalse, bilateral anormallik varsa(kesitselde), 40 yaşından büyük hastalarda unilateral anormalliği doğrulamak için AVS yapılması önerilmektedir(16).

Tedavi

Aldosteron üreten adenom (APA), Bilateral idiopatik adrenal hiperplazi (BİAH) ve Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm (GDH) ayırımı mutlaka yapılmalıdır.

Tek taraflı olgularda (adenoma, hiperplazi) tedavi, unilateral laparoskopik aderenalektomidir. Cerrahi tedavinin APA’da hipertansiyonu düzeltmesi oranı %30–69 arasındadır, beraberinde hipokalemide düzelir, bu nedenle cerrahi tercih edilir. Cerrahiye uygun olmayan veya cerrahi istemeyen hastalarda medikal tedavi için mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) spironolakton veya eplerenon önerilir

Bilateral adrenal hiperplazi durumlarında tedavi medikaldir. Medikal tedavide MRA içinde spironolakton ilk sırada tercih edilir. Alternatif olarak eplerenon kullanılabilir. Spironolakton başlanırken bazal böbrek fonksiyon testleri elektrolitler görülmeli ve düşük doz (12.5-25 mg) başlanmalıdır. 4-8 hafta sonra kan basıncı, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler kontrol edilmeli ve doz yukarıya doğru titre edilmelidir. Tolere edebilen hastalarda günlük doz (100 mg*2) ye kadar çıkılması önerilmektedir(17). Jinekomasti insidansı günlük 100 mg spironolaktonda %30, günde 200 mg'da %62 kadar yüksek olabilir(18). Spironolaktonun yan etkileri gelişirse, eplerenon ikame edilir, genellikle spironolaktonun iki katı dozda verilir. Örneğin, günde bir kez 50 mg spironolakton, günde iki kez 50 mg eplerenon, ile değiştirilir. Çalışmalarda tolere edebilen hastalarda eplerenon dozu 400 mg a kadar çıkılmıştır(19).

GDH te ise düşük doz glukokortikoid tedavisi verilir.

Özetle

PH’nin tahmin edilenden sık ve tedavi edilebilir bir hipertansiyon nedeni olduğu akılda tutulmalı uygun hastalarda 1.basamak tarama testleri yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Stowasser M**.** Update in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(10):3623-30.

2. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P**.** Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. hypertension. 2002;40(6):892-6.

3. Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J**.** Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. Journal of human hypertension. 2003;17(5):349-52.

4. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J**.** Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(8):1243-8.

5. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(9):5070-6.

6. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2006;48(11):2293-300.

7. Gyamlani G, Headley CM, Naseer A, Valaulikar GS, Geraci SA**.** Primary Aldosteronism: Diagnosis and Management. Am J Med Sci. 2016;352(4):391-8.

8. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. Journal of the American College of Cardiology.

2017;69(14):1811-20.

9. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-916.

10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(19):e127-e248.

11. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016;101(5):1889-916.

12. Haase M, Riester A, Kröpil P, Hahner S, Degenhart C, Willenberg HS, et al. Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(12):4397-402.

13. Baudrand R, Guarda FJ, Torrey J, Williams G, Vaidya A. Dietary sodium restriction increases the risk of misinterpreting mild cases of primary aldosteronism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016;101(11):3989-96.

14. TEMD. ADRENAL ve GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU 2020.

15. Hrabak-Paar M, Đido V, Štern-Padovan R. Should we use CT or MRI for detection and characterization of benign adrenal lesions? Ann Endocrinol (Paris). 2015;76(3):272-80.

16. Zarnegar R, Bloom AI, Lee J, Kerlan Jr RK, Wilson MW, Laberge JM, et al. Is adrenal venous sampling necessary in all patients with hyperaldosteronism before adrenalectomy? Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2008;19(1):66-71.

17. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. Annals of internal medicine. 1999;131(2):105-8.

18. Huffman DH, Kampmann JP, Hignite CE, Azarnoff DL. Gynecomastia induced in normal males by spironolactone. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1978;24(4):465-73.

19. Tam TS, Wu MH, Masson SC, Tsang MP, Stabler SN, Kinkade A, et al. Eplerenone for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(2).