

Vorgehen bei Verdacht auf endokrine Hypertonieformen

Prof. Dr. med. M. Hausberg, Univ.-Prof. Dr. med. H. Pavenstädt, Medizinische Klinik und Poliklinik D, UKM. 05.12.2007

Formen der Nebennierenraumforderungen

- Bilaterale Hyperplasie
- Adenom
- Karzinom

Nebennierenraumforderung als Zufallsbefund im Ultraschall/CT/MR

- Frage Inzidentalom, hormonaktives Adenom oder maligner Prozeß?
- empfohlene Diagnostik bei Inzidentalom
 - Katecholamine im 24h-Urin
 - Dexamethason-Hemmtest (Kurztest)
 - Aldosteron/Renin und Serum-Kalium
- Operative Entfernung
 - bei endokriner Aktivität
 - bei Grösse > 4 cm
 - bei radiologischem Verdacht auf ein Malignom
- Zunächst Follow up nach 3 Monaten, dann 6 Monate, dann 12 Monate.
- weiterer Follow-up nicht notwendig, wenn über 4 Jahre keine hormonale Aktivität und kein Wachstum nachgewiesen

Endokrine Hypertonieformen – Nebenniere

- Häufig Hyperaldosteronismus
(bei >3% der hypertensiven Patienten beobachtet)
- Sehr selten Phäochromocytom
(bei deutlich weniger als 1% der hypertensiven Patienten beobachtet)
- Sehr selten Cushing-Syndrom
(bei deutlich weniger als 1% der hypertensiven Patienten, außer iatrogene Fälle)

Primärer Hyperaldosteronismus (autonome Produktion von Aldosteron, Renin supprimiert)

- Erkrankungsgipfel zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, Frauen = Männer
- Ursachen:
 - bilaterale Nebennierenrinden-Hyperplasie = idiopathischer Hyperaldosteronismus
 - Nebennierenrinden-Adenom = Conn-Syndrom
 - Sehr selten Glukokortikoid-supprimierbarer-Hyperaldosteronismus
 - Sehr selten aldosteronproduzierendes Karzinom (1-3%), adrenal oder ektop

Sekundärer Hyperaldosteronismus (Renin erhöht), mit Hypertonie gehen einher z.B.

- Nierenarterienstenose
- Diuretikatherapie
- maligne Hypertonie
- chronische Nierenerkrankungen

Hyperaldosteronismus – Symptome:

- Hypertonie
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Hypokaliämie, Alkalose mit
 - Muskelschwäche
 - Obstipation

ABER: Die meisten Patienten sind normokaliämisch!

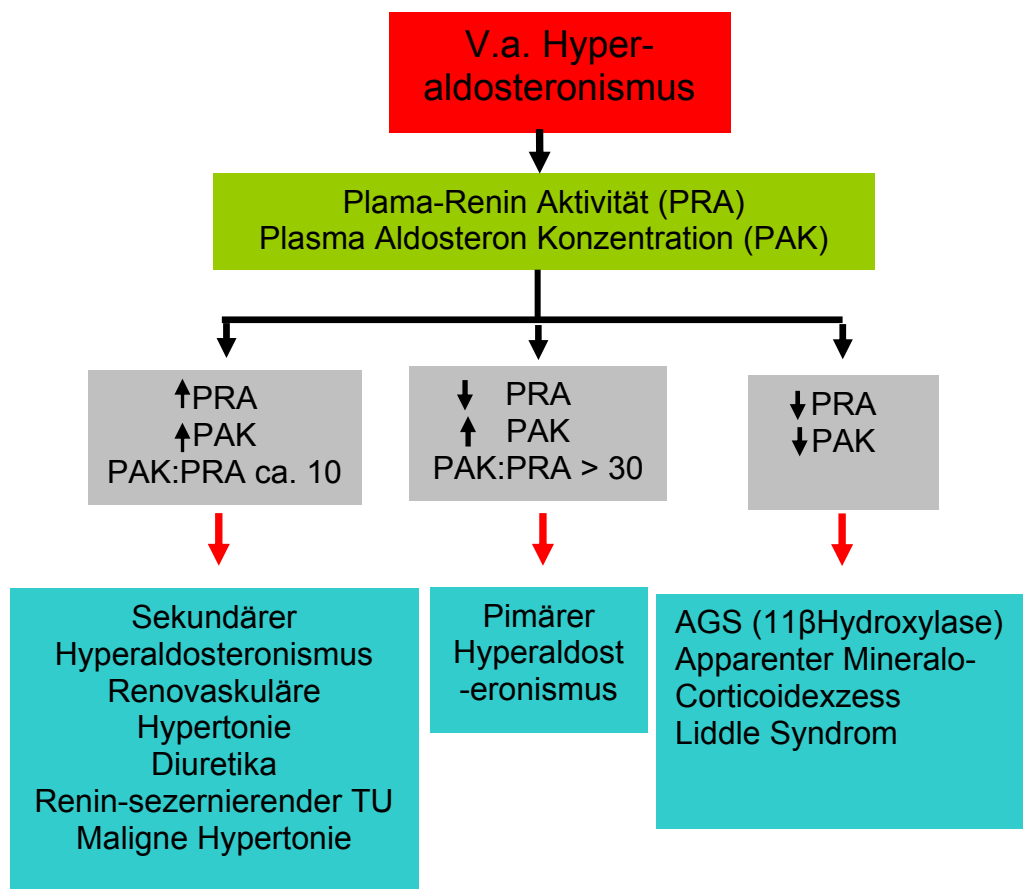
Primärer Hyperaldosteronismus – Diagnostik:

Wesentlich ist der Nachweis erhöhter Plasmaaldosteronkonzentrationen bei supprimiertem Renin, im Liegen und unter Orthostasebedingungen. Viele Patienten mit essentieller Hypertonie haben leicht erhöhte Plasmaaldosteronkonzentrationen bei niedrig normaler Reninaktivität, unter Orthostasebedingungen steigen jedoch sowohl Renin als auch Aldosteron an. Patienten mit sekundärem Hyperaldosteronismus zeigen ebenfalls im allgemeinen einen Anstieg von Renin und Aldosteron unter Orthostasebedingungen. Bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus wird unter Orthostasebedingungen jedoch kein Anstieg des Aldosterons beobachtet, im Gegenteil bei einem Teil der Patienten sogar ein Abfall. Dies ist dann ein möglicher Hinweis auf ein Nebennierenadenom (vs. bilaterale Nebennierenhyperplasie).

Als Screeningtest für einen primären Hyperaldosteronismus wird verbreitet eine erhöhte Aldosteron zu Renin Ratio bei gleichzeitig erhöhtem Plasmaaldosteron verwendet. Diese Ratio hat sich als sehr robust erwiesen und wird wenig durch Orthostase und Antihypertensiva beeinflusst.

Alpha-Blocker beeinflussen die Ratio nicht, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten und Calcium-Antagonisten führen zu einer geringen, klinisch nicht relevanten Senkung der Ratio. Spironolacton und auch Thiaziddiuretika senken die Ratio (Möglichkeit falsch negativer Testresultate), Beta-Blocker erhöhen die Ratio (Möglichkeit falsch positiver Testresultate).

Abbildung I: Differentialdiagnose einer veränderten Reninaktivität



Somit wird folgendes Diagnostikschema empfohlen:

- Biochemische Bestimmungen
 - Beta-Blocker 2 Tage vorher absetzen, Clonidin, Schleifendiuretika, eine Woche vorher absetzen. Spironolaktone, Eplerenon: 4 Wochen vorher absetzen
 - **Blutabnahme im Sitzen, 10 Minuten Ruhe**, Hypokaliämie muss ggf. ausgeglichen werden, da sonst falsch positive Ergebnisse. Diagnostisch sind positive ARR (> 50 [30] pg/ml/ μ a.U./ml) bei erhöhtem PA (>150 pg/ml)
Normwerte können je nach Labor variieren!
(Sensitivität und Spezifität $> 80\%$)
 - **Dann Bestätigung:**
 - **Kochsalzbelastungstest:** Zwischen 8.00 und 12.00 2 Liter 0,9% Kochsalz (Kontraindikation: Herzinsuffizienz, Zn nach Myokardinfarkt, schwerer aktueller Hypertonus)
 - Um 8.00 und 12.00: Quotient Plasmaaldosteron/Plamarenin

- Beim nicht autonom aldosteronsezernierenden Patienten wird Aldosteron durch die Kochsalzinfusion supprimiert. Eine Aldosteronkonzentration oberhalb des assayspezifischen Cut-off-Werts nach Infusion um 12:00 sichert spezifisch die Diagnose primärer Hyperaldosteronismus.
- Bei Kontraindikationen: Bestimmung des Aldosteron-18-Glucuronids im 24-h-Urin unter oraler Kochsalzbelastung durchzuführen. Zusätzliche Gabe von 3 × 2 g NaCl/Tag zusätzlich zur normalen Ernährung (ca. 9 g NaCl/Tag) über 3 Tage. Am 3. Tag der oralen Kochsalzbelastung müssen Aldosteron-18-Glucuronid $\leq 12 \mu\text{g}/24\text{h}$ ($\leq 33,3 \text{ nmol}/\text{d}$) und Urinnatrium zur Kontrolle der Kochsalzzufuhr $> 200 \text{ mmol}/24 \text{ h}$ betragen. Test ist nicht so aussagefähig.
- Nach Diagnosesicherung erfolgt die Differentialdiagnostik zwischen Aldosteronproduzierendem Adenom (Therapie: Operation) und idiopathischem Hyperaldosteronismus (Therapie: medikamentös).
- Orthostasetest: Der Patient muss mindestens 4 h vor Testbeginn flach liegen. Nach der ersten Blutabnahme im Liegen (Plasmaaldosteron, Plasmarenin und Plasmacortisol) soll der Patient für 4 h in aufrechter Körperhaltung sein. Danach erfolgt die erneute Blutabnahme für die genannten Hormone im Stehen. Der Orthostasetest ist nur verwertbar, wenn Cortisol entsprechend der endogenen Tagesrhythmik abfällt. Steigt Cortisol an, spricht das für eine stressbedingte ACTH-Sekretion in Orthostase entgegen dem zirkadianen Rhythmus. Beim autonomen Adenom ist die Aldosteronsekretion bei 60% aller Adenome unabhängig von Angiotensin II, so dass Aldosteron beim orthostasebedingten Anstieg von Renin und Angiotensin II konstant bleibt bzw., bedingt durch die Tagesrhythmik von ACTH, sogar abfällt. Bis zu 40% der APAs können einen Anstieg des Aldosterons in Orthostase zeigen (= falsch negative Ergebnisse). Beim idiopathischen Hyperaldosteronismus besteht eine gesteigerte Empfindlichkeit auf Angiotensin II, so dass es charakteristischerweise in Orthostase zu einem Anstieg des Aldosterons kommt. Beim idiopathischen Hyperaldosteronismus gibt es praktisch nie einen Abfall des Aldosterons in Orthostase (keine falsch negativen Ergebnisse = hohe Sensitivität). Aufgrund dieser Befunde hat ein Aldosteronabfall in Orthostase eine 100%ige Spezifität, so dass bei unilateralem Tumor und Aldosteronabfall in Orthostase das Aldosteron produzierende Adenom auch ohne Nebennierenvenenkatheter als gesichert gelten kann.
- **Bildgebung**
 - Sonographie
 - CT oder MRT (möglicherweise dem CT überlegen, da fetthaltige Strukturen besser abgrenzbar): Die Sensitivität von CT oder MRT zur Entdeckung eines APA wird nur mit 50–80% angegeben, da die Adenome charakteristischerweise relativ klein sind (Durchmesser 0,5–2 cm). Problem ist auch, dass Patienten mit einem nicht supprimierbaren Hyperaldosteronismus und einer unilaterale Nebennierenverdickung in ca. 30% eine bilaterale Hyperplasie haben.

- **Nebennierenvenenblutentnahme:** Falls die Aldosteronkonzentration im Orthostasetest abfällt und kein Adenom im CT nachweisbar ist oder ein bilateraler Tumor im CT nachweisbar ist oder ein einseitiger Tumor im CT nachweisbar ist, die Aldostronkonzentration im Orthostasetest aber ansteigt, sollte eine **Nebennierenvenenblutentnahme** erfolgen. Es werden jeweils 5–10 ml Blut aus der linken und der rechten Nebenniere und aus der Vena cava unterhalb und oberhalb der Einmündung der Nebennierenvenen entnommen. Im Serum dieser Blutproben werden sowohl Cortisol als auch Aldosteron bestimmt (Renin wird nicht benötigt!). Die Cortisolbestimmung erfolgt zur Verifizierung der richtigen Katheterlage in den Nebennierenvenen: Die Cortisolkonzentrationen müssen in beiden Nebennierenvenen mindestens zweimal höher als peripher (= Vena cava) sein. Wenn dieses Kriterium nicht erfüllt ist, darf in der entsprechenden Blutprobe auch nicht der Aldosteron/Cortisol- Quotient gebildet werden (kein Nebennierenvenenblut!). Häufig wird das Nebennierenvenenblut während der Aspiration durch peripheres Blut verdünnt, links stärker als rechts, so dass sich typischerweise ein Cortisolgradient von der rechten zur linken Nebennierenvene von ca. 1,6:1 ergibt. Zur Bewertung der Seitenpräferenz erfolgt die Bestimmung des Aldosteron/Cortisol-Quotienten: Bei Vorliegen eines **Aldosteron produzierenden Adenom** muss dieser Quotient mindestens zweimal höher als auf der kontralateralen Seite sein, wobei der Quotient auf der kontralateralen, nicht betroffenen Seite beim APA charakteristischerweise kleiner ist als im peripheren Blut. Beim idiopathischen Hyperaldosteronismus ist der Quotient in keiner der beiden Nebennierenvenen deutlich höher als peripher.

Therapie des primären Hyperaldosteronismus

- einseitiges Adenom
 - OP, Vorbehandlung mit Spironolacton
- bilaterale Hyperplasie / idiopathischer Hyperaldosteronismus
 - Spironolacton
 - Eplerenon (cave keine Zulassung, OFF-LABEL USE)
 - Trilostan (Modrenal®, cave keine Zulassung, OFF-LABEL USE)
 - ACE-Inhibitoren / Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten
 - Ca-Antagonisten
 - Amilorid / Triamteren
- metastasierendes aldosteronproduzierendes Carcinom
 - symptomatisch Spironolacton und/oder Trilostan
 - Operation + Chemotherapie

Phäochromocytom

- Tumor, der aus dem Nebennierenmark oder chromaffinen Zellen meist im Bereich sympathischer Ganglia hervorgeht
- Produktion, Speicherung und Ausschüttung von Katechoaminen (meist bestimmend für die Klinik) aber auch von einer Reihe von Peptiden, darunter endogene Opioide, Adrenomedullin, Endothelin, Erythropoietin, PTH-rP, Neuropeptid Y und Chromagranin A
- Prävalenz bei Patienten mit diastolischer Hypertonie 0,1-0,4%
- Häufigkeitsgipfel zwischen 30. und 40. LJ, 10% im Kindesalter

- familiäre Häufung, daran denken (besonders bei bilateralem Phäochromocytom oder extraadrenalen Tumoren)
- bei bis zu 25% der „sporadischen“ Phäochromocytome genetische Veränderungen nachweisbar!!!
- daher Screening auf assoziierte Erkrankungen empfohlen
- 10% bilateral, weitere 10% extraadrenal, bei Kindern 25% bilateral, weitere 25% extraadrenal
- extraadrenale Lokalisation meist im Bereich der Ganglien am Truncus coeliacus und der Aa. mesenterica superior und inferior
- weniger als 10% maligne Tumoren

Phäochromocytom – Assoziierte Erkrankungen:

- Multiple endokrine Neoplasie (MEN)
(RET-Proto-Onkogen-Mutation, 50% Risiko, ein Phäochromocytom zu entwickeln)
 - Typ IIa (Sipple Syndrom)
 - Typ IIb (Gorlin Syndrom, Ganglioneuromatose der Mucosa)
- Von-Hippel-Lindau-Syndrom
(VHL-Gen Mutation, bis zu 20% Risiko, ein Phäochromocytom zu entwickeln)
- Neurofibromatose
(Morbus Recklinghausen, NF1- Gen Mutation, 1% Risiko, ein Phäochromocytom zu entwickeln)
- Phakomatosen
- Familiäres Paragangliom-Syndrom
(Glomustumor, Mutationen der Succinatdehydrogenase, Untereinheiten B und D, bis zu 20% Risiko, ein Phäochromocytom zu entwickeln)
- Alle Patienten mit histologisch gesichertem Phäochromocytom sollten auf MEN II und Von-Hippel-Lindau Syndrom gescreent werden, da bis zu 25% aller „sporadischen“ Phäochromocytome genetische Veränderungen aufweisen.
- Alle Patienten mit MEN II und Von-Hippel-Lindau-Syndrom sollten auf ein Phäochromocytom gescreent werden, ebenso sollten die Familien gescreent werden, da autosomal dominanter Vererbungsgang.

Phäochromocytom – Symptome:

- paroxysmale hypertensive Entgleisungen, oft mit neurologischen und gastrointestinalen Symptomen (ca. 50% der Patienten)
- therapierefraktäre Hypertonie, aber auch orthostatische Dysregulation
- paradoxer Blutdruckanstieg unter β -Blockern
- Kopfschmerzen
- Schwitzen
- Tachykardie
- Fieber
- Tremor
- oft ausgeprägter Gewichtsverlust
- gestörte Glucosetoleranz

Phäochromocytom – Diagnostik:

- biochemische Diagnostik
 - Basalwertbestimmung der freien Katecholamine im 24h Sammelurin (angesäuerter Urin, HCl-Vorlage)
 - Bestätigung bzw. Sicherung durch wiederholte Bestimmung, vorzugsweise bei/nach Anfall, Sensitivität und Spezifität $\geq 90\%$
- Bei nicht eindeutigen Ergebnis der Urinkatecholaminbestimmung
 - Clonidin-Suppressions-Test
- Bildgebung
 - Sonographie
 - MRT (hyperintense RF in der T2 Gewichtung), CT
 - ¹²³J-MIBG-Szintigraphie (Sensitivität und Spezifität > 80%)
 - bei unklarem Befund oder bei V.a. malignen metastasierenden Prozess zusätzlich Octreotid-Szintigraphie

Katecholamindiagnostik, erhöhte Werte durch:

- trizyklische Antidepressiva
- L-Dopa, Methyldopa
- Nasentropfen
- Amphetamine
- Sotalol
- Ethanol
- Benzodiazepine, Opiate
- Glucagon
- Stress
- Röntgenkontrastmedia

Phäochromocytom – Therapie:

- Präoperativ:
 - Phenoxybenzamin: initial 1x5 mg/d Testdosis, dann 3x 5 mg/die, alle 2-3 Tage steigern. Bis zu >80 mg/d verteilt auf 3-4 Einzeldosen
 - oder
 - Prazosin: initial 0,5 mg (abends), Gesamtdosis 6-12 mg/d verteilt auf 4 Einzeldosen
 - Ziel: RR-Senkung (<160/90) und vermindertes Plasmavolumen normalisieren
 - bei überwiegend Adrenalin oder Dopamin produzierenden Tumoren auch zusätzlich Beta-Blocker: Metoprolol, 2x50-100 mg/die
 - Reserve:
 - Phentolamin: 5 mg i.v. als Bolus, Infusion mit 1 mg/min, maximal 2 mg/min.
 - Nitroprussid-Natrium: 0,5 – 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
 - Urapidil: 6->30 mg/h i.v.
 - 24h RR zur Therapiekontrolle
- Außer bei metastasierten malignen Phäochromocytomen IMMER operative Sanierung anstreben.
- Postoperativ: Adäquat Flüssigkeit und Glukose.

Malignes Phäochromocytom – Therapie:

- Phenoxybenzamin (bis >80 mg/d)
- Alpha-Methylparatyrosin (500-1000 mg/d)
- ggf. Beta-Blocker zusätzlich
- Radio-Jod-Therapie mit ¹³¹J-MIBG (oder ¹²³J-MIBG)
 - führt in 30-40% zur Regression und in 60% zum Wachstumsstillstand
- Chemotherapie (z.B., Cyclophosphamid, Vincristin, Dacarbazin), wenn ungenügende Radiojodaufnahme oder keine Remission nach 5-6 Therapiezyklen mit Radiojod.
- 5-Jahresüberlebensrate bis zu 45%

Cushing-Syndrom – Ursachen:

- Sekundäre Nebennierenrindenhyperplasie
 - durch hypophysäre ACTH-Überproduktion
 - hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion
 - hypophysäre ACTH-produzierende Mikro- oder Makroadenome (Morbus Cushing)
 - durch ektope ACTH oder CRH-produzierende neuroendokrine Tumoren, z.B. Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom
- primäre, noduläre Nebennierenrindenhyperplasie
- Nebennierenrindentumor
 - Adenom
 - Karzinom
- exogene, iatrogene Ursachen

Cushing-Syndrom – Diagnostik:

- Screening
 - Dexamethason-Kurztest
 - Fehlende morgendliche Suppression des Plasmacortisols nach 1-2mg Dexamethason p.o. am Abend zuvor
 - Oder mehrmals erhöhte Cortisol-Ausscheidung im 24-h-Urin
- Folgetest
 - Dexamethason-Langtest
 - Suppression von Plasmacortisol und Cortisolausscheidung im 24h-Urin nach Dexamethason 2 mg p.o. alle 6h über 2 Tage
 - wenn keine Suppression
 - ACTH Bestimmung im Plasma
 - ggf. CRH-Test

- Bildgebung
 - Hypophyse (MRT, CT)
 - Nebenniere (Sonographie, MRT, CT)
 - Ggf. Suche nach ektopen Tumoren

Test	Hypophysenadenom	Mikroadenom / hypothalamisch- hypophysäre Dysfunktion	ektope ACTH/CRH Produktion	NNR-TU
ACTH	↑ -↑ ↑	n- ↑	↑ ↑ ↑	↓
Reaktion auf hochdos. Dexamethson	<10%	95%	<10%	<10%
Reaktion auf CRH	>90%	>90%	<10%	<10%

Cushing-Syndrom – Therapie:

- NNR-Adenom
 - Operation, Steroidsubstitution
- NNR-Karzinom (meist letal innerhalb von 3 Jahren)
 - Operation, Mitotane, ggf. Gluco- und Mineralokortikoidssubstitution
- bilaterale NNR-Hyperplasie
 - Reduktion der ACTH-Produktion
 - transsphenoidale Resektion des Hypophysenadenoms
 - Bestrahlung (?)
 - Second line: Reduktion der Kortisolproduktion
 - bilaterale Adrenalektomie
 - medikamentöse Adrenalektomie (Ketoconazol, Mitotane, Aminogluthetimid, Metyrapon)

Literatur:

- Inzidentalom
 - Grumbach MM et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“Incidentaloma”). Ann Intern Med. 2003;138:424-429
- Hyperaldosteronismus
 - Reincke M, Seiler L, Rump LC. Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus. Deutsches Ärzteblatt 2003, 100:A184-190, Diskussion A1753-1754
 - Mulatero P et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. Hypertension 2002, 40:897-902
 - Young WF Jr. Primary aldosteronism. A common and curable form of hypertension. Cardiology in Review 1999, 7:207-214
- Phäochromocytom
 - Bravo EL, Gifford RW. Pheochromocytoma: Diagnosis, localization and management. N Engl J Med 1984, 311:1298-1303
 - Dluhy RG. Pheochromocytoma – death of an axiom. N Engl J Med 2002, 346: 1486-1488
 - Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C; Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2002, 346:1459-66
 - Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Schmidt D, Parmer RJ, Volk B, Kirste G. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. N Engl J Med. 1993, 329: 1531-8
 - Sawka AM et al. A Comparison of Biochemical Tests for Pheochromocytoma: Measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-Hour urinary metanephrines and catecholamines. JCEM 2003, 88:553-558
 - Van der Harst et al. [¹²³I]Metaiodobenzylguanidine and [¹¹¹In]Octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. JCEM 2001, 86:685-693
- Cushing Syndrom
 - Boscaro M et al. Cushing’s syndrome. Lancet 2001, 357(9258):783-791

Die genannten Empfehlungen sind ohne Gewähr, die Verantwortung liegt bei der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt.