

Hiperparatiroidi ve diabetes insipidus ile seyreden idiopatik adrenal hiperplazi olgusu

An adrenal hyperplasia case presenting with hyperparathyroidism and diabetes insipidus

Nur ŞENER, SemaUÇAK, Tayyibe SALER, Emine ŞATIR, Yüksel ALTUNTAŞ

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

ÖZET

Primer hiperaldosteronizm nedenleri arasında aldosteron salgılayan adenom, aldosteron salgılayan karsinom ile bilateral adrenokortikal hiperplazi yer almaktadır. Adrenokortikal hiperplazi vakalarının %25-35'ini teşkil eden idiopatik hiperaldosteronizmde adrenal kortekslerin makroskopik olarak normal, veya mikro ve makronodüllü, ya da mikroskopi ile hiperplazik oldukları gösterilmiştir. Biz bu olgu sunumumuzda 2 yaşından itibaren dirençli hipopotasemi tablosuyla seyreden ve bunun neden olduğu metabolik alkalozla bağlı iyonize kalsiyum düşüklüğü sonucu oluşan sekonder hiperparatiroidi ve yine hipopotasemiye bağlı nefrojenik diabetes insipiduslu vakayı irdeledik.

SUMMARY

Causes of primary hyperaldosteronism are aldosteron secreting adenoma, aldosteron secreting carcinoma and bilateral adrenocortical hyperplasia. %25-%35 of adrenocortical hyperplasia patients have idiopathic hyperaldosteronism. In these cases adrenal cortex may be normal, macronodular or micronodular macroscopically, or may be hyperplastic, microscopically. In our case report, we described a patient who had resistant hypokalemia since he was 2 years old. In this patient hypokalemia caused metabolic alkalosis which resulted a decrease in ionized calcium levels causing secondary hyperparathyroidism and patient also had hypokalemia related nephrogenic diabetes insipidus.

GİRİŞ

Hipertansiyon, açıklanamayan hipokalemi ve metabolik alkaloz triadı olan hastalarda primer hiperaldosteronizmden şüphelenilmelidir (1). Hipertansiyon ve hipokaleminin diğer iki önemli nedeni renovasküler hastalık ve uygun-suz yapılan diüretik tedavisidir. Daha nadir nedenler Cushing sendromu, meyan kökü kullanımı, bazı konjenital adrenal hiperplazi formları, Liddle sendromu, renin sekrete eden tümörlerdir. Primer hiperaldosteronizmlı vakalarda plazma renin aktivitesi tipik olarak çok düşüktür, genellikle < 1 ng/ml/h (2). Primer hiperaldosteronizmin oluşmasından aldosteron salgılayan adenom, aldosteron salgılayan karsinom ile bilateral adrenokortikal hiperplazi sorumludur. Hiperplazi zona glomerulozada olabileceği gibi zona fasikülatada da gelişebilir. Hiperplazi nodüler formda veya mikro düzeyde olabilir. Na-

diren unilateral hiperplazi de saptanabilir. Vakaların %25-35'ini teşkil eden idiopatik hiperaldosteronizmde adrenal kortekslerin makroskopik olarak normal, veya mikro ve makronodüllü, ya da mikroskopi ile hiperplazik oldukları gösterilmiştir. Vakaların %70-75'inde adrenokortikal adenoma, bu arada seyrek olarak karsinomun da bulunduğu genellikle kabul edilmekte, kalan %30-40 vakanın adrenal kortekste makroskopik veya mikroskopik düzeyde hiperplazi sebebiyle geliştiği bilinmektedir. Aldosteron fazlalığı böbreklerde distal tubuler sodyum reabsorbsiyonunu artırır. Sodyumla beraber su tutulduğundan serum sodyum konsantrasyonu değişmeyebilir. Artan volüm ve vasküler periferik rezistans hipertansiyona sebep olur. Diğer taraftan aldosteronun etkisiyle renal distal tübüllerden potasyum kaybedilerek hipopotasemi gelişir. Elektrolit dengesiyle uyumlu bir şekilde böbreklerden H iyonu kaybı da gerçekleşir. Böylece hipopotasemik alkalozis ortaya çıkar. Renal konsantrasyon kapasitesi azaldığından poliüri başlar. İdrarla potasyum kaybı devam eder.

Yazışma Adresi:

Nur ŞENER
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

OLGU BİLDİRİSİ

Polikliniğimize başvurduğunda TA 170/90 mmHg ve potasyum değeri 1,8 mEq/L saptanan 19 yaşında erkek hasta, 8 aylıkken çok susadığı ve çok idrar çıkardığı fark edilmesi üzerine, 2 yaşındayken başvurduğu hastanede bu şikayetlerle tetkik edilmiş. O zamanki epikrizine göre TA 120/60 mmHg, hipokrom anemi, K:2,3 mEq/L saptanmış. Yapılan susuzluk testi nefrojenik diabetes insipidus ile uyumlu saptanmış. Plazma ADH düzeyi normal saptanmış. (ADH:1,2 pg/ml (1,1-7,4)). Plazma aldosteron: 50 ng/dl (1-16), plazma renin aktivitesi: 0,71 ng/dl (0,1-3,1) saptanmış. Poliüri, polidipsi, hipokalemi, hipertansiyon, aldosteron yüksekliği ile primer hiperaldosteronizm düşünülerek spironalakton başlanmış. 8 yaşındayken yine poliüri, polidipsi şikayetiyle çocuk endokrinoloji bölümüne başvurmuş ve 10 yıldır primer hiperaldosteronizm, nefrojenik diabetes insipidus, sekonder hiperparatiroidi tanılarıyla takipteymiş. Kontrollerine düzenli gitmeyen ve ilaçlarını düzenli kullanmayan hastanın 2003 yılında bakılan plazma aldosteron:1207 pg/ml, plazma renin aktivitesi: 1,9 pg/ml. (plazma aldosteron/plazma renin aktivitesi oranı >30). 2003 yılında adrenal glandlara yönelik yapılan MR'da sürrenallere ait patolojik bulgu saptanmamış ancak, I 131 NP-59 İV verilerek yapılan adrenal korteks sintigrafisinde, solda daha belirgin olmak üzere her iki adrenal kortekste iyodokolesterol tutulumu izlenmiştir. Bu bulgu her iki adrenal korteksinde hiperplazi lehine yorumlanmıştır. Kemiklerde litik lezyonlar, skolyoz, sağ ayak baş parmağında tümoral oluşum olan hastaya, 2005 yılında sağ ayak baş parmağı tümoral kitle rezeksiyonu yapılmış, patoloji raporu benign yumuşak doku tm ile uyumlu saptanmış. 2006 yılında skolyoz düzeltme ameliyatı yapılmış. Soy geçmişinde anne, baba, 2 kardeş sağ-sağlıklı, anne baba arasında akrabalık yok. Sigara 5 paket/yıl, alkol kullanmıyor. Başvurduğunda kullandığı ilaçlar spironolakton 100 mg (düzensiz kullanıyor), nifedipin 30 mg 2x1, potasyum sitrat-potasyum karbonat tb 3x1, risperidone 2 mg 2x1, valproik asit 500 mg 3x1

(Risperidone ve valproik asit 1 aydır almıyor). Kardiovasküler sistem muayenesinde, TA 170/90 mmHg, S1 normal, S2 sert idi, aort odağında 3/6 sistolik üfürüm duyulmaktaydı. Diğer sistem muayeneleri normal saptandı. Daha önceki kontrollerinde poliüri polidipsi nedeniyle susuzluk testi uygulanan ve nefrojenik diabetes insipidus tanısı konan hastada günlük aldığı-çıkardığı takibi yapıldı, hipopotasemik olduğu dönemde günlük sıvı alımı ortalama 6000 cc, diürezisi ise 5500-6000 cc arası değişmekte idi.. Susuzluk testi yapılan hastanın oral alımı kısıtlandığında 500 cc idrar çıkışı oldu ve idrar dansitesinde azalma meydana gelmedi. Hastanın kliniğimize gelişindeki patolojik laboratuvar bulguları, kreatinin 1,44 mg/dl, K 1,8 mmol/l, i-PTH 172 pg/ml, demir 28 ug/dl, TDBK 343 ug/dl, ferritin 4 ng/ml idi. Gelişinde, hipopotasemik iken bakılan kan gazında pH: 7,503 pCO2:57 pO2:33 HCO3:44 SO2:70, spironolakton tedavisi sonrası normopotasemik iken bakılan kan gazında ph:7,386 pCO2:42 PO2:40 HCO3:25 SO2:74 saptandı. 24 saatlik idrarda, mikroalbumin:351 mg/gün (0-30), kreatinin:926mg/gün (1040-2350), kalsiyum:238mg/gün (100-300), fosfor 387 mg/gün (400-1300), magnezyum:112 mg/gün (12-292), sodyum 189mmol/gün (40-220), potasyum:47 mmol/gün (25-125), klor 94 mmol/gün (110-250), protein 535 mg/gün (0-150) saptandı. Kreatinin klirensi:50 ml/dk olarak hesaplandı. İyonize kalsiyum (kan ph'sı 7.36 iken) :1,11 mmol /l (1,12-1,32). 25 OH Vitamin D3:12 ng/ml (10-40). 17 OH progesteron:2,2ng/ml (0,2-1,8). Kliniğimize yatışında çekilen üst abdomen MR'da tüm sekanslarda surrenal gland lojlarında patolojik kontrast tutulumu ve kontur veren belirgin kitlesel lezyon izlenmemiştir. Abdomen USG'de her iki böbrek normal şekil ve boyuttadır. Bilateral böbrek parankim ekojeniteleri artmış olup grade 2 parankimal hastalık lehine değerlendirildi. Parankimal kalınlıklar tabiidir. Ekokardiografisinde sol ventrikül ve aort kökü belirgin olarak genişlemiş, diğer kalp boşlukları normal genişliktedir. Sol ventrikül duvar kalınlıkları artmıştır. Aort kapak gevşek yapıda,prolabe oluyor. Mitral küspis gevşek ya-

ıda prolabe oluyor. (4+) aort yetmezliği tespit edildi. EF %51. BMD'sinde femurda %34 oranında kayıp mevcuttur. Lomber bölge ölçümü normal görülmekle birlikte stabilizasyon materyalleri (platin) bulunduğundan bu bölge sağlıklı değerlendirilemedi.

TARTIŞMA

8 aylıkken poliüri, polidipsisi başlayan, 2 yaşında hipokalemisi ve hipertansiyonu fark edilen hastanın o zamanki tetkiklerinde PAC/PRA>30, adrenal bez MR'ında patolojik bulgu saptanmamış, ancak 131-I-iodokolesterol sintigrafisinde bilateral hiperplazi ile uyumlu tutulum olması nedeniyle, primer aldosteronizm tanısı almış ve spironolakton tedavisine başlanmıştır. İlaçlarını düzenli kullanmayan, kontrollerine düzenli gitmeyen hastanın geçen bu sürenin çoğunda hipertansif, hipokalemik ve metabolik alkalozda olarak hayatını devam ettirdiği düşünülmüştür. 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve proteinürüsü, kreatinin klirensinin 50 ml/dk olması, kontrolsüz hipertansiyona bağlı nefropati geliştiğinin bir göstergesidir. Hiperparatiroidisi olan hastanın kan total kalsiyum ve fosfor normal ancak iyonize kalsiyum değeri metabolik alkalozdan dolayı düşük saptanmıştır. Hiperaldosteronizmde, hiperkalsiüri ve hipermağneziüri nedeniyle sekonder hiperparatiroidi gelişebileceği göz önünde bulundurulmuş, ancak 24 saatlik idrarda kalsiyum ve magnezyum düzeyi normal saptanmıştır (3,4). 25 OH Vitamin D3'ün normal sınırlar içinde saptanması, orta derecede kronik böbrek yetmezliği olan olguda, böbrek yetmezliğinin mevcut olan hiperparatiroidiye katkısının olmadığını düşündürmüştür. İ-PTH 172 pg/ml, serum total kalsiyum 9,3 mg/dl, serum fosfor 3,9 mg/dl, serum iyonize kalsiyum 1,11 mmol/L, 24 saatlik idrarda kalsiyum 238mg/gün, magnezyum:112 mg/gün saptanan hastada tüm bu veriler ışığında hiperparatiroidinin, hipopotaseminin neden olduğu, metabolik alkaloz sonucu gelişen iyonize kalsiyum düşüklüğüne sekonder olduğuna karar verildi. Daha önceki kontrollerinde poliüri polidipsi nedeniyle susuzluk testi uygulanan ve nefrojenik diabetes insipidus tanı-

sı konan hastanın, hipopotasemik olduğu dönemde günlük sıvı alımı ortalama 6000 cc, diüresi ise 5500-6000 cc arası değişmekte idi. Spironolakton tedavisi sonrası normokalemik dönemde hastanın sıvı ihtiyacı ve günlük idrar miktarı 3500-4000cc'ye kadar düştü. Buna dayanarak hastada hipopotasemiye sekonder nefrojenik insipidus tanısı konuldu. Plasma potasyum konsantrasyonu 3meq/L altına düştüğünde böbreğin konsantrasyon yeteneği bozulur. Hiperkalsemiye olduğu gibi ADH'a kollektör tubul yanıtı ve henlenin çıkan kalın kolunda sodyum klorid reabsorpsiyonu azalır (5, 6). Hipertansiyon, poliüri, polidipsi ile başvuran, hipopotasemisi olan ve plazma aldosteron konsantrasyonu/plazma renin aktivitesi oranı>30 olan hastada primer hiperaldosteronizm tanısı konuldu. İki saat ayakta durduktan sonra sabah saat 08.00 de bakılan plazma aldosteron konsantrasyonu/plazma renin aktivitesi oranının 30'un üstünde olması primer hiperaldosteronizm tanısı için %90 duyarlılık ve özgüllüktedir (3). Plazma aldosteron konsantrasyonu/plazma renin aktivitesi oranının 40 veya 50'nin üstünde olması veya ölçümün 25-50 mg kaptopril verilmesinden 60-90 dakika sonra yapılması primer hiperaldosteronizm tanısında daha değerlidir (7). 2003 yılında ve hastanın kliniğimize yatışında adrenal glandlara yönelik yapılan MR'da patoloji saptanmamış, I 131 NP-59 İV verilerek yapılan adrenal korteks sintigrafisinde, solda daha belirgin olmak üzere her iki adrenal kortekste iyodokolesterol tutulumu izlenmiştir. Bu bulgularla hastada ön planda idiopatik bilateral adrenal hiperplazi tanısı düşünüldü. Primer hiperaldosteronizmde MR veya BT ilk seçilecek görüntüleme yöntemleridir. Bazı hastalarda adrenal glandlar BT ve MR'da normal görünebilir. 131-I-iodokolesterol sintigrafisi 1,5 cm'den büyük adenomların ve adrenokortikal hiperplazinin tanınmasında tam duyarlıdır. Hastaya idiopatik adrenal hiperplazi tanısıyla spironolakton 400 mg/gün tedavisi başlandı. Hipertansiyonu devam eden hastanın tedavisine lisinopril 10 mg 1x1 eklendi. Hastanın TA 110/70-130/80 mmHg sınırlarında setretti. Potasyum düzeyi normale dönen ve sonrasında hiperpota-

semi gelişen hastada plazma kreatininin 1,8 mg/dl'ye kada yükseldi, lisinopril tb 10 mg ke-sildi, tedaviye nifedipine tb 30 mg 2x1 eklendi. Potasyum düzeyi normale dönen hastanın kan gazı değerleri PH:7,38 pCO₂:42 PO₂:40 HCO₃:25 SO₂:74 olarak normale döndü. İdrar çıkışı 3500-4000 cc olarak normale döndü. Hasta aylık kontrollere çağırılarak taburcu edildi. İdiopatik adrenal hiperplazili hastalarda sub-total adrenalectomi genellikle faydasızdır, yal-

nızca hastaların küçük bir kısmında, klinik olarak anlamlı hipotansif yanıt alınmıştır (8). Biz bu olgu sunumumuzda 2 yaşından itibaren dirençli hipopotasemi tablosuyla seyreden ve il-ginç olarak hipopotaseminin neden olduğu me-tabolik alkalozla bağlı iyonize kalsiyum düşük-lüğü sonucu oluşan sekonder hiperparatiroidi ve yine hipopotasemiye bağlı nefrojenik diabe-tes insipiduslu vakayı nadir görülmesi nedeni-y-le sunduk.

KAYNAKLAR

1. Stewart PM: Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 17:1341-7, 1999.
2. Weinberger MH, Fineberg NS: The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 27: 2125-9, 1993.
3. Goodwin KD, Ahokas RA, Bhattacharya SK, Sun Y, Gerling IC, Weber KT: Preventing oxidative stres in rats with aldosteronism by calcitriol and dietary calcium and mag-nesium supplements. *Am J Med Sci* :73-8, 2006.
4. Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Myers LK, Xing Z, Smith RA, Gerling IC, Weber KT: Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldoste-ronism. *Circulation* 22: 871-8, 2005.
5. Marples D, Frøkiaer J, Dørup J, Knepper MA, Nielsen S: Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cor-tex. *J Clin Invest* 15:1960-8, 1996.
6. Koloğlu: *Temel ve Klinik Endokrinoloji* 2. baskı, sayfa 62
7. Kaplan NM: Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 737-45, 2006.
8. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, Vaughan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, Müller FB, Acevedo R, Ulick S, Laragh Diagnosis and treatment of primary hyperaldos-teronism. *J. Ann Intern Med* 1:877-85, 1994