

Auf Spurensuche einer sekundären Hypertonie

Ist das Adenom schuld?

Alex M. Mettraux^{a,b}, dipl. Arzt; Dr. med. Thenral Socrates^b; Dr. med. Andrea Meienberg^b; Prof. Dr. med. Christoph J. Zech^c; PD Dr. med. Matthias J. Betz^d; Dr. med. Thilo Burkard^{b,e}

^a Clarapaxis, Basel; Universitätsspital Basel, Basel; ^b Ambulante Innere Medizin, Medizinische Poliklinik, ^c Radiologie und Nuklearmedizin, Abteilung Interventionelle Radiologie,

^d Endokrinologie und Diabetologie, ^e Herzzentrum

Fallbeschreibung

Ein 38-jähriger Patient wird bei schwer einstellbarem Bluthochdruck in unsere spezialisierte Hypertoniesprechstunde zugewiesen.

Zehn Monate vor Vorstellung zeigte er bei Heimblutdruckmessungen rezidivierende hypertensive Entgleisungen bis 180/115 mm Hg mit begleitenden okzipitalen Kopfschmerzen, ungerichtetem Schwindel, Konzentrationsstörung, Wärmegefühl in Armen und Beinen, Nausea und Kribbelparästhesien an den oberen Extremitäten. Bei der Hausärztin wurde eine Hypokaliämie von 3,4 mmol/l festgestellt. Trotz einer intensivierten antihypertensiven Therapie stellte sich der Patient im Verlauf zweimalig wegen hypertensiver Entgleisung auf der Notfallstation vor. In der Folge wurde die antihypertensive Therapie mehrmals angepasst, mit Kombination von bis zu vier Präparaten inklusive Diuretika, jedoch ohne die Hypertonie und die damit verbundenen Beschwerden erfolgreich zu kontrollieren.

Bei der ersten Konsultation berichtete der Patient über tägliche hypertensive Entgleisungen trotz regelmässiger Einnahme von Olmesartan 40 mg, Amlodipin 10 mg, Bisoprolol 10 mg und Kalium-Effervetten 2 × 30 mmol. Die klinische Untersuchung war bis auf einen adipösen Ernährungszustand (Body Mass Index 30 kg/m²) unauffällig. Die standardisierte Blutdruckmessung (Durchschnitt aus drei Messungen «automated office blood pressure» [AOBP]) lag mit 131/73 mm Hg im Normbereich. Als weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor bestand ein sistierter Nikotinkonsum (kumulativ 10 Pack Years). Ein Diabetes oder eine Hypercholesterinämie wurde durch die Hausärztin im Vorfeld ausgeschlossen. Das Elektrokardiogramm zeigte einen

normokarden Sinusrhythmus ohne Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie und im Labor fand sich eine leichte Hypokaliämie von 3,3 mmol/l bei normaler Nierenfunktion ohne Mikroalbuminurie.

Frage 1

Mit welcher Untersuchung erhärten Sie am ehesten Ihre Verdachtsdiagnose?

- Nächtliche Pulsoxymetrie
- Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) im Plasma
- Freie Metanephriene im Plasma
- Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH) im Serum
- Duplexsonographie der Nierenarterien

Bei diesem Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie und wiederholten hypertensiven Entgleisungen haben wir alle oben genannten Untersuchungen zur Abklärung hinsichtlich sekundärer Hypertonieformen unternommen.

Die nächtliche Pulsoxymetrie zeigte keine relevanten Enttäuschungen. Der ARQ (N < 53 pmol/ng) war bei erhöhtem Aldosteron (1040 pmol/l) und stark supprimiertem Renin (< 1,2 ng/l) deutlich erhöht (868 pmol/ng). Dieses Resultat deutete auf einen primären Hyperaldosteronismus (PA) hin. Die paroxysmalen Beschwerden mit Kopfschmerzen, Wärmegefühl und hypertensiven Entgleisungen liessen an ein Phäochromozytom denken, jedoch waren die freien Metanephriene im Plasma nicht erhöht. Die Messung der freien Metanephriene im Plasma ist bezüglich Spezifität und Sensitivität mit den fraktionierten Metanephrienen im 24-Stunden-Urin vergleichbar [3]. Die Stoffwechsellage war euthyreot. Die Duplexsonographisch fand sich keine Nierenarterienstenose.

Frage 2

Wann sollte ein Screening mittels ARQ auf das Vorliegen eines PA erfolgen?

- Arterielle Hypertonie >150/100 mm Hg bei Erstdiagnose
- Therapierefraktäre arterielle Hypertonie (>3 Antihypertensiva, inklusive Diuretika)
- Hypertonie und Hypokaliämie (spontan oder unter Diuretika)
- Hypertonie und Inzidentalom der Nebenniere
- Alle Antworten sind richtig.

Eine therapierefraktäre Hypertonie sollte an eine sekundäre Ursache denken lassen. Der PA ist die

Tabelle 1: Prävalenz von primärem Hyperaldosteronismus in verschiedenen klinischen Situationen (nach [1, 4])

Klinische Präsentation	Prävalenz
Moderate Hypertonie (Grad 2, >160/100 mm Hg)	8%
Schwere Hypertonie (Grad 3, >180/110 mm Hg)	13%
Therapierefraktäre Hypertonie	17–23%
Hypertonie und Schlafapnoe	34%
Hypokaliämie (spontan oder unter Diuretika) und arterielle Hypertonie	28%
Inzidentalom und arterielle Hypertonie	2%

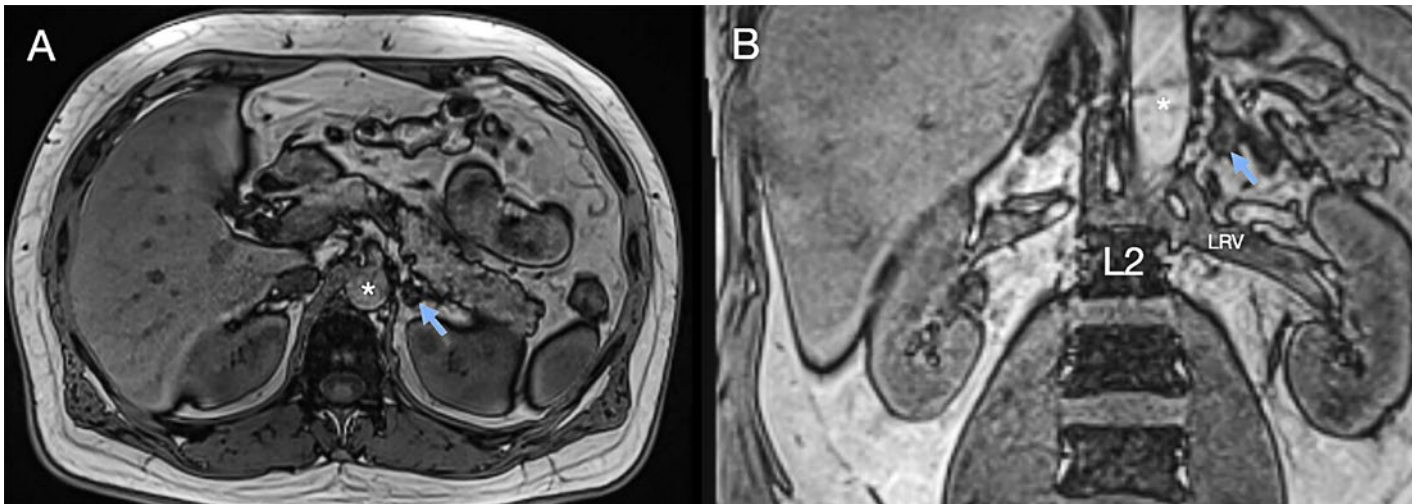


Abbildung 1: Abdomen-Magnetresonanztomogramm-Aufnahmen (A: axiale T1-Sequenz nativ, B: koronare T1-Sequenz nativ): fetthaltige, 1 cm messende Läsion im medialen Schenkel der Nebenniere links (Pfeil). *: Aorta abdominalis; LRV: linke Nierenvene; L2: 2. Lendenwirbelkörper.

häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie. Ebenso sollte eine Hypokaliämie, ob spontan oder unter Diuretika, als wichtiger Hinweis für das Vorliegen eines PA gesehen werden [4]. Das Vorliegen eines PA weist bei Patientinnen und Patienten mit Inzidentalom der Nebenniere in Verbindung mit einer arteriellen Hypertonie zwar eine niedrige Prävalenz von 2% auf, trotzdem sollte ein entsprechendes Screening auf das Vorliegen eines PA erfolgen [1]. Eine Übersicht über die PA-Prävalenz in verschiedenen klinischen Situationen gibt Tabelle 1.

Bei unserem Patienten lag aufgrund der spontanen Hypokaliämie und der schwer einstellbaren arteriellen Hypertonie eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für einen PA vor.

Frage 3

Welche Medikamentenklasse beeinflussen den ARQ am meisten?

- Betablocker (BB)
- Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB)
- Kalziumkanalblocker (CCB)
- Mineralrezeptor-Antagonisten (MRA)
- Kaliumpräparate

Idealerweise sollte vor Beginn einer antihypertensiven Therapie die Bestimmung des ARQ erfolgen, da dieser von vielen Blutdruckmedikamenten beeinflusst wird [1]. Es bedarf aber einer individuellen Entscheidung, ob die klinische Situation eine Umstellung oder gar ein Absetzen der antihypertensiven Therapie erlaubt. In ausgewählten Fällen kann der ARQ auch unter bestehender antihypertensiver Therapie bestimmt werden, sofern man den Medikamenteneinfluss in der Gesamtbeurteilung mitinterpretiert [1, 2]. Einzige Ausnahme bildet die Therapie mit einem MRA. Diese muss vier Wochen vor Bestimmung des ARQ abge-

setzt werden, da sonst keine verwertbare Interpretation des ARQ möglich ist [1].

BB führen über eine Suppression des Renin zu einer Erhöhung des ARQ und somit potentiell zu einem falsch positiven Resultat. Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer, ARB sowie auch Diuretika führen zu einer Erniedrigung des ARQ, was ein potentiell falsch negatives Resultat zur Folge haben kann [1].

CCB und Kaliumpräparate haben keinen Einfluss auf den ARQ. Vor der Bestimmung des ARQ sollte eine Hypokaliämie adäquat substituiert sein.

Bei unserem Patienten haben wir den ARQ unter fortgesetzter antihypertensiver Therapie mit einem ARB, BB und CCB bestimmt.

Frage 4

Welcher ist der nächste diagnostische Schritt zur Bestätigung eines PA?

- Echokardiographie
- Kochsalz-(NaCl-)Belastungstest
- Magnetresonanztomographie (MRT) der Nebennieren
- Computertomographie (CT) der Nebennieren
- Nebennierenvenen-(NNV-)Sampling mittels Katheter

In der Diagnostik des PA spielt die Echokardiographie keine Rolle [1, 2]. Sie ermöglicht jedoch die Darstellung eines potentiellen Endorganschadens im Rahmen der Hypertonie. Die Bestätigung eines PA erfolgt mittels Kochsalz-(NaCl-)Belastungstest [1, 2]. Durch Infusion von 2 L NaCl 0,9% intravenös über vier Stunden bei sitzender Patientin respektive sitzendem Patienten wird normalerweise eine Suppression des Aldosterons erwartet. Bei unserem Patienten lag das Aldosteron zu Beginn bei 1030 pmol/l und nach vier Stunden bei

854 pmol/l (Cut-off nach vier Stunden: Aldosteron <170 pmol/l). Die Diagnose eines Hyperaldosteronismus konnte somit bestätigt werden.

Die CT und MRT sind gemäss Guidelines zur Suche eines Nebennierenadenoms ebenfalls und erfolgen erst nach biochemischer Diagnose mittels NaCl-Belastungstest [1]. Im hier durchgeführten MRT-Abdomen zeigte sich eine fetthaltige, 1 cm messende Läsion des medialen Nebennierenschenkels links (Abb. 1), bildgebend einem Adenom entsprechend. Die Hormonaktivität eines Adenoms kann CT- oder MR-tomographisch weder bestätigt noch ausgeschlossen werden.

Die Unterscheidung einer unilateralen versus einer bilateralen Aldosteronsekretion ist nur mittels invasiven NNV-Katheters möglich [1, 3]. In einem typischerweise ambulanten Eingriff werden durch einen venösen femoralen Zugang die NNV selektiv katheterisiert. Idealerweise wird durch eine Point-of-Care-Analyse des Cortisols die Selektivität der Blutentnahme direkt während der Katheterisierung überprüft. Dadurch kann je nach Ergebnis der Katheter noch einmal repositioniert werden und es stellt sich seltener erst im Nachhinein heraus, dass die Katheterlage suboptimal war, da die Ergebnisse der Aldosteronwerte erst nach der Untersuchung vorliegen [5].

Bei unserem Patienten konnte die rechte NNV selektiv katheterisiert werden mit Hinweis einer erhöhten Aldosteronsekretion im Vergleich zur Peripherie. Das Sampling der linken NNV war aufgrund des retroaortalen Verlaufes der linken Nierenvene nicht erfolgreich. Der retroaortale Verlauf der linken Nierenvene ist bei 2–3% der Population eine seltene anatomische Variante [6], die zu einem nicht konklusiven NNV-Katheter-Sampling wie in unserem Fall führen kann.

Der besondere Fall

Frage 5

Welcher nächste Schritt ist in dieser Situation zu empfehlen?

- Adrenalektomie rechts
- Adrenalektomie links
- Medikamentöse Behandlung mit MRA
- Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT)
- Wiederholung des NNV-Katheters

Bei einer unilateralen pathologischen Aldosteronsekretion ist in den meisten Fällen eine laparoskopische Adrenalektomie indiziert [1, 2]. Bei Nachweis eines kontralateralen Adenoms ohne Hormonaktivität wird die Adrenalektomie ebenfalls auf der Seite der pathologischen Sekretion durchgeführt [1, 2]. Bei fehlendem Operationswunsch oder Inoperabilität kann alternativ eine medikamentöse Behandlung mit einem MRA erfolgen. Bei einer bilateralen Sekretion ist ebenfalls eine entsprechende medikamentöse Behandlung indiziert [1, 2].

Die kombinierte bildmorphologische und funktionelle Bilddiagnostik mittels PET-CT ist aktueller Gegenstand der Forschung [7] und in der Schweiz noch nicht verfügbar. Eine Wiederholung des NNV-Katheters wurde aufgrund der anatomischen Variante nicht in Betracht gezogen, obwohl dadurch die Rate erfolgreicher Blutentnahmen erhöht werden kann [8].

Bei unserem Patienten war die Aldosteronsekretion rechts im Vergleich zur Peripherie erhöht. In dieser Konstellation wäre ein in der Bildgebung nicht abgrenzbares Mikroadenom rechts denkbar oder aber eine bilaterale Sekretion. Die fehlende Suppression der Aldosteronproduktion der rechten Nebenniere macht aber trotz nicht validen Samplings der linken Nebenniere das Vorliegen einer pathologischen unilateralen Sekretion links durch das Adenom unwahrscheinlich. Somit kann weder eine Empfehlung zur Adrenalektomie rechts noch zur Adrenalektomie links gegeben werden. Die immer wieder vorkommende Fehlinterpretation bei Patientinnen und Patienten mit PA und Nebennierenadenom, dass das Adenom dem hormonaktiven Befund entspreche, konnte aber durch den NNV-Katheter ausgeschlossen werden [9].

Ohne die Quelle des PA sicher identifizieren zu können, haben wir uns bei unserem Patienten für eine medikamentöse Therapie mit dem MRA Spironolacton entschieden.

Diskussion

Der PA, auch Conn-Syndrom, ist die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie (geschätzte Inzidenz 6–10% aller Patientinnen und Patienten mit Hypertonie). Neben der arteriellen Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischen Alkalose sind weitere Symptome wie

Muskelschwäche, Müdigkeit und neuropsychiatrische Symptome (Angst-, Panik- und depressive Syndrome) beschrieben [10]. Patientinnen und Patienten mit PA zeigen eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zu solchen mit einer essentiellen Hypertonie [11]. Das Screening mittels ARQ kann auch unter bestehender antihypertensiver Therapie erfolgen, jedoch müssen MRA mindestens vier Wochen vor der Untersuchung pausiert werden [1]. Bei erhöhtem ARQ erfolgt zur Bestätigung der Diagnose ein NaCl-Belastungstest. Bei pathologischem Befund ist weiter die bildmorphologische Diagnostik (CT/MRT) mit einer funktionellen Diagnostik (NNV-Katheter) zu kombinieren. Der NNV-Katheter wird durch erfahrene Kolleginnen und Kollegen der interventionellen Radiologie in Zusammenarbeit mit Endokrinologinnen und Endokrinologen in spezialisierten Zentren durchgeführt. Diese invasive Diagnostik ist zwingend notwendig, wenn eine Adrenalektomie erwogen wird. Mit der Implementierung der PET-CT sollte in Zukunft bei nicht konklusiver NNV-Katheter-Untersuchung eine komplementäre Untersuchungsmodalität zur Verfügung stehen. Diese würde die Diagnostik möglicherweise vereinfachen und grossflächiger schneller verfügbar machen.

Wir haben bei unserem Patienten eine medikamentöse Therapie mit dem MRA Spironolacton angesetzt und schrittweise aufdosiert sowie die anderen Antihypertensiva ausgeschlichen. Darunter normalisierten sich der Blutdruck sowie der Kaliumspiegel und die anfallsartigen hypertensiven Entgleisungen waren vollständig regredient. Bei Entwicklung einer Gynäkomastia vera beidseits unter Spironolacton haben wir die Therapie auf Eplerenon umgestellt. Die Entwicklung einer Gynäkomastia bei Männern beruht auf dem dosisabhängigen antiandrogenen Effekt von MRA und betrifft bis zu 30% der Patienten. Weitere Nebenwirkungen sind Hyperkaliämie, Kreatininanstieg und Mastalgie bei Frauen [12].

Die grosse offene Frage in diesem Fall bleibt die Lokalisation der pathologischen Aldosteronsekretion. Aufgrund der anatomischen Variante linksseitig konnte diese nicht sicher identifiziert werden, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass das Adenom der linken Nebenniere nicht schuld daran ist, da rechtsseitig eine nicht supprimierte Aldosteronsekretion nachgewiesen werden konnte. Somit konnten wir leider dieser häufigen sekundären Hypertonieursache nicht abschliessend auf die Spur kommen.

Antworten

Frage 1: b. Frage 2: e. Frage 3: d. Frage 4: b. Frage 5: c.

Korrespondenz

Alex Mettraux
Clarapraaxis
Clarastrasse 15
CH-4058 Basel
alex.mettraux[at]hin.ch

Verdankungen

Wir danken dem Patienten für das Einverständnis zur Publikation.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

TS hat angegeben, Forschungsunterstützung von Roche Diagnostics (zuhanden des Universitätsspitals Basel), eine zweijährige Nachwuchsförderung vonseiten der Universität Basel sowie Beraterhonorare von Bayer (zuhanden des Universitätsspitals Basel) erhalten zu haben. AMM, AM, CJZ, MJB und TB haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2023.09178>.



Alex Mettraux, dipl. Arzt
Clarapraaxis, Basel; Ambulante Innere
Medizin, Medizinische Poliklinik,
Universitätsspital Basel, Basel