

ENDOKRİN HİPERTANSİYONUN NADİR BİR SEBEBİ; CONN SENDROMU VE RETROPERİTONEAL FİBROZİS İLE BİRLİKTELİĞİ

(A Rare Cause of Endocrin Hypertension; Conn Syndrome and its Concomitance with Retroperitoneal Fibrosis)

Meryem Tahmaz*, Tayyibe Saler**, Özlem Uysal Sönmez***, M. Kemal Serez*, A. Kadir Ergen****, A. Baki Kumbasar*****

Özet

Primer hiperaldosteronizm; Aldosteron hormonunun primer düzenleyici mekanizmalara bağlı olmaksızın, adrenal korteksten genellikle soliter adenom ya da bilateral hiperplaziye bağlı otonom aşırı salınımı ile karakterize bir sendromdur. Klasik bilgiler ışığında hipertansiyon olgularının yüzde birinden daha azını oluşturur.

Klinik bulgular nonspesifik olup, daha çok hipopotasemi ve hipertansiyondan kaynaklanmaktadır. 30-50 yaş kadınlarda daha sık bildirilmiştir. Aldosteron üreten adenomlu hastaların postmortem incelemelerinde perivasküler, renal ve kardiyak fibrozis saptanmıştır. Bu nedenle kronik hiperaldosteronizmin organizmada fibrozisi stimüle edici etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bu sunumda dirençli hipertansiyonu olan özellikle genç hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken endokrin hipertansiyon sebeplerinden primer hiperaldosteronizmin klinik bulgu, tanı ve tedavi özelliklerinin gözden geçirilmesi, yine olgumuzda tesbit edilen fokal retroperitoneal fibrozisin etyolojisinde kronik hiperaldosteronizmin fibrozis yapıcı etkisinin rolü tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, hipokalemi, primer hiperaldosteronizm

Summary

Since its initial description in 1955, primary aldosteronism was thought to be a rare cause of hypertension. Primary hyperaldosteronism is usually seen in 30-50 years of women and characterized by resistant hypertension, hypokalemia, and surrenal adenoma. Most patients with treatment-resistant hypertension should undergo screening for primary aldosteronism. The ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity has been generally accepted as a first-line case finding test.

The two major subtypes of primary aldosteronism are unilateral aldosterone-producing adenoma (APA) and bilateral idiopathic hyperplasia (IHA). Patients with APA are usually treated with unilateral adrenalectomy, and patients with IHA are treated medically. Retroperitoneal fibrosis is a disease with unknown cause of retroperitoneal fat tissue.

Since PHA and retroperitoneal fibrosis have not been mentioned together in the literature previously, the present case was discussed.

Key words: Hypertension, hypokalemia, primary hyperaldosteronism

* Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Dahiliye kliniği, Uzman doktor

** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Dahiliye kliniği, Uzman doktor

*** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. dahiliye kliniği asistanı

**** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Dahiliye kliniği, Şef muavini

***** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Dahiliye kliniği, Şef

GİRİŞ

Endokrin hastalıklar hipertansiyon vakalarının çok küçük bir bölümünü oluşturur. Bununla birlikte hipertansiyon çok sık karşılaşılan bir hastalık olması nedeniyle oran olarak nadir görünse de, endokrin sebepli hipertansiyon binlerce kişiyi etkilemekte, bu nedenle bu vakaların tanı ve tedavisi önem kazanmaktadır.

Primer hiperaldosteronizm (PHA); sürrenal korteksinden, genellikle tek bir adenom ya da 2 taraflı hiperplazi, nadiren de bu ikisinin varyantları şeklinde otoñom aldosteron salgılanmasından kaynaklanan bir sendromdur ⁽¹⁾. Primer hiperaldosteronizmin başlıca klinik özellikleri; normal veya yüksek kan basıncı, hipopotasemi, idrarla aşırı potasyum atılımı ve metabolik alkalozdur ^(1,2).

Klinikte karşılaşılan birçok hiperaldosteronizm vakası, renin anjiotensin sisteminin aktivitesindeki artışa sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Oysa primer hiperaldosteronizmlili hastalarda renin seviyesi düşüktür. Bu nedenle PHA vakalarının tespiti önemlidir. Ayrıca cerrahi olarak tedavi edilebilen bir hipertansiyon sebebi olması nedeniyle de doğru tanı konması önemlidir.

Retroperitoneal fibrozis, retroperitoneal yağ dokusunun sebebi bilinmeyen fibrotik hastalıdır. Etiyolojisi hakkında kesin bilinmemekle birlikte bazı ilaçlara ve malignitelere sekonder gelişebildiği bildirilmiştir. Yine sklerozan kolanjit, Riedel struması gibi fibrozisle seyreden hastalıklarla birlikteliği bildirilmiştir ⁽³⁾.

Bu olgu; 10 yıldır esansiyel hipertansiyon tanısı ile izlenen ve düzenli medikal tedavi almasına rağmen uç organ hasarlarının oluştuğu görülen bu vaka nedeniyle endokrin hipertansiyon nedenlerine dikkat çekmek, kronik hiperaldosteronizmin retroperitoneal fibrozis etyolojisinde rol alıp alamayacağını tartışmak amacıyla sunulmuştur.

OLGU

42 yaşında bayan hasta polikliniğimize 2 yıldır devam eden ve gittikçe artan, kronik yorgunluk, iştahsızlık, zaman zaman kollarında ve yüzünde uyuşma ve sıkıntı hissi ile başvurdu. Bu şikayetleri

nedeni ile birçok kez sağlık kuruluşlarına başvuran hastaya kansızlık ve yüksek tansiyonu olduğu söylenmiş. Ancak verilen tedavilere rağmen şikayetleri devam ettiğini söyleyen hasta psikiyatri polikliniğine yönlendirilmiş. Tansiyonunun sürekli yüksek seyretmesi nedeniyle hastanemiz dahiliye polikliniğine başvurmuş.

Hastanın özgeçmişinde 10 yıldır hipertansiyonu mevcuttu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Alkol sigara alışkanlığı yoktu. Kullandığı ilaçlar; silazopril tb 5 mg, amlodipin 10 mg. Ayrıca 6 aydır anti-depresan cipram almakta idi.

Fizik muayenede; şuur açık, koopere, oriente. Cilt soluk, turgor tonus normal. Boy:163 cm, kg: 45 idi. TA: 200/110 mmhg ölçülen hastanın, kardiyak oskultasyonunda apekte 1-2/6 sistolik üfürüm saptandı. Solunum sistemi ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Periferik LAP ve pretibial ödem saptanmadı.

Laboratuvar: Akş;103, kreatinin;1.1mg/dl Na;144mE/l K⁺;2.6mE/l CL;103mE/L, Ca²⁺; 9.4 mE/l Mg;2.1mE/l Htc; 32 Hb;10.1g/dl MCV; 81 Fe ve FeBK düşük. Diğer rutin biyokimyasal değerleri normaldi. Tiroid hormonları, kortizol, sex hormonları normal sınırlarda idi.

Hastanın ikili antihipertansif ilaç kullanılmasına rağmen tansiyonu her iki kolda da oldukça yüksekti. 10 yıldır hipertansiyonu olduğunu ve değişik birçok ilaç kullanmasına rağmen tansiyonunun normale düşmediğini söyleyen hastanın tedavisine Doksozasin 4 mg eklendi. Renal doopler USG ve 24 saatlik idrarda K⁺ atılımı testi istenerek, sonuçları ile tekrar başvurması söylendi. Hastanın 2. başvurusunda ölçülen kan basıncı 190/100 mmhg, serum K⁺ düzeyi 2.1 idi. Hastanın dirençli hipertansiyon ve hipokalemi nedeniyle ileri tetkikleri istendi.

Renal Doopler USG'de renovasküler hipertansiyon lehine bulgu saptanmadı. 24 saatlik idrarda K; 40 mEq idi.24 saatlik idrar VMA ve metanefrin ölçümü normal düzeyde bulundu.

Batın USG'de sağ surrenalde şüpheli nodüler lezyon saptanan hastanın hipokalemi ve hipertansiyonu da olması nedeniyle Conn sendromu olabileceği düşünülerek plasma aldosteron ve renin aktivitesi ölçümü istendi. Plasma renin aktivitesi; 0.5

ng/ml/saat (N;1-3 ng/ml/s), Plasma aldosteron düzeyi;55 ng/dl (5-25ng/dl). Aldosteron seviyesi yüksek, buna karşılık renin düzeyi düşük olan hastaya kaptopril testi yapıldı. Sonucun etkilenmediği görüldü.

Eko'da; sol ventrikül hipertrofisi - orta derecede diastolik disfonksiyon mevcuttu. Sağ sürrenaldeki kitlenin ileri tetkiki için istenen batın MR'de sağ sürrenalde 2.2* 2 cm boyutunda kitle, abdominal aortayı çevreleyen fokal retroperitoneal fibrozis saptandı. Hastanın tedavisine 100 mg spirinolacton ve oral potasyum preparatı eklendi.

Hasta, Conn sendromu öntanısı ile cerrahi kliniğine sevk edildi. Sağ sürrenalektomi cerrahisi uygulandı. Hastanın postop. 1 yıllık izlem sürecinde herhangi bir ilaç almadan ortalama kan basıncı 120/80 mmHg bulundu ve elektrolit imbalansı izlenmedi. Yine postop. 16. ayda çekilen kontrol MR'de aort çevresindeki fibrotik bandın kaybolduğu görüldü.

TARTIŞMA

Klasik primerhiperaldesteronizmin (PHA); tüm hipertansiyon hastaları içindeki oranı %0.5-2.2'dir (4). Bunun da %65'i aldosteron salgılayan adenomlara bağlanmıştır (2). Macaristan'dan bildirilen bir analizde 1958-2004 yılları arasındaki tüm primer hiperaldesteronizm vakaları taranmış, yalnızca 135 adet aldosteronizm salgılayan adenom vakası tespit edilmiştir (5). Danimarka'da 1977'den 1981'e kadar yalnızca 19 vaka belirlenmiştir (6). Bu yılda 1 milyon kişide 0.8 vakaya karşılık gelmektedir.

İlk vakaların Polonyalı olduğu sanılan bir hekim (Litynski-1953) tanımlanmasından sonra, bu ilginç sendromun ayırıcı özellikleri 1955'de Conn tarafından tanımlanmıştır (2). Az sayıdaki istisna dışında PHA'li hastalar hipertansiftir. Malign hipertansiyon şeklinde de seyredebilir. 136 hastadan oluşan bir seride ortalama kan basıncı 205/ 123 mmHg olarak bulunmuştur (7). Bizim vakamızda üçlü antihipertansif ilaç kullanmasına rağmen ortalama kan basıncı 200/125 mmHg idi.

Klinik uygulamada karşılaşılan birçok hiperaldesteronizm vakası renin-anjiyotensin aktivitesindeki artışa ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. Bu ne-

denle ayırıcı tanıda iki hedef vardır; 1- Hiperaldesteronizmin primer olduğunu ortaya koymak 2- Tedaviyi yönlendirmek için, PHA'ya neden olan esas patolojiyi belirlemek (adenom? hiperplazi? ayrımı)

Diğer habis hipertansiyon nedenlerinde görülen yüksek renin düzeylerinin tersine, primer hiperaldesteronizm bulunan hastalarda renin düzeyleri düşüktür (8). Aldosteron salgısının artışı, öncelikle renal tübüler sodyum Emilimini artırır ve böylece total sodyum artışı olur. Su Emilimi de arttığından sodyum düzeyleri normal bulunur. Ancak, daha sonra ANP artarak sodyum Emilimini durdurur. Aldosteron artışı, potasyum atılımını artırdıkça H⁺ kaybı artarken NH₃ yapımı da artar ve alkaloz gelişir (8,9).

Plazma renin aktivitesindeki düşüş, en erken bulgulardan birisidir. Vasküler hacimdeki başlangıçtaki artış ve kan basıncındaki yükselme sonucunda renal afferent arteriol duvarında baroreseptör mekanizmaları renin salgısını baskılar. Ancak plazma renin aktivitesindeki düşüş, aldosteron seviyelerinde azalmaya neden olmaz. Bu nedenle her iki test sonuçlarının birlikte değerlendirildiği plazma aldosteron / plazma renin aktivitesi oranı gerek taramada, gerek primer aldosteronizmin teşhisinde ve hatta bazı çalışma sonuçlarına göre tek taraflı ve iki taraflı formların ayırımında önemli bir test olmaktadır (2,9).

Gordon, PHA'yı 3 evrede incelemiş ve normokalemik ve normoaldesteronemik dönemde bile, bu testle teşhisin büyük ölçüde konabileceğini bildirmiştir. Plazma aldosteron düzeyi ve plazma renin aktivitesi, tercihan hasta hiçbir ilaç kullanmazken ve önceden herhangi bir diet uygulaması yapılmadan alınan periferik venöz kan örneklerinde ölçülür. 3 saat ayakta durduktan sonra, eş zamanlı alınan kan örneklerinde, hem plazma renin aktivitesi hem de aldosteronizm seviyeleri ölçülür. Oranın normal değeri, yaklaşık 10 olarak kabul edilmektedir. PHA'lı hastaların çoğunda bu değer 25'in üzerinde bulunmaktadır (10). Bizim vakamızda; plazma renin düzeyi; 0.5 ng/ml/s (N; 1-3 ng/ml/s), plazma aldosteron düzeyi; 55 ng/dl (5-25ng/dl), plazma aldosteron/ plazma renin aktivitesi; 110 idi.

1993 yılında Weinberger ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, plazma aldosteron /plaz-

ma renin aktivitesi oranının 30'un üzerinde ve plazma aldosteron düzeyinin 20 ng/dl üzerinde olduğu vakalarda, testin sensitivitesinin %90, spesifitesinin %91, pozitif prediktif değerinin %69 ve negatif prediktif değerinin ise %98 olduğu bildirilmiştir (11).

Kaptopril supresyon testi daha çok volüm yüklemenin riskli olduğu hastalarda tercih edilir. Plazma aldosteron seviyeleri, esansiyel hipertansiyonlu veya renovasküler hipertansiyonlu hastalarda, 25 mg oral kaptopril alımından 2 saat sonra belirgin baskılanırken (15 ng/dl nin altına iner), PHA li hastalarda 15 ng/dl nin üstünde kalır (9).

Hipokalemiye karşın idrar K düzeyleri 30 mEq/gün'den yüksektir. 24 saatteki idrar potasyum düzeyi 30 mmol den düşükse mineralokortikoid fazlalığı düşük bir olasılıktır ve hipopotaseminin başka nedenleri sorumlu olabilir. Hipopotaseminin etkileri arasında çabuk yorulma ve kas güçsüzlüğü hatta paralizye ilerleme (12), böbrek kontrasyon yeteneğinin kaybına bağlı poliüri, yüksek böbrek kisti insidensi (13), insülin salgılanmasında bozulma ve aterosklerozda hızlanma görülebilmektedir (14). Bizim hastamızın da çabuk yorulma ve güçsüzlük şikayeti mevcut olup 24 saatlik idrar K atılımı 40 mEq idi. Ayrıca böbrek kistleri mevcuttu.

Hipopotasemi ve hiperaldosteronizm ile seyreden 2 sendrom daha vardır: Batter sendromu ve Gitelman sendromu. Ancak bunlar normotansiftir. Liddle sendromunda ise hipertansiyon + hipopotasemi ve alkaloz saptanmakla birlikte aldosteron seviyesi düşük bulunur (2).

Retroperitoneal fibrozis, retroperitoneal yağ dokusunun sebebi bilinmeyen fibrotik hastalıktır. Etiyolojisi hakkında kesin bilinmemekle birlikte bazı ilaçlara ve malignitelere sekonder gelişebildiği bildirilmiştir. Yine sklerozan kolanjit, Riedel struması gibi fibrozisle seyreden hastalıklarla birlikteliği bildirilmiştir (3).

Aldosteronun mineralokortikoid reseptörü ile etkileşimi sonucunda, hızla genomik etkilere yolaçar. Bu etkileşim damar (15) kalp ile böbrekte fibrozisi uyarır (16). Primer hiperaldosteronizm vakalarında sol ventrikül hipertrofisi ve myokard iskemisi (17), serebrovasküler hastalık ve böbrek yetersizliği

(18), prevalansları yüksek bulunmuştur. Bizim hastamızda da sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon mevcut olup, 24 saatlik idrar kreatinin klirensi 50 bulunmuştur. Hastamızda gözlenen distal abdominal aortayı çevreleyen retroperitoneal fibrozisin etyolojisinde kronik hipokaleminin etkisi olabileceği düşünülmektedir. Nitekim postop. 1 yıl sonra çekilen görüntüleme yöntemleri ile bu oluşumun kaybolduğu gözlenmiştir.

Ayırıcı tanıda ikinci önemli basamak, primer hiperaldosteronizme neden olan adrenal bezdeki asıl patolojiyi ortaya koymaktır. Adenom ve 2 taraflı adrenal hiperplazinin ayırımı tedavi şekli için önemlidir. Adenomda tedavi cerrahi iken iki taraflı hiperplazide medikaldir.

Çapı 1 cm'den küçük nodüllerin BT ve MR ile görülmesi zordur. Adrenal venöz kan örneklerinde aldosteron ölçümü tümör veya hiperplaziyi ortaya koymadaki etkinliği %95 olarak bildirilmiştir (19). Ancak bu test oldukça invaziv ve tecrübe gerektiren bir testtir. Aldosteron biyosentezindeki son prekürsör olan 18OH kortikosteron ölçümleri de tanıda değerli olabilir. Adenomlu hastaların çoğunda yüksek tesbit edilirken (100 ng/dl ve üzeri) 2 taraflı adrenal hiperplazide bu artış gözlenmez.

Surrenal sintigrafisi diğer bir tanı seçeneğimiz olabilir. Altı saatte bir 0.5 ya da 1 mg deksametazon kullanılarak gerçekleştirilen baskılama sintigrafileri görülebilir olmayı sürdüren adenomlar ile birkaç gün deksametazon kullanıldıktan sonra sikkleşen iki taraflı hiperplaziler arasında ayırım yapılmasında daha iyi sonuçlar vermektedir (20).

Vakamız nadir görülen ve çoğu zaman tanı koymakta zorlanılan bir hipertansiyon sebebi olması, cerrahi olarak tedavi edilebilmesi ayrıca retroperitoneal fibrozis ile birlikteliği bildirilen ilk Conn sendromu olma özelliği nedeniyle yayınlamayı uygun bulduk.

KAYNAKLAR

1. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999; 353: 1341-1347.
2. Kaplan NM. *Klinik Hipertansiyon*. 8. baskı. İstanbul: Turgut yayıncılık; 2003.
3. Gümüşiş G, Doğanavşargil E. *Ege Klinik Romatoloji* 1. baskı. İzmir. Deniz yayıncılık. 1999; s319.

4. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987;147:1289-1293.
5. Szucs N, Glaz E, Varga I, et al. Diagnosis and treatment outcome in primary aldosteronism based on a retrospective analysis of 187 cases. *Orv Hetil* 2006;147(2):51-59.
6. Andersen GS, Lund JO, et al. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark. 1977-1981. *J Hum Hypertens* 1988;2:187-189.
7. Ferris JB, Beevers DG, Brown JJ, et al. Clinical biochemical and pathological features of low-renin primary hyperaldosteronism. *Am Heart J* 1978b; 95: 375-388.
8. Wu F, Bagg W, Drury PL. Progression of accelerated hypertension in untreated primary aldosteronism. *Aust N Z J Med* 2000;30:91.
9. Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2001; 357: 953-954
10. Gordon RD, Stowasser M, Rutherford JC. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? *World J Surg* 2001; 25(7): 941-947.
11. Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 1993 ;153: 2125-2129.
12. Huang Y-Y, Hsu BR-S, Tsai J-S. Paralytic myopathy-a leading clinical presentation for primary aldosteronism in Taiwan. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4038-4041.
13. Torres VE, Young WF Jr, Offord KP, Hattery RR. Association of hypokalemia, aldosteronism and renal cysts. *N Engl J Med* 1990; 322: 345-351.
14. Young DB, Ma G. Vascular protective effects of potassium. *Semin Nephrol* 1999; 19: 477-486.
15. Duprez D, De Buyzere M, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Cur Hypertens Rep* 2000; 2: 327-334.
16. Weber KT. Heart-hitting tales of salt and destruction. *J Lab Clin Med* 2000; 136: 7-13
17. Napoli C, Di Gregorio F, et al. Evidence of exercise-induced myocardial ischemia in patients with primary aldosteronism: the cross-sectional primary aldosteronism and heart Italian multicenter study. *J Investig Med* 1999; 47: 212-221
18. Nishimura M, Uzu T, Fujii T, et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 261-266.
19. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı. Ankara. MN Medikal-Nobel yayıncılık; 2005.
20. Shapiro B, Grekin R, Gross MD, Freitas JE. Interference by spironolactone on adrenocortical scintigraphy and other pitfalls in the location of adrenal abnormalities in primary aldosteronism. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 441-445.