

HİPERALDOSTERONİZM

Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri

Hiperaldosteronizm konjestif kalp yetmezliği, siroz gibi ödemle seyreden hastalıkların klinik seyri veya tedavileri sırasında ortaya çıkan sekonder bir tablo olması yanında hipertansiyonun patogeneğinde rol oynayan, primer olarak adrenal bezin bir hastalığı olarak da görülebilmektedir. Günümüzde primer aldosteronizm endokrin hipertansiyonun en sık rastlanılan nedenidir. Son yıllarda aldosteron fazlalığının hipertansiyon dışında doğrudan kalp kası ve metabolizma üzerine olan olumsuz etkileri, benzer düzeyde hipertansiyona sahip hastalara göre aldosteron fazlalığına bağlı hipertansiyonda morbidite ve mortalitenin artmış olması konuya dikkatleri daha da çekmiştir. Hipokalemi primer aldosteronizm vakalarında beklenen bir laboratuvar bozukluğu olmakla birlikte serum potasyum düzeyinin normal olması hiperaldosteronizmi dışlamak için yeterli değildir ve serum potasyum düzeyi bir tarama testi olarak kullanılmamalıdır. Primer aldosteronizmin tanısında tarama, confirmasyon ve alt grup analizi olmak üzere 3 aşama vardır.

Hipertansiyonu bulunan her hastanın primer aldosteronizm yönünden taranması günümüzde pratik bir yol değildir. Bunun yerine risk altındakilerin (seçilmiş vakaların) taranması daha etkili olacaktır. Tarama yapılması önerilen hastalar:

1. Hipertansiyon ve hipokalemi olanlar
2. Dirençli hipertansiyon bulunan vakalar
3. Adrenal insidentoloma ve hipertansiyonu bulunan vakalar
4. Genç yaşta hipertansiyonu başlayanlar
5. Sekonder hipertansiyon araştırılması planlananlar

Tarama için plazma aldosteron/PRA (plazma renin aktivitesi) en çok kullanılan testtir. Aldosteron (ng/dl) ve plazma renin aktivitesi [PRA (ng/ml-saat)] oranı için muhtelif rakamlar bildirilmektedir. Genellikle oranın > 25 olması ve PRA'nin basılanmış olması primer aldosteronizm lehinedir. Aldosteron/PRA oranının yüksek olması primer aldosteronizm tanısı için yeterli değildir, tanının konfirme edilmesi gerekir. Konfirmasyon testlerindeki amaç suprese edilemeyen aldosteron sekresyonunun doğrulanmasıdır. Primer aldosteronizmin hipertansif hastalar içerisinde %5-13 arasında olduğu bildirilmektedir. Tarama testleri sırasında ideal olan hastanın hiç bir anti-hipertansif almıyor olmasıdır, ancak pratikte bu çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Yapılan araştırmalar tarama testinin bazı anti-hipertansif ilaçları alırken de yapılabileceğini göstermektedir. Aldosteron antagonistleri ve yüksek doz amilorid kullananlarda yorum yapmak doğru değildir ve en az 6 hafta önce bu ilaçlar kesilmelidir. ACE inhibitörü, ARB ve diüretik kullananlarda renin düzeyi artabilir ve aldosteron/PRA oranı "yalancı düşük" çıkabilir. Bu ilaçları kullanmasına rağmen Aldosteron/PRA oranı yüksek ise tanı için çok kıymetlidir.

Tarama testi pozitif vakalarda confirmasyon testleri gereklidir. Confirmasyon testleri içerisinde oral tuz yükleme testi çok kullanılmamaktadır. Bir diğer test postural testtir, günümüzde daha az kullanılmaktadır. Hastanede yatan hastadan sabah Aldosteron-PRA için kan alınır, daha sonra hasta 4 saat ayakta gezer, adenoma varlığında ayakta gezmeye plazma aldosteron cevabı azalma veya çok az artma şeklindedir, hiperplazide belirgin (>%33) artar. Bu artmanın nedeni ayakta gezmeye ile olan AII'ye idiopatik hiperaldosteronizm vakalarının gösterdiği hassasiyettir, adenomada ise otonomi nedeniyle bu durum görülmez. Bununla birlikte aldosteron salgılayan adenomların %20 kadarı da cevap verdiğinden test çok güvenilir değildir.

İntavenöz saline infüzyon testi primer aldosteronizmin confirmasyonunda en çok kullanılan testtir. Yatan hastada (aç karnına) 4 saatte 2 litre serum fizyolojik infüzyonu yapılır, primer aldosteronizm vakalarında aldosteron düzeyi genellikle > 10 ng/dl, normallerde < 5 ng/dl olarak bulunur. 5-10 arası değerler ara değerlerdir ve dikkatli olunmalıdır. Bir diğer test fludrokortizon supresyon testidir. 4 gün süreyle günde 4x0.1 mg fludrokortizon ve günlük 6 gram tuz verilir, 4. günde serum aldosteron düzeyinin 6 ng/dl'nin altına inmemesi (saat 10'da ve ayakta) primer aldosteronizm tanısı koydurur.

Primer aldosteronizm nihai bir tanı değildir, çünkü primer aldosteronizme yol açan, adrenal bezden kaynaklanan, tedavi prensipleri farklı (hem medikal hem de cerrahi olarak) alt grup hastalıklar vardır. Aşağıdaki tabloda primer aldosteronizme yol açan hastalıklar ve sıklıkları görülmektedir.

Alt hastalık grubu	Prevalans
(Aldosteron üreten adenom): Conn sendromu	% 35
Bilateral idiopatik hiperplazi (IHA)	% 60
Primer (unilateral) adrenal hiperplazi (PAH)	% 2
Karsinoma	< % 1
Familiyal hiperaldosteronizm (FH)	
Glucocorticoid remediablen (FH tip 1)	< % 1
FH tip 2	% ?
Ektopik aldosteron üretimi	% ?

Conn sendromu ve PAH de cerrahi, IHA ve ailevi hiperaldosteronizmde medikal tedavi gerektiği için alt grup analizi yapılmalıdır. Adrenal CT önemlidir ama tek başına alt grupların ayırıcı tanısında çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Primer aldosteronizm vakalarında unilateral hastalığı bilateral hastalıktan ayırmada referans test adrenal venöz örneklemedir. Her iki adrenal ven ve inferior vena kavadan (IVC) kortizol ve aldosteron için örnekler alınır ve kortizol ile düzeltilmiş (her iki taraf için aldosteron/kortizol oranı) oranlara bakılır. Bir tarafın aldosteron/kortizol oranının diğer tarafın adrenal aldosteron/kortizol değerine oranlandığında > 4 olması unilateral aldosteron fazlalığını gösterir. Oran < 3 ise bilateral salınımı gösterir, 3-4 arası ise gri zondur.

Bir hastada adrenalde tek taraflı lezyon olması daima aldosteron sekresyonunun bu adenomdan geleceği manasına gelmez, çünkü görüntüleme tekniklerinin hassaslaşması ve yaygın kullanımı ile tesadüfen saptanan adrenal kitlelerin (insidentomalar) oranı çok artmıştır. Nitekim yapılan çalışmalarda tek taraflı adrenal lezyonu olan vakalarda adrenal venöz örnekleme yapıldığında %30 vakada bilateral aldosteron sekresyonunun olabileceği gösterilmiştir. Adrenal venöz örneklemede 3 temel prensip vardır: (a) Her iki adrenal ven aynı anda örneklenmeli (b) adrenal ven kortizol örnekleri de simultane ölçülmeli, bu şekilde kateterlerin adrenal venlerde olduğu teyid edilmekte (c) hormon seviyeleri kortizole göre düzeltilmeli, bu son durumun gerekçesi sol adrenal vene phrenik venin de drene olması sonucu buranın aldosteron düzeyinin dilue olmasıdır. Başarılı bir venöz örneklemenin göstergesi her iki adrenal vendeki kortizol düzeyinin IVC'dan en az 3 misli yüksek olmasıdır (ACTH infüzyonu altında yapılıyorsa en az 5 misli olması). Dominant taraftaki aldosteron/kortizol oranının non-dominant tarafa göre en az 4 misli yüksek olması unilateral aldosteron salgısını gösterir. Kortizole göre düzeltilmiş aldosteron (sağ veya sol adrenaldeki aldosteron/kortizol oranı) oranı iki taraf arasında < 3 ise bilateral salgı lehinedir. Adrenal venöz örnekleme zor ve tecrübe gerektiren bir işlemdir, her primer aldosteronizm vakasında önerilmekle birlikte 40 yaşın altında, tek taraflı adrenal lezyonu olanlarda ve diğer adrenal normal olanlarda adrenal venöz örnekleme yapmadan doğrudan cerrahi de yapılabilir.

Primer aldosteronizm tedavisinde amaç kan basıncını ve (varsa) hipokalemiyi düzeltmek, kardiyovasküler sistemi aldosteron fazlalığının olumsuz etkilerinden korumaktır. Primer aldosteronizme yol açan tablonun ortaya konması da tedaviye yön verecektir. Conn sendromu vakalarında tedavi cerrahi olarak adenomun çıkarılmasıdır, laparoskopik adrenalektomi tercih edilen cerrahi şeklidir. Preoperatif spironolakton tedavisi başlanmalı ve hipokalemi düzeltilmelidir. Cerrahi tedaviden sonra hastaların tamamında kan basında düşmeler olmakta ancak %20-30 vakada hipertansiyon açısından tam kür sağlanamamaktadır. Postoperatif 48 saat sonra plasma aldosteron düzeyinin ölçümü cerrahinin etkinliği konusunda bilgi verir, az sayıda vakada, diğer adrenal bezin supresyonuna bağlı geçici hipoaldosteronizm tablosu görülebilir, bu nedenle ilk ay içerisinde haftalık serum potasyum takibi gereklidir. Bilateral hiperplazi vakalarında olduğu gibi primer aldosteronizm vakalarının önemli bir kısmında cerrahi tedavinin faydası yoktur, medikal tedavi gerekir, bu amaçla spironolakton 50-400 mg/gün arasında kullanılabilir. Spironolaktonun aspirinle kullanılması tubuler sekresyonu inhibe ederek ilacın etkinliğini azaltabilir, ayrıca spironolakton digoksinin yarılanma ömrünü artırır. Çok az sayıda vakada glukokortikoidlerle düzeltilebilen hiperaldosteronizm bulunur, ancak böyle bir tedaviye başlamadan önce tanının genetik testlerle konfirme edilmesi gerekir.