

Diagnosis dan Tata Laksana Sindrom *Conn*/ Hiperaldosteronisme Primer: Sebuah Studi Kasus *Diagnosis and Treatment of Conn Syndrome: A Case Study*

Muhammad Syah Abdaly¹, Juliyanti¹, Maruhum Bonar Marbun²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo

²Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo

Korespondensi:

Maruhum Bonar Marbun. Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: mbmarbun@yahoo.com

ABSTRAK

Gangguan neuromuskular yang terjadi secara akut merupakan suatu kondisi yang cukup sering ditemukan dan bahkan dapat bersifat fatal. Hipokalemia merupakan salah satu penyebab dari gangguan neuromuskular tersebut. Pada pasien dengan hipokalemia yang disertai dengan hipertensi, harus dipikirkan hiperaldosteronisme primer sebagai penyebab utama. Hiperaldosteronisme primer atau sindrom *Conn* secara klinis dikenal dengan triad yang terdiri dari hipertensi, hipokalemia, dan alkalosis metabolik. Artikel ini membahas mengenai sebuah kasus pasien yang mengalami gangguan neuromuskular. Setelah dilakukan evaluasi, ditemukan bahwa pasien menderita sindrom *Conn*.

Kata kunci: hiperaldosteronisme primer, hipertensi, hipokalemia, sindrom *Conn*

ABSTRACT

Acute neuromuscular disorder is a commonly found medical condition, which may prove to be fatal in certain conditions. Hypokalemia is one possible cause of neuromuscular disorder. In patient with hypokalemia accompanied with hypertension, primary hyperaldosteronism might be the primary cause. Primary hyperaldosteronism (*Conn syndrome*) is clinically known as a triad, which consists of hypertension, hypokalemia, and metabolic alkalosis. In this article, the case of a patient with neuromuscular disorder is presented, and after evaluation, it was found that the patient was suffered from the *Conn syndrome*.

Keywords: *Conn syndrome, hypertension, hypokalemia, primary hyperaldosteronism*

PENDAHULUAN

Gangguan neuromuskular yang terjadi secara akut merupakan suatu kondisi yang cukup sering ditemukan dan bahkan dapat bersifat fatal. Kondisi tersebut dapat disebabkan oleh beberapa kondisi, seperti gigitan ular ataupun kasus-kasus yang berkaitan langsung dengan masalah neurologi. Selain itu, hipokalemia juga dinilai sebagai salah satu penyebab dari gangguan neuromuskular tersebut.

Ketika hipokalemia teridentifikasi, penyebab yang mendasari keadaan tersebut perlu ditelusuri. Umumnya, hipokalemia disebabkan oleh diare, muntah, dan penggunaan obat-obatan tertentu. Pemeriksaan yang dibutuhkan juga cukup sederhana. Namun, etiologi yang jarang seperti Sindrom *Bartter*, Sindrom *Gitelman*, Sindrom *Conn* juga dapat menyebabkan hipokalemia

dan membutuhkan pendekatan diagnosis yang lebih komprehensif. Dengan demikian, penatalaksanaannya pun berdasarkan diagnosis yang sudah ditegakkan.

ILUSTRASI KASUS

Pasien wanita berusia 31 tahun masuk ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) dengan keluhan kaku pada keempat ekstremitas yang terjadi secara tiba-tiba kurang lebih tiga jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien dalam keadaan sadar dan tidak ada keluhan kelemahan tubuh sesisi, kejang kelojotan, ataupun sakit kepala. Pasien tersebut mempunyai riwayat hipertensi dan sudah biasa mengonsumsi nifedipin 1 x 30 mg dan klonidin 3 x 0,15 mg. Pasien juga mempunyai riwayat hipokalemia berulang dan sudah tiga kali dirawat di rumah sakit karena

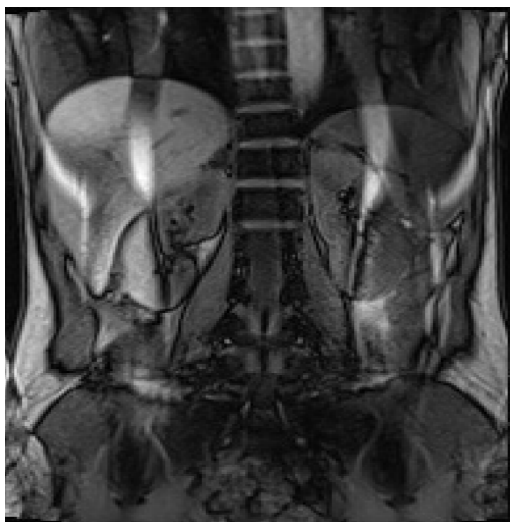
hipokalemia. Selain itu, pasien sudah rutin mengonsumsi suplementasi kalium oral. Pasien tersebut tidak memiliki riwayat penyakit keluarha dengan keluhan hipokalemia berulang maupun penggunaan obat-obatan lain.

Pada pemeriksaan fisik, pasien masih dalam kesadaran kompos mentis, afebris, frekuensi nadi 86 kali per menit, tekanan darah 150/90 mmHg, dan laju pernapasan 20 kali per menit. Sementara itu, tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan status generalis termasuk pemeriksaan jantung, paru, dan abdomen. Saat masuk ruang perawatan, juga tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan neurologis karena keluhan kaku sudah hilang.

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar kalium sebesar 2,4 mEq/l; kreatinin serum 0,6 mg/dl; hemoglobin 11 gr/dl; leukosit 9.540; trombosit 233.000; kalsium ion 1,00; fosfat 1,3 mg/dl; dan magnesium 1,95 mEq/l. Analisis gas darah menunjukkan pH 7,469; pCO₂ 46,4; HCO₃ 27,2; pO₂ 102; saturasi O₂ 99,5%. Osmolalitas urin sebesar 194 mOsm/kg, sedangkan osmolaritas serum 285 mOsm/kg. Hasil pemeriksaan kalium urin menunjukkan hasil sebesar 23,3 mEq/l. Sementara itu, hasil kadar aldosteron plasma adalah 39 ng/dl, serta aktivitas renin plasma 0,09 ng/ml/jam.

Hasil EKG menggambarkan kesan irama sinus. Sementara hasil USG abdomen tidak menunjukkan ada kelainan intrabdomen. CT scan abdomen dan MRI adrenal juga sudah dilakukan dan tidak menunjukkan adanya massa adrenal.

Pasien pulang dari perawatan rumah sakit dengan terapi spironolakton 1 x 100mg, captopril 3 x 12,5 mg serta suplementasi kalium oral. Dalam masa *follow up* dengan pengobatan tersebut, pasien tidak mengalami hipokalemia lagi, sehingga pengobatan tersebut tetap dipertahankan.



Gambar 1. MRI Adrenal

DISKUSI

Manifestasi klinis dari hipokalemia bervariasi dan keparahannya bergantung kepada derajat hipokalemi. Semakin berat hipokalemia, dapat berujung kepada kelemahan tubuh yang semakin progresif, hipoventilasi, bahkan kelumpuhan. Setelah mengeksklusi penyebab dari hipokalemia seperti *intake* yang rendah dan *shift* trans-seluler akibat penggunaan obat, maka penyebab lain yaitu *renal loss* dapat ditemukan dengan pengukuran kadar elektrolit urin 24 jam. Penyebab hipokalemia yang ditemukan berasal dari renal dapat terjadi pada beberapa kondisi seperti sindrom *Gitelman*, sindrom *Bartter* dan sindrom *Conn*.^{1,2}

Pada pasien ini, onset yang muncul saat dewasa yaitu berupa kadar kalium yang rendah dan tidak adanya riwayat keluarga yang menderita keluhan serupa. Hal tersebut mengarahkan kepada penyebab hipokalemia yang didapat (sekunder).

Sindrom *Gitelman* merupakan suatu kelainan autosomal resesif. Keluhan yang muncul antara lain *fatigue* yang berat, poliuria, nokturia, dan kram. Namun, sindrom ini mempunyai kadar plasma renin yang tinggi. Sedangkan, pada pasien ini kadar plasma reninnya rendah.²

Sindrom *Bartter* merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan asidosis metabolik, hipokalemia, dan peningkatan kadar plasma renin. Pada sindrom *Bartter*, tekanan darah pasien normal. Oleh karena itu, kemungkinan penyebab hipokalemia pada pasien ini adalah hiperaldosteronisme.

Hiperaldosteronisme primer merupakan sindrom yang disebabkan oleh sekresi aldosteron yang berlebihan dan tidak terkendali yang umumnya berasal dari kelenjar korteks adrenal. Hiperaldosteronisme primer merupakan salah satu penyebab hipertensi sekunder. Secara klinis, hiperaldosteronisme primer dikenal dengan triad yang terdiri dari hipokalemia, hipertensi, dan alkalosis metabolik. Sindrom ini dilaporkan pertama kali pada tahun 1955 oleh Jerome W. Conn.³ Sehingga, hiperaldosteronisme primer juga dikenal sebagai sindrom Conn. Pada saat ini, banyak laporan yang menunjukkan kejadian hiperaldosteronisme primer yaitu berkisar antara 3-20%.⁴

Diagnosis sindrom Conn biasanya ditegakkan pada pasien dekade ketiga sampai keenam. Pada kasus ini, pasien mulai muncul keluhan di awal dekade ketiga dan sudah tiga kali dirawat di rumah sakit karena hipokalemia. Pasien juga sudah mendapatkan suplementasi kalium, namun tetap terjadi hipokalemia berulang. Pasien juga mempunyai riwayat hipertensi dan sudah mendapat dua jenis obat antihipertensi sebelumnya, yaitu nifedipin dan

klonidin. Namun demikian, tekanan darah pasien masih belum terkontrol saat masuk ruang perawatan rumah sakit. Hipertensi yang disertai dengan hipokalemia berulang dan spontan perlu dicurigai sebagai hipertensi sekunder yang salah satu penyebabnya adalah hiperaldosteronisme.

Sel kelenjar adrenal yang mengalami hiperplasia atau adenoma akan menghasilkan hormon aldosteron secara berlebihan. Hal ini akan merangsang penambahan jumlah kanal natrium yang terbuka pada sel prinsipal membran luminal dari duktus kolektikus bagian korteks ginjal, sehingga terjadi reabsorpsi natrium. Absorpsi natrium juga membawa air, sehingga tubuh menjadi cenderung hipervolemia. Lumen duktus kolektikus akan menjadi bermuatan lebih negatif, sehingga ion kalium keluar dari sel duktus kolektikus masuk ke dalam lumen tubuli. Peningkatan ekskresi kalium di urin ini mengakibatkan kadar kalium darah menjadi berkurang.⁵

Hipokalemia selanjutnya akan menyebabkan peningkatan ekskresi ion H^+ di tubulus proksimal melalui pompa NH_3^+ , sehingga reabsorpsi bikarbonat meningkat. Selain itu, hipokalemia juga akan merangsang pompa H-K-ATPase di tubulus distal yang mengakibatkan peningkatan ekskresi ion H^+ . Kondisi tersebut akan menyebabkan keadaan alkalosis metabolik pada pasien.⁵

Kadar renin plasma pada pasien ini sangat rendah. Penyebabnya adalah hipervolemia yang terjadi akibat peningkatan reabsorpsi natrium dan air akan menekan produksi renin. Hal ini berbeda dengan hiperaldosteronisme sekunder yang mana terjadi peningkatan kadar renin maupun aldosteron darah. Hipertensi yang terjadi pada pasien ini sebagian besar disebabkan oleh hipervolemia yang menetap.⁵

Bentuk yang umum dari hiperaldosteronisme primer adalah *idiopathic bilateral hyperplasia* (IHA) dan *aldosterone-producing adenoma* (APA).⁶ Hiperplasia adrenal unilateral jarang ditemui, namun diagnosis ini dapat dipertimbangkan bila tes lateralisasi, seperti *adrenal venous sampling* (AVS) positif, tetapi pemeriksaan histologi dan radiologi tidak mendeteksi adanya suatu adenoma. Sekitar 1% pasien hiperaldosteronisme primer merupakan kasus karsinoma adrenal yang memproduksi aldosteron.⁷

Indikasi untuk dilakukannya tes skrining yaitu pada pasien yang memenuhi satu atau beberapa kriteria. Kriteria tersebut yaitu: 1) hipertensi *stage 2* (sistolik/diastolik >160-179/ 100-109 mmHg) dan hipertensi *stage 3* (>180/110 mmHg); 2) hipertensi resisten obat; 3) hipertensi dengan hipokalemia spontan atau yang diinduksi diuretik; 4) hipertensi dengan adrenal insidentaloma; 5) hipertensi

dengan riwayat keluarga menderita hipertensi pada onset muda atau penyakit serebrovaskuler di usia muda (<40 tahun); dan 6) pasien dengan riwayat keluarga menderita hiperaldosteronisme primer.⁸ Pada pasien ini, indikasi skrining adalah hipertensi dengan hipokalemia spontan.

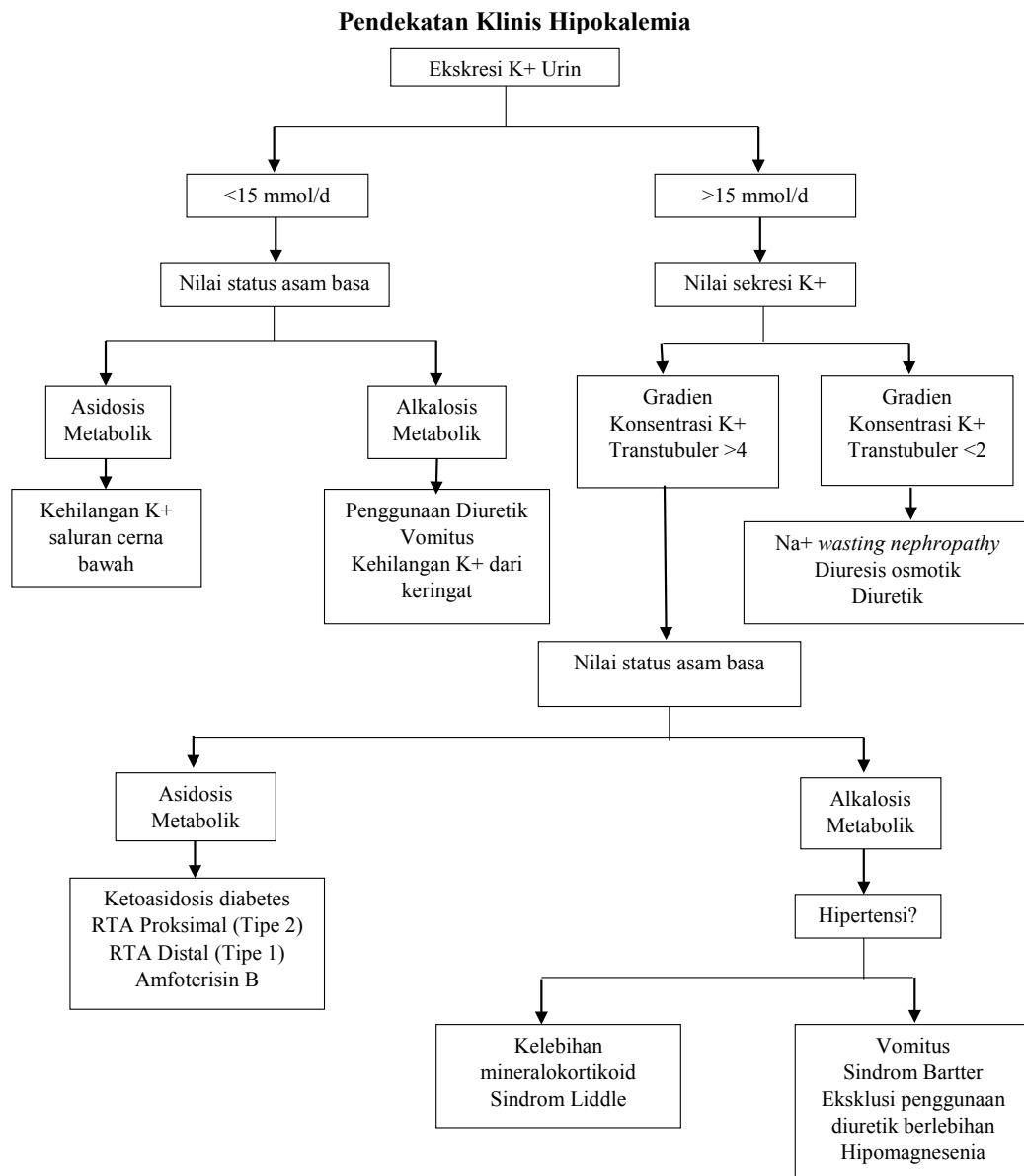
Pada pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan hipokalemia dan alkalosis metabolik. Penilaian ekskresi kalium dalam urin dapat dinilai dengan *Transtubular Potassium Concentration Gradient* (TTKG). TTKG merupakan estimasi kadar kalium dalam cairan tubulus, tepatnya pada akhir duktus koligentes bagian kortikal.

Pada pasien ini, dengan osmolalitas urin 194 mOsm/kg, osmolalitas serum 285 mOsm/kg, kalium urin 23,3 mEq/l, dan kalium serum 2,4 mEq/l, didapatkan hasil TTKG 14,26. Hasil ini menandakan adanya peningkatan ekskresi kalium urin. Analisis gas darah pasien ini menunjukkan kesan alkalosis metabolik dengan hipertensi tanpa keluhan muntah, diare, penggunaan obat diuretik, dan obat-obatan lain yang berpotensi menurunkan kadar kalium. Maka, diagnosis potensial pada pasien ini adalah hiperaldosteronisme primer. Selanjutnya, apabila dicurigai terdapat hiperaldosteronisme primer, maka dilakukan pemeriksaan *plasma aldosterone concentration* (PAC) dan *plasma renin activity* (PRA) secara bersamaan.

Rasio antara PAC (ng/dl) dengan PRA (ng/ml per jam) yang disebut sebagai *aldosterone renin ratio* (ARR) memiliki nilai diagnostik yang bermakna. Nilai ARR >100 dianggap sebagai nilai diagnostik yang bermakna untuk terjadinya hiperaldosteronisme.⁹ Pada pasien ini, dengan hasil kadar aldosteron 39 ng/dl dan aktivitas renin plasma 0,09 ng/ml/jam, maka didapatkan hasil ARR 433,33. Nilai ini sudah sesuai dengan keadaan hiperaldosteronisme.

Terdapat tiga sub tipe hiperaldosteronisme, yaitu adenoma (*Aldosterone Producing Adenoma*/APA), hiperplasia adrenal, dan karsinoma adrenal. Pemeriksaan radiologi dengan *CT-scan* atau MRI merupakan cara untuk membedakan ketiganya. Apabila didapatkan ukuran kelenjar >4 cm, maka perlu dipikirkan adanya kecurigaan karsinoma adrenal, apabila didapatkan kelenjar adrenal membesar satu sisi maka diagnostik terdapat APA. Sedangkan, apabila didapatkan kedua kelenjar membesar, maka penyebab hiperaldosteronisme primer adalah hiperplasia adrenal.

Pada pasien ini, sudah diperiksa beberapa modalitas radiologi, dimulai dengan USG abdomen dan *CT scan* abdomen yang menunjukkan kesan tidak terdapat pembesaran kelenjar adrenal. Konfirmasi MRI adrenal pada pasien ini dilakukan karena hasil *CT scan* abdomen dari hasil rumah sakit sebelumnya masih memerlukan



Gambar 2. Algoritma pendekatan diagnosis hipokalemia¹

konfirmasi lebih lanjut, sebab *slice CT scan* sedikit. Berdasarkan pengumpulan data, diagnosis yang mungkin pada pasien ini mengarah kepada hiperaldosteronisme primer bilateral, yakni *idiopathic hyperplasia adrenal*. Untuk lebih meyakinkan tidak adanya lateralisasi, maka diperlukan pemeriksaan lebih lanjut, seperti AVS.

Tujuan terapi hiperaldosteronisme primer adalah menormalkan tekanan darah, serum kalium, dan kadar serum aldosteron. Strategi penatalaksanaan dipilih bergantung kepada sub tipe dan penyebab hiperaldosteronisme yang mendasarinya. Pasien dengan hiperaldosteronisme primer unilateral ditata laksana dengan adrenalectomi unilateral. Untuk pasien dengan hiperaldosteronisme primer bilateral, pilihan

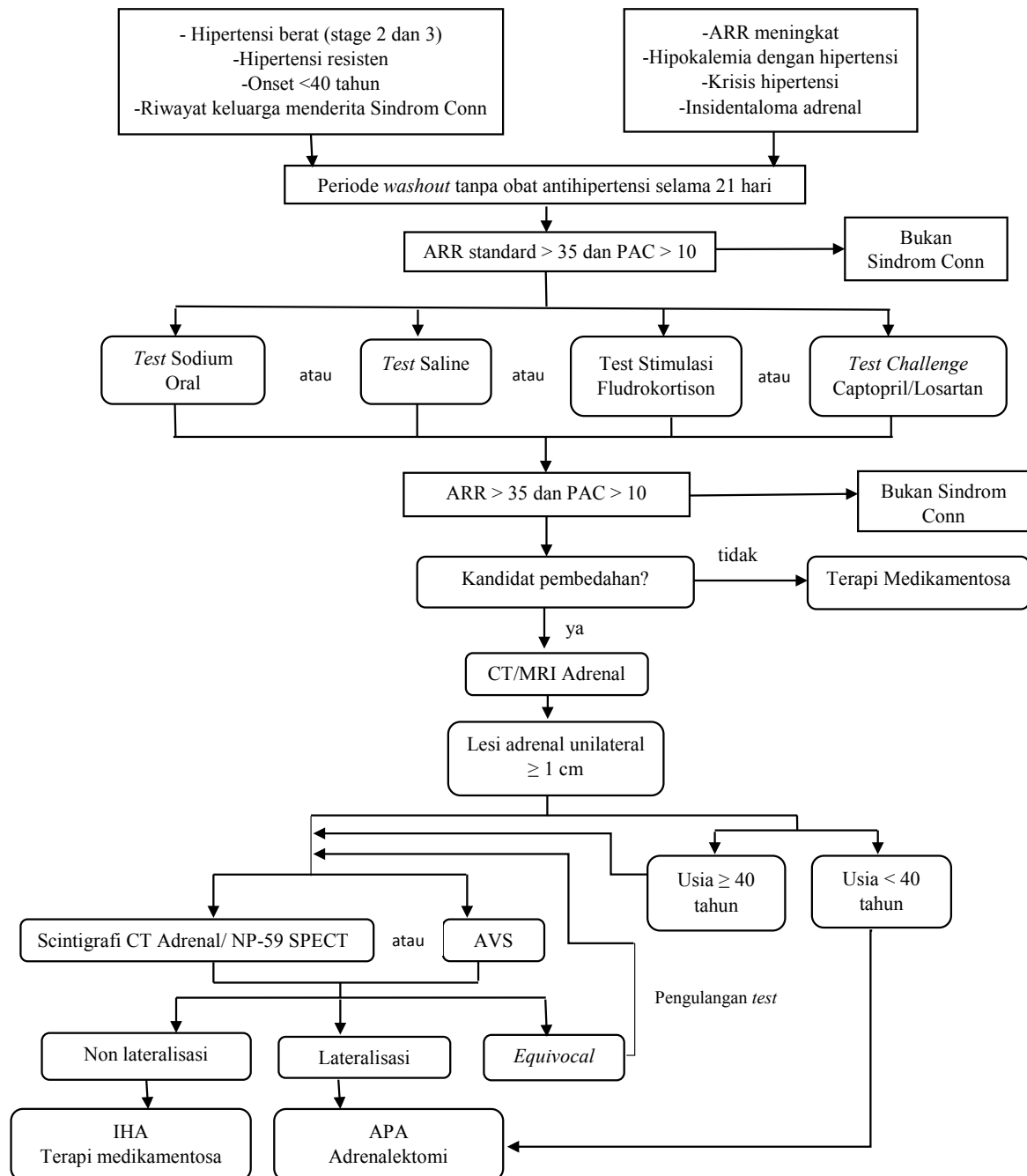
pertama terapinya yaitu dengan pemberian antagonis mineralokortikoid.⁸

Total adrenalectomi unilateral adalah pilihan terapi pada APA dan PAH. Pada APA, keadaan hipokalemia cepat terkoreksi setelah dilakukan adrenalectomi. Adrenalectomi pada adenoma adrenal akan menormalkan kadar aldosteron plasma serta menormalkan tekanan darah tanpa membutuhkan spironolakton, suplementasi kalium, atau obat antihipertensi yang lain.¹¹

Penatalaksanaan hiperaldosteronisme primer pada pasien ini mengarah kepada terapi medikamentosa dengan antagonis mineralokortikoid, yaitu dengan pemberian spironolakton. Selain itu, diberikan pula suplementasi kalium dan obat antihipertensi lainnya, seperti captopril

untuk mengontrol tekanan darah pasien dan menjaga kadar kalium tetap normal sampai ditemukan dosis yang sesuai. Dengan demikian, diharapkan tidak terjadi hipokalemia, serta tekanan darah tetap terkontrol. Setelah pulang dari perawatan, pasien masih melakukan kontrol

ke poliklinik dan tidak ditemukan hipokalemia setelah pemberian spironolakton. Hasil ini semakin menguatkan bahwa terapi medikamentosa saja sudah cukup untuk mengatasi kondisi hiperaldosteronisme primer pada pasien tersebut.



Gambar 3 Algoritma skrining, konfirmasi, tes subtype dan penatalaksanaan hiperaldosteronisme primer

Keterangan: APA= aldosterone-producing adenoma; ARR= aldosterone/renin ratio (ng/dL per ng/mL/hr); AVS= adrenal venous sampling; CCB= calcium channel blocker; HTN= hypertension; IHA= idiopathic hyperaldosteronism; MR= mineralocorticoid receptor; NP-59SPECT/CT= I-131-6-beta-iodomethyl-19-norcholesterol single-photon emission computed tomography; PAC= plasma aldosterone concentration (ng/dL); RAAS= renin-angiotensin-aldosterone system; PA= primary aldosteronism.¹⁰

SIMPULAN

Hiperaldosteronisme primer atau sindrom Conn merupakan penyakit yang jarang dengan prevalensi yang masih rendah di antara semua pasien hipertensi. Tetapi, saat ini sudah banyak disadari bahwa hiperaldosteronisme primer sudah mencakup sekitar 10-20% dari pasien hipertensi. *Work-up* diagnosis aldosteronisme primer terdiri dari tiga langkah yang meliputi skrining awal, konfirmasi tes skrining yang positif, dan identifikasi penyebab dari hiperaldosteronisme. Prinsip penatalaksanaan hiperaldosteronisme primer adalah menormalkan tekanan darah, kadar serum kalium, dan kadar serum aldosteron. Strategi yang dipilih untuk mengatasi hiperaldosteronisme primer bergantung kepada subtype dan penyebab yang mendasarinya. Penting bagi tenaga medis untuk mengenali kelainan ini secara dini dan merencanakan tes diagnostik yang tepat dengan modalitas terapi yang ada, untuk menatalaksana hipertensi yang ada di pusat pelayanan primer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singer GG, Brenner BM. *Fluid and electrolyte disturbances*. In: Fauci AS, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th edition. New York: McGrawHill; 2008. p.282-5.
2. Kasifoglu T, Akalin K, Cansu DU, Korkmaz C. Hypokalemic paralysis due to primary hyperaldosteronism simulating Gitelman's syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20(2):285-7.
3. Chen J. *Conn's Syndrome*. In: Henderson KE et al, editors. *The Washington Manual Endocrinology Subspecialty Consult*. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.71-5.
4. Williams JS, Williams GH, Raji A, Jeunemaitre X, Brown NJ, Hopkins PN, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens*. 2005;20:129-36.
5. Rose BD, Sterns RH, Post TW. Pathogenesis of metabolic alkalosis. *Alphen aan den Rijn, The Netherlands: UpToDate*; 2010.
6. Mattsson C, Young WF. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Neph*. 2006;2:198-208.
7. Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, Pessina AC, Rossi GP. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:149-59.
8. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266-81.
9. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003;21:2149-57.
10. Kuo CC, Wu VC, Huang KH, Wang SM, Chang CC, Lu CC, et al. Verification and evaluation of aldosteronism demographics in the Taiwan Primary Aldosteronism Investigation Group (TAIPAI Group). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12:348-57.
11. Sawka Am, Young WF, Thompson GB, et al. Primary Aldosteronism: Factors Associated with Normalization of Blood Pressure after Surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135:258-61.