

Aldosteronism - primär

Innehåll

Innehåll	1
Bakgrund.....	2
Orsaker	2
Familjär hyperaldosteronism (1-2%?) – tre olika former:.....	2
Genetisk utredning	2
Indikation för screening.....	2
Primär screening.....	3
Felkällor	3
Läkemedel.....	3
Differentialdiagnostik	4
Sekundär aldosteronism	4
Pseudohyperaldosteronism	4
Konfirmationstest	4
NaCl saltinfusionstest	4
NaCl oral belastning- alternativ/komplettering.....	4
Radiologi	5
Binjurevenkateterisering (via dagvård eller avd).....	5
Indikation.....	5
Tolkning	5
Alternativ	5
Endokrinkirurgi	5
Behandling.....	6
Kirurgisk behandling vid ensidig sjukdom.....	6
Medicinsk behandling vid bilateral sjukdom	6
Referenser:	6
SCHEMA.....	7

Bakgrund

Primär aldosteronism (PA) innebär autonom överproduktion av aldosteron från binjurebarkens zona glomerulosa som leder till retention av natrium, hypertoni och ökad kaliumutsöndring i urinen. Kalium i serum kan vara sänkt eller normalt. Renin-angiotensinsystemet är hämmat. Renin är lågt, aldosteron normalt eller förhöjt. Aldosteron/renin-kvoten är förhöjd. Prevalensen i Sverige är oklar, men grova beräkningar har pekat mot ca 7 % av alla med idiopatisk hypertoni, d.v.s. är således ett underdiagnosticerat tillstånd. Genetiska rubbningar delvis kartlagda.

Orsaker

Bilateral adrenal hyperplasi (60 %)
Aldosteronproducerande adenom (35 %) – Conn's
Primär unilateral hyperplasi (1-2%)
Binjurebarkscancer med mineralkortikoid överproduktion (<1%)

Familjär hyperaldosteronism (1-2%?) – tre olika former:

Typ 1: Autosomt dominat rubbning. I regel tidig debut (barn, ungdomar) och mer sällan hypokalemi men hypertoni. Glukokortikoid-beroende (GRA) hämningsbar aldosteronism beror på CYP11B1/CYP11B2 hydridgen. Oftast associerat med bilateral adrenal hyperplasi där hyperaldosteronismen kan hämmas med dexametason (ACTH-beroende).

Typ 2: Autosomt dominant rubbning, associerat med kromosom 7p22, exakt mutation oklart.

Typ 3: Mutation kaliumkanal subenhet KCNJ5. Denna typ misstänks hos unga barn med ofta uttalad primär aldosteronism samt massiv adrenal hyperplasi.

Genetisk utredning

Yngre < 20 år, ärftlighet för PA, stroke med hypertoni <40 år, => gentest för familjär hyperaldosteronism typ 1 (GRA) eller typ 3.

Indikation för screening

- Hypertoni i kombination med hypokalemi
- Adrenalt Incidentalom med hypertoni
- 140/90 med ≥ 3 läkemedel
- Svår hypertoni med BT $\geq 150/100$
- Hypertoni vid < 40 år
- Ärftlighet för hypertoni i ung ålder (< 40 år) eller ärftlighet för PA

Primär screening

Aldosteron/renin kvot (ARR) - Eftersträva normokalemi i samband med provtagning (hypokalemi hämmar aldosteron).

1. Uppmuntra till en välsaltad kost snarare än saltfattig, notera där att både en saltfattig och en saltrik kost kan ge en falsk kvot enligt nedan.
2. Undvik lakrits veckorna inför provtagning
3. Primär screening utförs i regel under pågående blodtrycksmedicinering, minst påverkan med kalciumflödeshämmare och alfareceptorblockare.
4. Dock bör kaliumsparande läkemedel så som SPIRONOLAKTON, EPLERENON och AMILORID som grundregel undvikas.

Analys: p-renin mIE/l och p-aldosteron pmol/l. Prov kl. 8-10:00 med patienten sittande.

Tolkning: ARR > 100 patologisk; förhöjt aldosteron (i regel >400 pmol/l) och lågt renin. Grundregeln är att kontrollera om en svårbedömd kvot och där ta särskild hänsyn till felkällor.

Kvoter 50-100 ligger i en gråzon där diagnos kan övervägas om stark klinisk misstanke finns, t.ex. vid primär hypertoni. Omkontroll om oklar ARR-kvot med beaktande av felkällor!

OBS! Enbart förhöjd ARR icke tillräcklig för diagnos PA, konfirmerande test behövs. Undantag, om högt aldosteron (>550 pmol/l) i kombination med omätbart renin samt spontan hypokalemi kan man överväga att hoppa över konfirmationstest för diagnos

Felkällor

Kalium: hypokalemi hämmar aldosteron/ARR och hyperkalemi ökar aldosteron och ARR

Saltintag (Na): För lågt intag ökar både aldosteron ⬇️ och renin ⬆️ ⬆️ så att ARR kan bli falsk låg, på motsvarande vis kan ett för högt saltintag öka ARR och ge en falskt hög ARR

Njursvikt: Renin hämmas, kan ge högre ARR (njurinsufficiens kan också vara sekundärt till PA)

Läkemedel

(förutom kaliumsparande framför allt betablockad som beaktas):

- Betablockare: potent reninhämmare och ökar risk för falskt höga ARR. Om ARR > 100 och betablockad, överväg att sätta ut betablockad i 14 dagar och ta om kvoten.
- ACE hämmare/ARB(Angiotensin II Receptor Blockerare) och Diuretika: kan vid mild PA leda till falsk låg ARR.
- Kaliumsparande diuretika amilorid: ökar renin mer än aldosteron vilket hämmar ARR, utsätts minst 4 veckor innan provtagning ARR.
- Mineralkortikoidreceptor antagonister (spironolakton, eplerenon): bör sättas ut i minst 4veckor innan provtagning för ARR (ökar aldosteron i blodet). Undantag svår PA där behandling med mineralkortikoidhämmare inte "kan avslutas säkert" och med fortsatt suppresserat renin.
- NSAID: ökar risk för falskt hög ARR.

Differentialdiagnostik

Största utmaning att skilja från essentiell hypertoni.

Gitelmann's och Barrter's syndrom: autosomalt recessiva tillstånd, tubulär defekt. Hypokalemi, metabol alkalos, (hypomagnesemi) samt ett normalt/lågt blodtryck. Skillnad att Gitelmanns även har en hypokalcuri och mer ofta diagnosticeras först hos vuxna. Diagnos via gentest men först dock utesluta kräkning och diuretikabruk etc.

Sekundär aldosteronism

(normalt/högt aldosteron med högt renin)

Renovaskulär hypertoni (t ex njurartärstenos), malign hypertension, diuretika, Coartatio aortae, Reninom (mycket ovanligt), hjärtsvikt.

Pseudohyperaldosteronism

(lågt aldosteron och lågt renin)

- Steroidsyntesenzymdefekter (kongenital adrenal hyperplasi, CAH)
- Cushings syndrom
- Kortisolresistens
- Syndrome of apparent mineralcorticoid excess (SAME) a) Medfödda b) Förvärvade (högt intag av lakrits, exogent intag mineralkortikoid)
- Liddles syndrom: Ovanlig autosomal dominant sjukdom. Ökad reabsorption av natrium i samlingsör och oftast en ökad kaliumsekretion. Typisk bild ung ålder, hypertoni, hypokalemi samt metabol alkalos. Vissa upptäcks i vuxen ålder och hypokalemi ej obligat. Diagnos genetisk. Behandling amilorid, spironolakton/eplerenon ej effektivt här.

Konfirmationstest

NaCl saltinfusionstest

Utförs i första hand (dagvård ing. 40).

En vecka före: kontroll s-kalium, optimera kaliumvärdet. Uppmuntra till generöst med salt i kosten. 2000 ml NaCl 0,9 % ges på 4 timmar, start kl. 08-9:30. Patienten liggande en timme inför samt under infusionen ges. CAVE känd hjärtsviktstendens.

Prover vid 0 och 240 min: p- renin, p – aldosteron, s kortisol, s-kalium. Provsvar till ansvarig mottagningsläkare alternativt dagvårdläkare om regionpatient.

Tolkning: p-aldosteron < 200 pmol/l talar starkt emot >300 pmol/l bekräftar diagnos.

NaCl oral belastning- alternativ/komplettering

I utvalda fall (dagvård ing. 40)

En vecka före: kontroll s-kalium, optimera kaliumvärdet. Uppmuntra till generöst med salt i kosten. Ge T. NaCl 500mg 4+4+4 under 3 dagar. OBS- mät S-Kalium och extra tillskott vb.

Urinsamling påbörjas morgonen dag 3 med dU krea- dU-Na, dU-Ka samt dU-Aldosteron. **Tolkning:** dU aldosteron > 35 nmol/d vid dU Na > 200 mmol/dag talar för PA.

Radiologi

Utförs på alla patienter med konstaterad primär aldosteronism. Primär undersökning med datortomografi binjure utan och med kontrast, bedömning av Hounsfield units och washout beräkning. De flesta aldosteronproducerande adenom är < 2 cm. Differentialdiagnos är makronodulär hyperplasi och inaktiva binjurbarksadenom, som då kan klassas som incidentalom. Skylta CT binjurar om CT utförts på annan ort.

Binjurevenkateterisering (via dagvård eller avd)

Se särskild vårdrutin för utförande. OBS! Endast aktuellt för patienter där kirurgi övervägs. Prover vid ankomst; Rospaket 1, APTT, PK, p-renin, p-aldosteron Kontroll: vikt, BT och EKG.

Indikation

Utförs före ev. operation hos patienter med säkerställt PA för sidolokalisation. Prover kommer att tas från höger binjureven, vänster binjureven samt från vena cava. Kortisol från vena cava behövs för att kunna beräkna kvot och därmed se om man hittat rätt ven i binjurarna. Kortisolnivån bör vara 3 ggr högre i binjureven jmf med vena cava, men nivåer > 2 ggr kan accepteras. Ofta tekniskt svårt att komma in i höger binjureven.

Tolkning

Aldosteron/kortisolkvoten bör vara > 4 ggr högre än kvoten in den kontralaterala binjurevenen som inte bör vara högre än den perifera kvoten vid ensidig sjukdom. Normokalemi eftersträvas vid kateteriseringen.

Alternativ

Klar PA hos yngre < 35 år med spontan hypokalemi, markerad hyperaldosteronism och ett synligt adenom med ≤10 HU => överväg kirurgi utan föregående binjurevenkateterisering.

Endokrinkirurggrond

Rutin att diskutera fall efter binjurevenkateterisering (BVK)

PET-DT: Beställs vid icke konklusiv binjurevenkateterisering efter diskussion på Endokrinkirurggrond, Metomidat PET med dexametasonhämning för lateralisering. Hämning; T. Dexametason® 1 mg x3 i 5 dagar före undersökningen.

Behandling

Kirurgisk behandling vid ensidig sjukdom

Unilateral adrenalectomi (oftast retroperitoneoskopiskt) om signifikant lateralisering. Kaleorid sätts ut direkt postoperativt vid dosering upp till 10 tabl 750 mg/dag. Vid > 10 tabletter halveras kvällsdosen opdagen och morgondosen dag 1 postop, härefter sätts Kaleorid ut. Spironolakton/Amilorid seponeras i regel efter operation och blodtrycksmedicineringen i övrigt kan ofta reduceras. Endokrinkonsult kontaktas i samband med vårdtiden för diskussion kring den antihypertensiva medicinering postoperativt. Kontroll av s-kalium och blodtryck 3-5 dagar efter utskrivning med svar till kirurgmottagningen alternativt med svar till ansvarig läkare på hemorten om Regionpatient.

Återbesök på kirurgen (blodtryck, Na, K, kreatinin samt ARR-kvot) och därefter ställningstagande till fortsatt uppföljning. Patienter som opererats för Conn kan behöva följas upp ett antal år efter operationen med blodtryck och elektrolyter samt ARR-kvot vid behov. Notera där att Connadenomet kan vara en feltolkad del av en bilateral nodulär hyperplasi, d.v.s. sjukdomen kan återkomma.

Medicinsk behandling vid bilateral sjukdom

(ej signifikant lateralisering, kontraindikation kirurgi, hög ålder och lättbehandlad hypertoni, patienten avböjer kirurgi).

Mineralkortikoidreceptorantagonist

1. Första hand: T. Spironolakton®, startdos 25-50 mg, titreras upp till 150-200 mg. Antiandrogena biverkningar: Gynekomasti (6,9 % av män vid 50 mg dagligen). Kan användas i kombination med T. Amilorid® (5-20mg) eller tiazid (t ex Esidrex® 25-50mg)
2. Andra hand: Eplerenone (T Inspra®): Start dos 25 mg, titreras upp till 200 mg. Hälften så potent som spironolakton, kortare halveringstid och tvådos kan övervägas

GRA: behandlas med lägsta möjliga dos glukokortikoid som ger normalt blodtryck och normokalemi (ibland i kombination med Spironolakton eller Eplerenon®)

Referenser:

1. Funder J W et al. J Clin Endocrinol Metab, May 2016, 101(5):1889-1916
2. Powlson A S et al. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015 Jun; 22(3): 150–156
3. Stowasser M et al. Clin Biochem Rev Vol 31 May 2010; 39-56
4. Wahrenberg Hans. www.internetmedicin.se/page.aspx?id=1317

SCHEMA

