

CONN'I SÜNDROOM

Viktor Võsotšin

MEELDETULETUSEKS

- Conni sündroom – primaarne aldosteronism (PA)
- Aldosteroon reguleerib Na ja K transporti läbi rakumembraani neerude distaalsetes tuubulites, soole limaskestas, higi- ja süljenäärmetes.
- Aldosterooni toimed
 - Na transport tuubulirakku
 - Tasakaalustamiseks K ja H liiguvad tuubuli valendikku

PRIMAARNE HÜPERALDOSTERONISM

- Tõusnud aldosterooni produktsioon
 - Produtseeritakse sõltumatult RAAS süsteemist
 - Põhjustab
 - Na retensiooni
 - Vee retensiooni
 - Reniini tasame langust (negatiivne tagasiside)
 - Hüpokalieemiat

Aldosterooni produtseeriv adenoom – APA	~35 % juhtudest
Bilateraalne neerupealite hüperplaasia - BAH	~60 % juhtudest

ARVAMUSED LAHKNEVAD

Table 2
Causes of Primary Aldosteronism

Cause	Estimated Prevalence*
BAH	33–66
APA	33–66
Unilateral adrenal hyperplasia	<1
Adrenal carcinoma	Rare
Type 1 familial hyperaldosteronism	Rare
Type 2 familial hyperaldosteronism	Rare

Sources.—References 7, 14, 15, 17.

*Numbers indicate percentage of cases.

PA SÜMPTOMAATIKA

- Sageli asümptomaatiline
- Väljendunud hüpokalieemia tunnused (enamus PA patsientidest on normokaleemilised)
 - Lihaste nõrkus, krampid, paresteesiad, polüuuria, polüdipsia
- Mõõdukas kuni raske hüpertensioon
 - Sageli resistentne enimkasutatavatele ravimitele
 - Igal kõrgeenenud RR-ga patsiendil võib kahtlustada PA

KELLEL OTSIDA PA

PATSIENTIDE RÜHM	LEVIMUS
Kerge hüpertensioon (RR 140/90 – 159/99 mmHg)	2 %
Mõõdukas hüpertensioon (RR 160/100 – 179/109 mmHg)	8 %
Raske hüpertensioon (RR >180/110 mmHg)	13 %
Resistentne hüpertensioon (RR >140/90 mmHg vaatamata ravile 3 preparaadiga)	17 – 23 %
Hüpertensiivsed patsiendid spontaanse või diureetikumraviga indutseeritud hüpokalieemiga	PA on selles rühmas sagedasem, täpsemad andmed siiski puuduvad
Hüpertensioon koos intsidentloomiga neerupealises	2 %
Hüpertensioon + perekonna anamneesis varases eas hüpertensioon või tserebrovaskulaarne haigus	
Kõik hüpertensiivsed PA haigete 1. astme sugulased	

MIKS ON PA DIAGNOOSIMINE OLULINE

- Hüperaldosteronismi toimed
- On olemas spetsiifiline ravi
- Oluline diferentsida ühe- ja mõlemapoolse protsessi vahel
- Ühepoolse APA patsientidel väheneb vasaku vatsakese paksus ja mass 1 aasta jooksul pärast haige neerupealise eemaldamist
- Umbes pooltel ühepoolse APA haigetel normaliseerub RR (<140/90 mmHg) pärast haige neerupealise eemaldamist
- Kuni 100 %-l ühepoolse APA haigetest langeb RR ning normaliseerub K tase seerumis pärast ühepoolset neerupealise eemaldamist

ARR

- Hetkel kõige usaldusväärsem PA skriininguks
- Selle arvutamiseks on vaja teada PRA ja PAC
- Soovitavalt vereproove võtta hommikul, ei ole vaja püsti/pikali stimulatsiooni
- Testi ajal võib võtta peaaegu kõiki antihüpertensiivseid ravimeid (v.a. spironolaktoon (MR antagonist) – 6 nädalat ilma!)
- Kui ARR on >30 , tuleb teostada täiendavaid uuriguid

ARR – aldosteron to renin ratio, PRA – plasma renin activity, PAC – plasma aldosterone concentration, MR – mineralocorticoid, ENaC – neeru kogumistorukeste epiteelis paiknev naatriumi kanal, mille aktiivsus sõltub aldosteroonist

AP DIAGNOOSI KINNITAMINE

- ARR ei ole diagnostiline – tuleb kinnitada kontrollimatut aldosterooni sekretsiooni
- Kasutatakse i/v isotoonilise soolalahuse infusioontesti e mahukoormustesti
- Tervetel inimestel: soolakoormus → PAC langeb
- PA-ga patsientidel PAC ei reageeri voluumeni e mahu suurenemisele, sest aldosteroon eritub autonoomselt

PA ALATÜÜBI MÄÄRAMINE

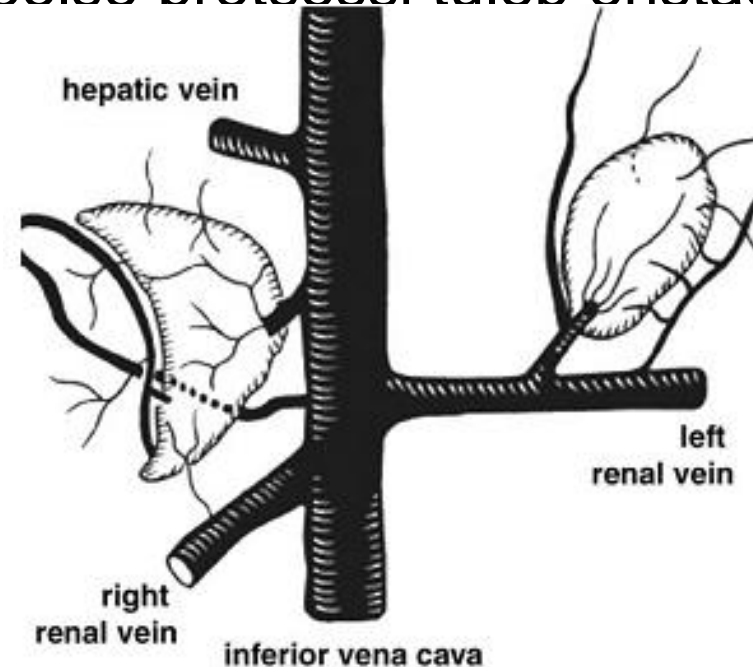
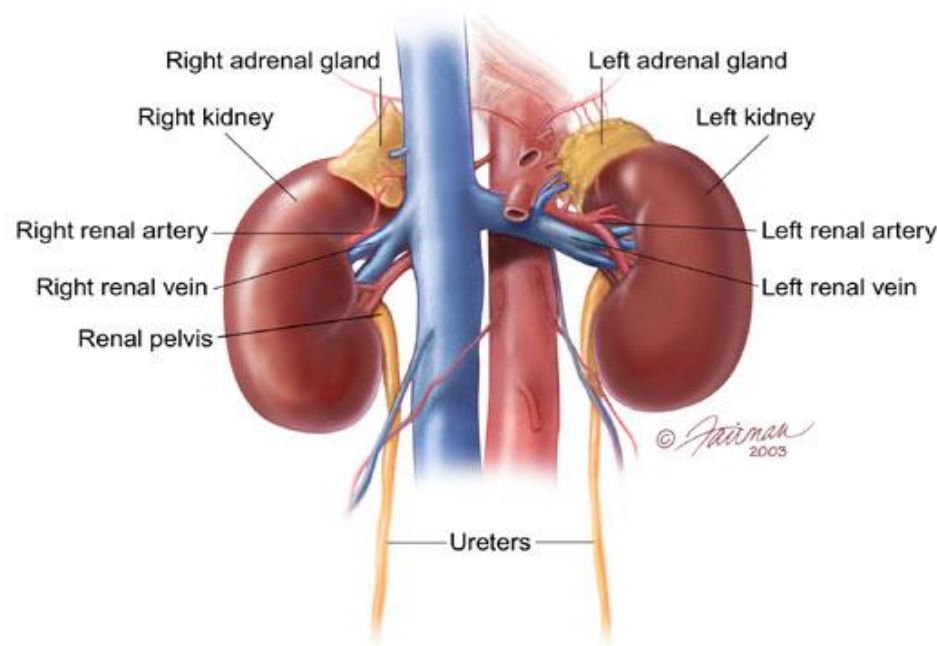
- APA ja BAH vaheline diferentsimine pole võimalik ainuüksi kliinilise pildi või biokeemia tulemuste põhjal
- Samas erinevad raviviisid eeldavad võimalikult täpset infot alloleva patoloogia kohta
- Kasutusel enamasti KT uuringud
- Mõned eelistavad MRT
- Kuldstandard – AVS (adrenal venous sampling)

PA ALATÜÜBI MÄÄRAMINE

- Kõhu CT
 - Esmane ettekujutus alatüübist
 - Ca! väljalülitamiseks
- APA – väike (<2 cm) hüpodensiivne sõlm
- BAH – normaalsed või kerge sõlmelisusega neerupealised
- Aldosterooni produtseerivad Ca!-d reeglina $d > 4$ cm
- Mittefunktsioneerivad ühepoolised neerupealiste makroadenoomid pole sugugi haruldus, eriti vanematel (>40 a.v.)
- Ühes uuringus CT alusel hiljem 111 kirurgiliselt tõestatud APA juhtumist õnnestus määrata õiget aldosterooni sekreteeriva adenoomi asukohta ainult 59-l patsiendil
- Samas uuringus CT alusel leiti $< 25\%$ < 1 cm suurustest APA

ALDOSTEROONI MÄÄRAMINE NEERUPEALISTE VEENIDE KATETERISEERIMISEL SAADUD VEREPROOVIDES – AVS

- Endocrine Society Clinical Practice Guideline:
kui PA kirurgiline ravi on võimalik ning patsient on sellega nõus. ühepoolse ja mõlemapoolse protsessi tuleb eristada



APA suhtes	AVS	CT
Tundlikkus	95 %	78 %
Spetsiifilisus	100 %	75 %

AVS

- PA + CT normaalsed neerupealised
- PA + ühepoolne mikroadenoom (< 1 cm)
- PA + ühepoolne makroadenoom (> 1 cm)
- PA + ühepoolne koore tihenemine
- PA + mõlemapoolne mikro- või makroadenoom (nende kombinatsioon)

- Paljud keskused kasutavad ACTH stimulatsiooni vahetult enne uuringut

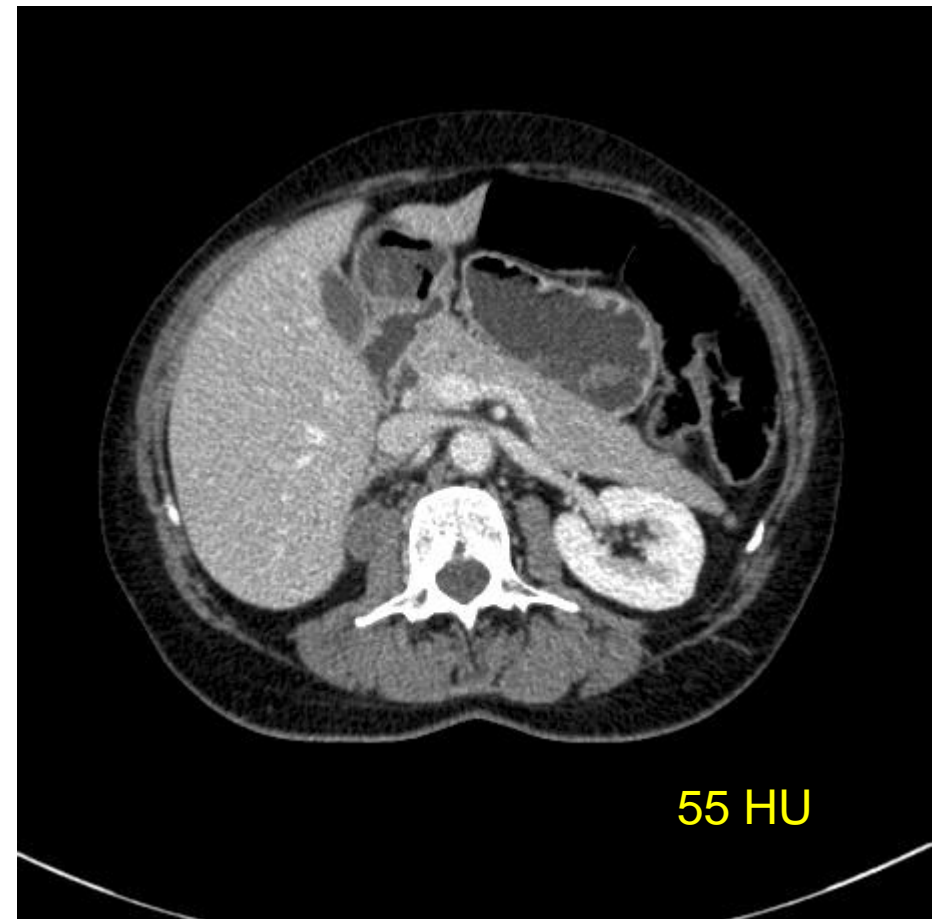
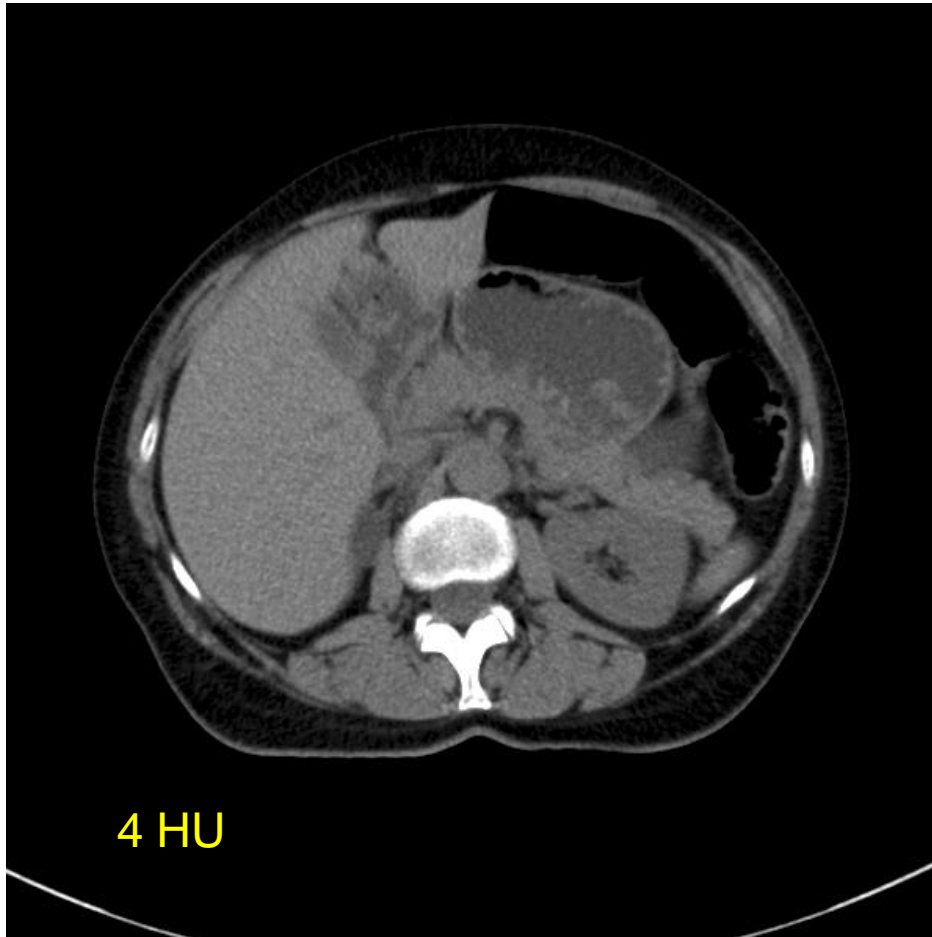
AVS VÕIMALIKUD TÜSISTUSED

- Neerupealise hemorraagia
 - Tugev valu
 - Palavik
- Neerupealise infarkt
- Neerupealise veeni perforatsioon
- Neerupealise veeni tromboos
- Haruldased
- Tüsistuste sagedus langeb kui kasutada väiksemad KA mahud

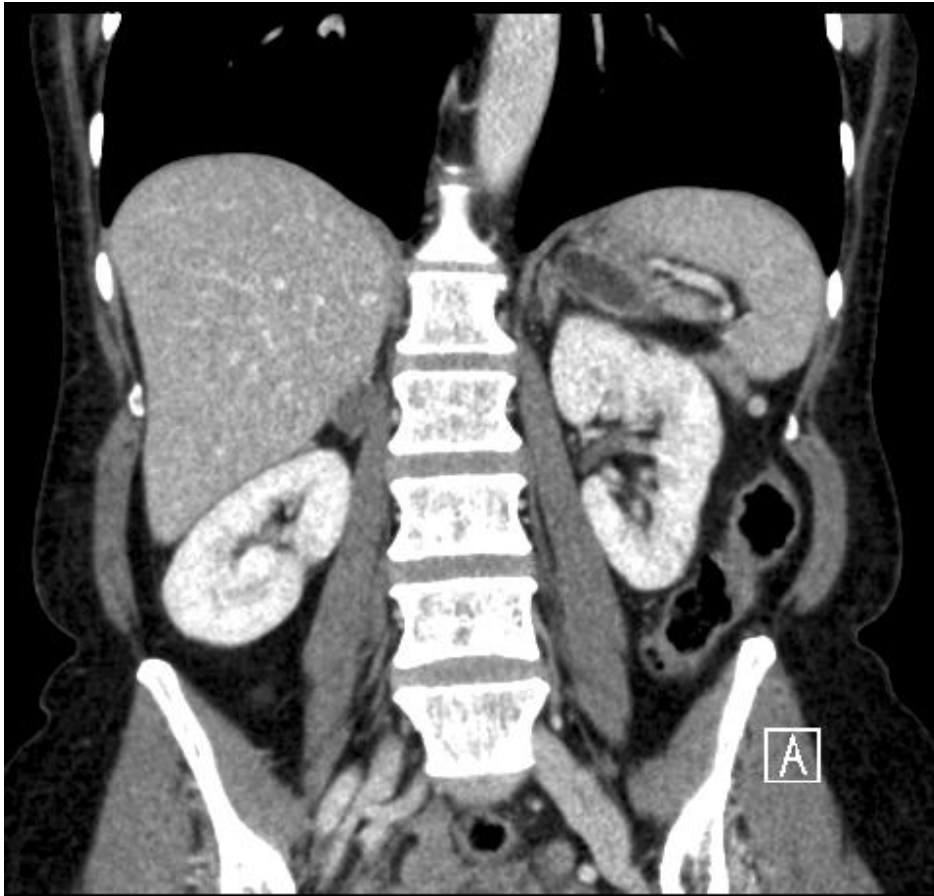
N, 58

- Detsember 2009 – kehv enesetunne tööol (pearinglus, iiveldus), mõõdetud RR – 200/110 mmHg
- Kardioloogi konsultatsioon, kes oletas, et võib olla tegemist endokriinse hüpertensiooniga, kuna hüpertensioon allus väga halvasti ravile ning perearsti poolt tellitud UH-s paremas neerupealises lisamass
- Endokrinoloogi konsultatsioon
 - ARR 86.0
 - 24.03.2010 CT: paremas neerupealises madala tihedusega sõlm 1.8x1.1 cm

KT LEID



KT LEID



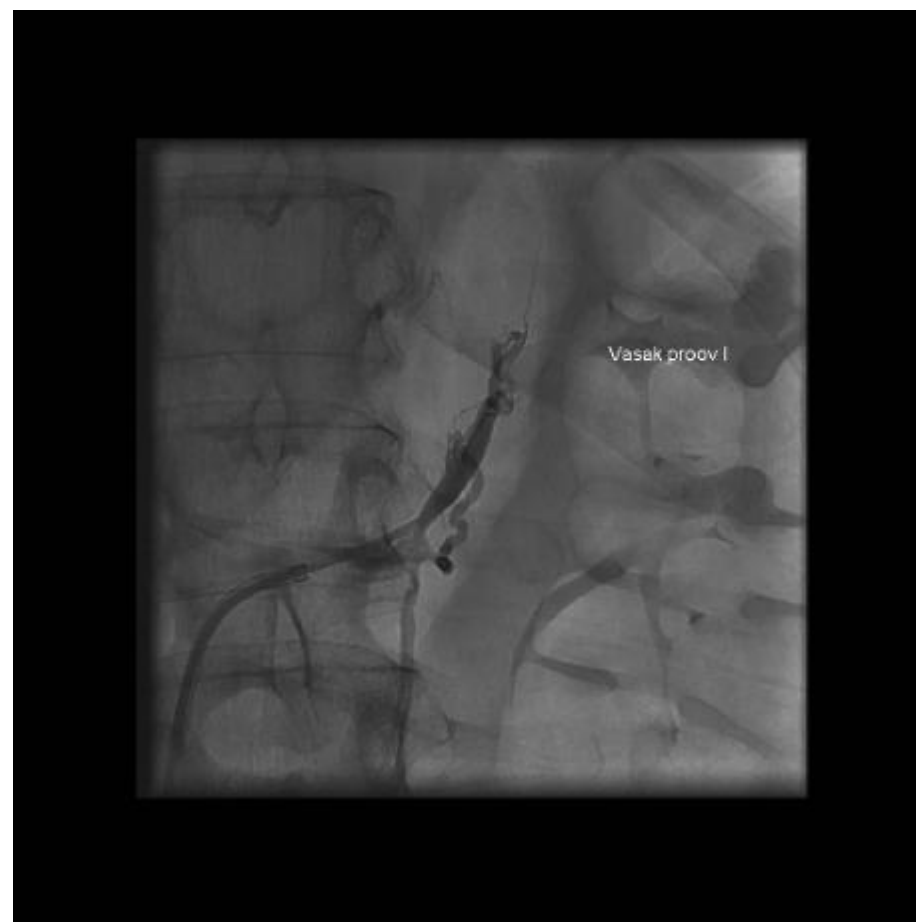
UURINGUD STATIONAARIS

- Hospitaliseeritud 2010.a. mais
- Teostatud soolakoormustest
- Enne testi
 - PAC 533 pmol/l (19.2 ng/dL)
 - K 4.4 mmol/l, Na 144 mmol/l
- Pärast testi
 - PAC 540 pmol/l
- Tegemist on primaarse aldsteronismiga, arvestades CT leidu, tõenäoliselt – APA. Aldosteronismi lateraliseerimise gradienti määramiseks ja neerupealiste bilateraalse hüperplaasia välistamiseks suunatud hospitaliseerida plaanilises korras endokrinoloogia statsionaari.

LATERALISATSIOONIGRADIENTI MÄÄRAMINE

- Hospitaliseeritud 12.10.2010.a.
- Enne protseduuri on oluline normokalieemia ja 6 nädalat pausi spironolaktooniga
 - RR 170/100 mmHg
- Selektiivne ja superselektiivne neerupealiste veenide venograafia venoosse vere proovide võtmisega.
- Kirjeldus: Paremast neerupealise veenist võetud kokku kaks analüüsi samaaegselt perifeerse veeni vereproovi võtmisega. Vasakult läbi raskuste koaksiaaltehnikat kasutades siiski selektiivselt kateteriseeritud diafragmaalveeni ja neerupealise veeni ühine kollektor ning võetud sellest vereanalüüs.

ANGIOGRAAFIA



TULEMUSED

Koht, kust veri võeti	Kortisool, nmol/l	Aldosteroon, pmol/l
Parem neerupealis 1	16 278*	244 030*
Parem perifeeria 1	1 302	1 732.8
Parem neerupealis 2	14 871*	98 725*
Parem perifeeria 2	1 357	1 494.7
Vasak neerupealis	10 898*	4 698*
Vasak perifeeria	1 562*	2 315.2

* - lahjendusega

30 min enne planeeritud protseduri algust alustati S. Synactheni manustamist perfuusoriga kiirusega 10 ml/h (50 µg S. Synactheni tunnis)

TULEMUSTE INTERPRETATSIOON

- Õnnestunud kateteriseerimist näitab v.suparenalis'e/v.iliaca kortisooli suhe >5 (>2)
- Antud juhul:
 - Parem pool 1: $16\,278 / 1\,302 = 12.5$
 - Parem pool 2: $14\,871 / 1\,357 = 10.96$
 - Vasak pool: $10\,898 / 1\,562 = 6.98$
- Mõlemad neerupealiste veenid olid edukalt kateteriseeritud ning veri oli võetud õigest kohast

LATERALISATSIOONI GRADIENTI ARVUTAMINE NEERUPEALISTE VEENIDE SELEKTIIVSEL KATETERISEERIMISEL SAADUD TULEMUSTE ALUSEL

- Leiame kortisooli järgi **korrigeeritud** aldosterooni väärtusi:
 - Parem neerupealis 1: $\text{Aldo/Kort} = 244\,030 / 16\,728 = 14.99$
 - Parem neerupealis 2: $\text{Aldo/Kort} = 98\,725 / 14\,871 = 6.64$
 - Vasak neerupealis: $\text{Aldo/Kort} = 4\,698 / 10\,898 = 0.43$
- Leiame **suhe kõrgema ja madalama** korrigeeritud aldosterooni väärtuste vahel:
 - Suhe1: $\text{parem neerupealis1/vasak neerupealis} = 14.99/0.43 = \mathbf{34.86}$
 - Suhe2: $\text{parem neerupealis2/vasak neerupealis} = 6.64/0.43 = \mathbf{15.44}$
- Kindlat lateralisatsiooni gradienti näitab suhe üle 4
- Antud juhul on näidustatud laparoskoopiline ühepoolne adrenalektoomia

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Role of Radiology in the Management of Primary Aldosteronism, Shilpan M. Patel et al., RadioGraphics 2007;27:1145–1157
2. Adrenal Vein Sampling: How to Make It Quick, Easy, and Successful, Nicholas Daunt, RadioGraphics 2005;25:S143–S158
3. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, John W. Funder et al., J Clin Endocrinol Metab. September 2008, 93(9):3266–3281
4. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome, William F. Young, Clinical Endocrinology (2007) 66, 607– 618