

ENDOKRINE HYPERTONIE: PRIMÄRER ALDOSTERONISMUS SEKUNDÄRER ALDOSTERONISMUS

Dr. med. Peter Igaz PhD DSc

**Klinik II. der Inneren Medizin
Medizinische Fakultät
Semmelweis Universität**



Ursachen von endokrinen Hypertonie

- **Phäochromozytom**
- **Conn-Syndrom (Aldosteronismus)**
- **Cushing-Syndrom**
- **Hyperthyreose**
- **Hypothyreose**
- **Hyperparathyreose**
- **Acromegalie**
- **Seltene Formen von kongenitale adrenalen Hyperplasie (17 α -hydroxylase/17,20-lyase, 11 β -hydroxylase deficiency)**

Hypermineralokortikoide Zustände

- Primäre Aldosteronismus (Conn-Syndrom)
- Sekundärer Aldosteronismus
 - Stenose der A. renalis (renovasculäre Hypertonie)
 - Parenchymale Nierenkrankheiten
 - Schwangerschaft (Renin erhöht, Progesteron anti-Aldosteron Effekt)
 - Ödeme (Leberzirrhose, Nephrotisches Syndrom, Herzinsuffizienz) – arterielle Hypovolemie
 - Reninproduzierendes Tumor
- Apparente Mineralokortikoid Exzess
- Congenitale adrenale Hyperplasie (11 β -Hydroxylase, 17 α -Hydroxylase)
- Cushing-Syndrome (ectopisches ACTH-Syndrom)

Ein wichtiger Punkt: niedrige und hohe Reninkonzentrationen

• Niedriges Renin

- Primärer Aldosteronismus
- DOC Produktion
- Ectopische ACTH Syndrom
- Mineralokortikoid Therapie
- Liddle Syndrom

• Hohes Renin

- Renovaskuläre Hypertonie
- Coarctatio Aortae
- chronische Nephritis
- reninproduzierenden Tumor
- Schwangerschafts-nephropathie
- Östrogentherapie

Primärer Aldosteronismus: erhöhte Aldosteron-Produktion, supprimiertes Plasma-Renin, Hypertonie, (Hypokalämie), metabolische Alkalose.

Entdeckung von primären Aldosteronismus ist wichtig, als die Behandlung ist ganz verschieden von primären Hypertonie, und kann geheilt werden.

Ursachen von primären Aldosteronismus

- Primärer aldosteronismus (**niedriges Renin**)
 - Aldosteronproduzierendes Adenom (APA) (meistens <2 cm Diameter) **1/3**
 - Idiopathische Hyperaldosteronismus (bilaterale Hyperplasie, IHA) **2/3**
 - Aldosteronproduzierendes Nebennierenkarzinom (sehr selten)
 - Glukokortikoid heilbarer Aldosteronismus (GRA)

Hauptcharakteristika von primärem Aldosteronismus

- Eine der Häufigsten endokrinen Hypertonien
- 0.5-10% von allen hypertensiven Patienten
- Hypokalämie, oder Tendenz zur Hypokalämie (Normokalämie wird immer häufiger)
- Schwierige zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Komplikationen, die mit der Schwierigkeit der Hypertonie nicht korrelieren
- Relative junge Patienten (35-50 J)
- Keine gute Blutdruckwerte trotz Kombinationstherapie mit 3-4 Antihypertensivsmittel

Diagnose

- Hohes Aldosteron, Supprimiertes Renin
- Aldosteron (ng/dl)/renin Aktivität (ng/ml/h)
Verhältnis: ARR >20-30, Aldosteron am Morgen >20 ng/dl – Screening
- **Bestätigung:**
 - **Parenterale Salzzufuhr (2 Liter NaCl Infusion in 4 Stunden (pathologisch wenn Aldosteron > 5 ng/dl),**
 - Per os Fludrocortison Test
4x0.1 mg (2x0.2 mg) Fludrocortison für 3 Tage
Positiv wenn Aldosteron > 6 ng/dl
 - Per os Salzzufuhr
Captopril test: 50 mg per os captopril
 - Posturaler test
AHA-IHA Differenzierung

Medikamente die die Diagnostik der Renin/Aldosteron Axe stören

- **Spironolaktone – Stoppen für 6 Wochen**
- **ACE-Hemmer, ARB – Stoppen für 2 Wochen (A/R steigt)**
- **Furosemid – Stoppen für 2 Wochen (A/R vermindert)**
- **Beta-Blocker – Stoppen für 2 Wochen (A/R steigt, Renin gehemmt)**
- **Am wenigsten störend: Ca-Antagonisten vom Typ Phenylalkylamin (Verapamil), Alpha-Blocker**

Bildgebende Diagnose und Behandlung von primären Aldosteronismus

- **Nach hormonellen Diagnose Nebennieren CT oder MRT.**
- **Wenn das Bild ist klar (und der Patient ist jung) – Chirurgie (Laparoskopie)**
- **Wenn die Lage ist unklar (beidseitiges Adenom oder kein Adenom) – selektive Nebennierenvenen Kateterisierung (Aldosteron/Kortisol Verhältnis)**
- **IHA – medikamentöse Behandlung – Spironolakton, Eplerenon**

Ein Fall

63 J alt Mann

Anamnese:

Tonsillektomie

**Hypertonie seit dem Alter von 20 J behandelt mit:
Betaxolol, ACEI, Ca-Kanal Blocker, Kalium-
Substitution, Spironolakton**

**2005/2015: Stress myokardiale Perfusionsszintigraphie:
reversibel Perfusionsdefekt in der inferior Region der linken
Kammer (keine Koronarographie wurde gemacht)**

01.2017.: intensive Beinschmerzen, Spasmen in den kleinen Finger

serum K⁺: 2.1 mmol/L, nach parenteralen Kalium und Spironolakton Therapie: Kalium normalisiert, kein Symptom mehr

2017: nephrologische Untersuchung: kein Gitelman oder Bartter Sy, oder renale tubulare Azidose

2018:

Abdominale US: negativ

Nebennieren CT: Nebennierenadenom von 10 mm rechts, ähnlich 6 mm Adenom links.



09.01.2019..

ACTH	27.0	pg/mL		7.2-63.3
Renin beim Stellen	0.28	ng/mL/h	L	1.50-5.70
Aldosteron	81.1	ng/dl	H	3.5-30.0
Na	143	mmol/L		135-146
K	3.8	mmol/L		3.5-5.1

Bestätigungsteste sind nötig für eine definitive Diagnose von primären Aldosteronismus. Eine Ausnahme ist in klaren Fällen, wenn Aldosteron ist >20ng/dL (550pmol/L) mit PRA unter Detektionsgrenze.

*Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited
European Journal of Endocrinology (2018) 179, R19–R29*

Ergebnisse der Nebennierenvenenkatheterisierung

	Kortisol links	85.500	ug/dL
F	Kortisol rechts	38.860	ug/dL
F	Kortisol Vena Cava Inf	13.130	ug/dL
F			
	Aldosteron links	97.1	ng/dl
	Aldosteron rechts	680.6	ng/dL
	Aldosteron Vena Cava inf	68.25	ng/dL

Wo ist das Adenom zu finden?

War die Katheterisierung erfolgreich?

Kortisol Verhältnis links/VCI: 6.52

Kortisol Verhältnis rechts/VCI: 2.96

(3:1 ist Erfolg – 3x höher in Nebennierenvene als in VCI)

Lokalisierung?

Links Aldosteron/Kortisol Verhältnis: 1.13

Rechts Aldosteron/Kortisol Verhältnis : 17.54

2019: Adrenalektomie l.d.

Danach asymptomatisch, antihypertensive Therapie reduziert, keine Kaliumsubstitution mehr nötig

05.2019. endocrinologische Kontrolle:

Renin activity-lying	0.41	ng/mL/h	0.20-
2.80	F		
Aldosteron lying	9.9	ng/dl	0.7-
15.0	F		

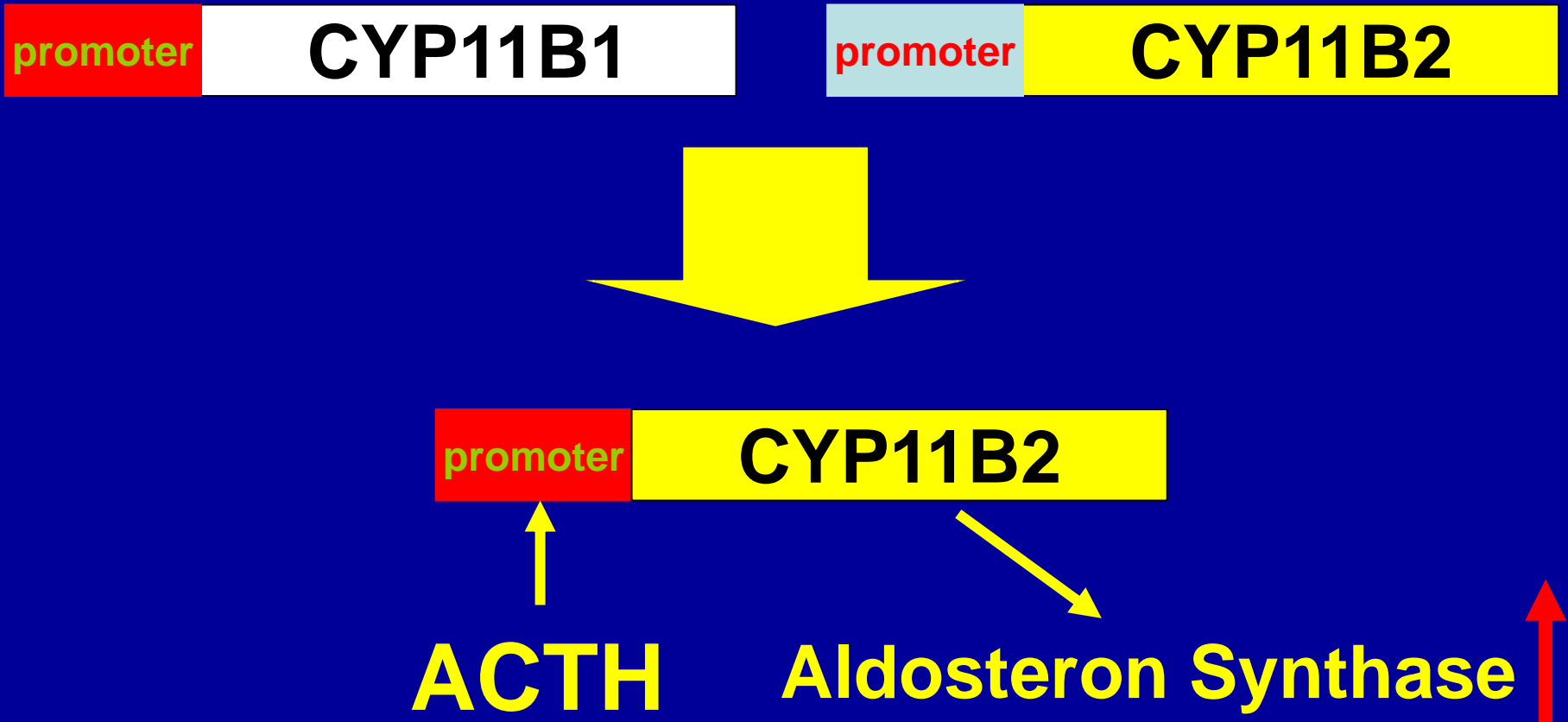
Dg: Primärer Aldosteronismus geheilt

(2019: Renin	0.28	ng/mL/h L	1.50-5.70
Aldosteron	81.1	ng/dl H	3.5-30.0)

Hyperaldosteronismus heilbar mit Glukokortikoiden

- **GRA (glucocorticoid remediable aldosteronism).**
- **Laboratoriumswerte charakteristisch für primären Aldosteronismus: Hypokalämie, erhöhtes Aldosteron, supprimierte Renin.**
- **Heilbar mit der Suppression von endogenen ACTH-Sekretion, Gabe von Dexamethason.**
- **Geerbt – autosomal dominant.**
- **Selten, jedoch einige Autoren schlagen eine rutine genetische Untersuchung von Patienten von primären Aldosteronismus vor.**

Genetik von GRA



Formen von kongenitalen adrenalen Hyperplasie mit Hypertonie

• 11 β -Hydroxylase Mangel

- Prevalenz: 1:100.000
- Hypertonie, Hypokalämie
- Hyperandrogenismus
- Hormonwerte: DOC, 11-dezoxycortisol erhöht, Renin niedrig, Androgene höher, Cortisol niedrig
- 40 bekannte Mutationen

• 17 α -Hydroxylase Mangel

- Kb. 150 Fälle bekannt
- Hypertonia, hypokalämie
- Hypogonadismus
- DOC, Corticosteron erhöht, Renin niedrig, Sexualsteroid und Cortisol niedrig
- 40-50 Mutationen bekannt

2 Fälle von 17 α -Hydroxylase Mangel

• 37 J Frau

- Primäre Amenorrhö
- Hypertonie, hypokalämie
- Karyotyp: 46 XY

• 31 J Frau

- Primäre Amenorrhö
- Hypertonia, hypokalämie
- Karyotyp: 46 XX

Apparent Mineralocorticoid Excess

- **Apparent mineralocorticoid excess: AME**
- **Seltene vererbliche Erkrankung**
- **Laboratoriumswerte ähnlich an primären Aldosteronism: Hypokalämie, metabolische Alkalose, supprimierte Renin (Aldosteron ist aber nicht erhöht).**
- **Mutationen von 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase Typ 2 (HSD11B2)**
- **HSD11B2 schützt den Rezeptor von Mineralokortikoid von Cortisol, als es metabolisiert Cortisol zu inaktiven Cortison.**
- **Glyzirrhizinsäure (Lakrize) hemmt HSD11B2**

SEKUNDÄRER ALDOSTERONISMUS

- **Sekundärer Aldosteronismus**

- Stenose der A. renalis (renovasculäre Hypertonie)
- Parenchymale Nierenkrankheiten (renoparenchymale Hypertonie)
- Schwangerschaft (Renin erhöht, Progesteron anti-Aldosteron Effekt)
- Ödeme (Leberzirrhose, Nephrotisches Syndrom, Herzinsuffizienz) – arterielle Hypovolemie – **sekundärer Aldosteronismus ohne Hypertonie**
- Reninproduzierendes Tumor

Zwei Hauptursachen der renovask. Stenose

- **Fibromuskuläre Dysplasie**
 - Meistens in junge Frauen, reagiert gut auf Dilatierung
- **Atherosklerose**
 - Alte Patienten, schlechte Ergebnisse mit Interventionsradiologie
- **Klinische Verdacht – systolisches Geräusch über a. renalis (Rücken oder Bauch neben dem Bauchnabel)**

Polyzystische Nierenkrankheit

- autosomal dominante oder rezessive Vererbung (**rezessiv schwierig, im Kindesalter schon Niereninsuffizienz**)
- **Autosomal dominant**
 - Prevalenz 1:400 – 1:1000
 - Klinische Manifestation 30-50 Jahr
 - Mutationen der APKD1 und APKD2 Gene (Polyzystin 1 und 2)
 - Hypertonie, Hämaturie, Proteinurie, Niereninsuffizienz
 - Weitere Zysten der Leber, Pankreas, Milz, Schilddrüse, Epididymis
 - Intrakranielle Aneurysmen (5-10%)

Vererbte Formen von sekundären Aldosteronismus ohne Hypertonie, Nierenkanalmutationen

- **Bartter Syndrom**
 - Bumetanid-empfindlich Na-K-2Cl Cotransporter Mutationen
 - Polyurie, Hypostenurie, Polyhydramnion, Hypovolämie, Nephrocalzinose, Hypercalciurie, Hypokalzämie (Tetanie), Osteopenie, renale Salzverlust
- **Gitelman Syndrom**
 - Tiazid-empfindlich Na-Cl Kotransporter Mutationen, Hohes Aldosteron und Renin, Hypokalämie, Hypomagnäsämie, meistens in Erwachsenen diagnostiziert
- (**Liddle Syndrom**: Mutationen des epithelialen Na-Transporter, ENAC, schwierige Hypertonie und Hypokalämie, aber Aldosteron und Renin sind niedrig)