

«Inzidentalome»

Abnorme Steroidproduktion als Ursache einer Hypertonie – eine unterdiagnostizierte Entität?

P. Ferrari, C. Cereghetti, B. Dick, F. J. Frey

Einführung

Seit der Einführung der Computertomographie (CT) in den frühen 80er Jahren, werden Nebennierenknoten in ungefähr 1,5% der CT-Untersuchungen des Abdomens als Zufallsbefund entdeckt [1]. Die Meinungen über die regelrechte Abklärung und Behandlung dieser «Inzidentalome» sind kontrovers und zentrieren auf die Fragen der funktionellen Bedeutung und der potentiellen Malignität der nodulären Veränderungen der Nebenniere.

Die Nebenniere ist eine Drüse, die Katecholamine und eine Vielzahl von Steroidhormonen in die Blutbahn freisetzt. Entsprechend fokussiert die gängige funktionelle Abklärung in der Regel auf die Diagnosen des Aldosteronismus, des Phäochromozytoms und der glukokortikoidproduzierenden Adenome. Andere Steroidhormone werden dabei in der Regel nicht berücksichtigt. Grund dafür ist vor allem die limitierte Anzahl messbarer Steroide, die im Blut routinemässig untersucht werden können. Fallen die klassischen funktionellen Abklärungen negativ aus, so wird oft die Diagnose eines nicht-hormonproduzierenden Tumors oder Inzidentaloms gestellt. Möglicherweise ist eine grosse Zahl dieser Inzidentalome jedoch hormonell aktiv, ohne dass die Art der produzierten Hormone identifiziert werden kann.

Anhand eines illustrativen Falles wird die Problematik eines Inzidentaloms geschildert, das ein Hormon produziert, welches mit den gebräuchlichen diagnostischen Analysen nicht erfasst wurde.

Fallbeispiel

Eine 49jährige Patientin wurde uns wegen starken Kopfschmerzen im Zusammenhang mit hohen Blutdruckwerten zur weiteren Abklärung zugewiesen. Sie litt seit 2–3 Jahren an einer arteriellen Hypertonie und zirka einmal monatlich an nicht migräneartigen, eine Woche andauernden Kopfschmerzen. Als Therapie für

beide Erkrankungen hatte sie vom Hausarzt Propranolol erhalten. Bei der klinischen Untersuchung konnte die arterielle Hypertonie (215/125 mm Hg) bestätigt werden. Der Augenfundus war weitgehend unauffällig. Elektrokardiographisch fanden sich Zeichen einer angedeuteten linksventrikulären Hypertrophie ohne Repolarisationsstörungen.

Die Nierenfunktion, bestimmt anhand der Kreatininclearance, war normal. Das Urinsediment war unauffällig. Die Elektrolytkonzentrationen im Serum befanden sich innerhalb des Normbereichs (Na 143 mmol/l, K 3,6 mmol/l, Ca 2,30 mmol/l). Die Natriumausscheidung im Urin war jedoch mit 445 mmol/Tag hoch und entsprach einer Kochsalzeinnahme von 20 g pro Tag.

Stenosen der Nierenarterien wurden MR-angiographisch ausgeschlossen (Abbildung 1). Im Bereich der **linken Nebenniere** fand sich eine zirka 3 × 2,5 cm messende, in den T₁-gewichteten Sequenzen hypointense **Raumforderung**

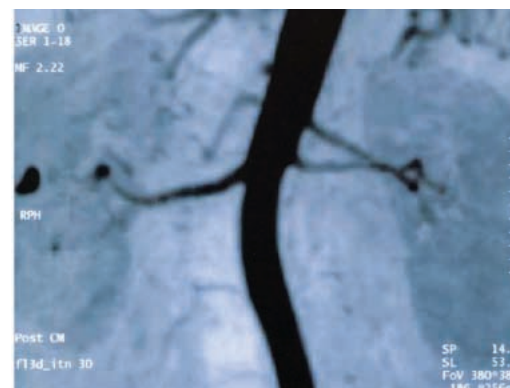


Abbildung 1. MR-Angiographie der Nierengefässe. Beidseits sind singuläre und normalkalibrige Nierenarterien ohne Hinweis für Stenosen oder fibromuskuläre Dysplasie vorhanden.

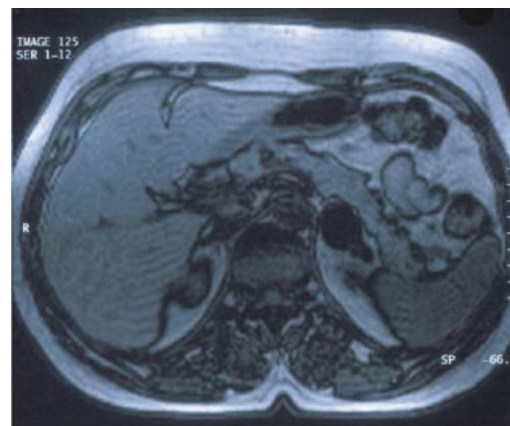


Abbildung 2. MR-Untersuchung der Nebennieren. Mit der gleichen Untersuchung wie in Abbildung 1 konnte eine zirka 3,0 x 2,5 cm messende Raumforderung im Bereich der linken Nebenniere nachgewiesen werden.

Abteilung für Nephrologie/
Hypertonie, Inselspital,
Universität Bern

Korrespondenz:
PD Dr. med. Paolo Ferrari
Abteilung für Nephrologie/
Hypertonie
Inselspital
Universität Bern
Freiburgstrasse 10
CH-3010 Bern

paolo.ferrari@insel.ch

(Abbildung 2). Es drängte sich somit der Ausschluss eines **Cushing-Syndroms** oder **Phäochromozytoms** oder primären **Aldosteronismus** auf.

Nüchtern- und Post-Dexamethason-Kortisol im Serum (327 nmol/l bzw. 136 nmol/l) sowie Metanephrin, Normetanephrin, Homovanillinmandelsäure und Vanillinmandelsäure im Urin lagen im Normbereich.

Bei einem Serum-Natrium an der oberen Norm und einem Serum-Kalium an der unteren Norm wurde der **transtubuläre Kaliumgradient (TTKG)** bestimmt [2], welcher mit 12,3 **erhöht** war (Norm <10). Der TTKG widerspiegelt den Quotienten der Kaliumkonzentration im kortikalen Sammelrohr zur Kaliumkonzentration im Plasma und wird anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{Transtubulärer Kaliumgradient (TTKG)} = (\text{Urin-K}^+ / \text{Plasma-K}^+) / (\text{Urin-Osm} / \text{Plasma-Osm}).$$

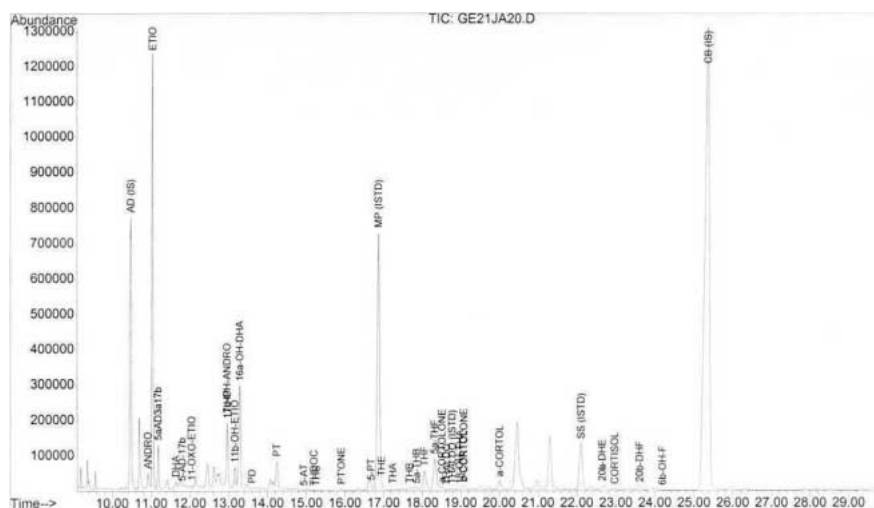
Der erhöhte TTKG erhärtete den Verdacht auf eine Hypertonie, die durch **Mineralokortikoide** induziert wird. Die **tiefen Plasma-Renin-konzentrationen** bestätigten diesen Verdacht:

	Plasma-Renin-konzentrationen (pg/ml)	Norm (pg/ml)
liegend	2,9	1–20
stehend	2,9	2–60

Allerdings konnte ein primärer Aldosteronismus (Conn-Syndrom) als Ursache der hyporeninämischen Hypertonie aufgrund des **tiefen Aldosterons** im Liegen (24 pmol/l, Norm 28–440) und des nur geringen orthostatischen Aldosteronanstiegs (101 pmol/l, Norm 110–860) ausgeschlossen werden:

Abbildung 3.

Gaschromatographisches Urinsteroidprofil einer Kontrollperson. Auf der X-Achse sind die Retentionszeiten angegeben. Der Pfeil bei 15 Minuten bezeichnet den winzigen Tetrahydro-Deoxycorticosteron (THDOC) Peak. Bei der hier besprochenen Patientin war dieser Peak sichtbar grösser. Zur Quantifizierung wurden die entsprechenden Spektren analysiert (siehe Abbildung 4).



	Aldosteron-konzentration (pmol/l)	Norm (pmol/l)
liegend	24	28–440
stehend	101	110–860

Es stellte sich deshalb die Frage nach einem Hormon, das im Nebennierentumor gebildet wird, welches den Mineralokortikoid-Rezeptor aktiviert, jedoch nicht Aldosteron ist.

Die Steroidanalyse des Urins mit Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) in unserem Labor erlaubte den Nachweis einer **Überproduktion von Deoxycorticosteron (DOC)**. Abbildung 3 zeigt eine GC/MS-Analyse des gesamten Urinsteroidprofils einer normalen Kontrollperson. Bei unserer Patientin fand sich eine Abnormität. Das Signal mit der Masse von 467 bei der Retentionszeit von 15 Minuten (Abbildung 4B) war etwa 40mal grösser als bei der Kontrollperson. Dieses Signal entspricht dem Tetrahydro-Deoxycorticosteron (THDOC). DOC ist eine Vorstufe von Aldosteron und erscheint normalerweise im Urin als der Tetrahydro-Metabolit, THDOC, in sehr geringen Mengen (2–30 µg/d) (Abbildung 4A). Bei der hier besprochenen Patientin war die Ausscheidung von THDOC mit 297 µg/d massiv erhöht (Abbildung 4B). DOC hat eine ähnliche Affinität wie Aldosteron für den Mineralokortikoid-Rezeptor [3].

Das mit der MRI nachgewiesene Adenom war somit für die Hypertonie verantwortlich. Die Beweisführung lässt sich klinisch auf zwei Arten durchführen:

1. Eine **Behandlung mit einem Aldosteron-antagonisten** sollte den Blutdruck normalisieren. Dies war bei unserer Patientin der Fall. Mit 300 mg Spironolacton in Monotherapie sank der Blutdruck von 210/110 (unter Amlodipin) auf 110/65 mm Hg.
2. Eine Heilung der Erkrankung sollte durch eine **Adrenalektomie** erreicht werden. Drei Monate nach Normalisieren des Blutdrucks mit Spironolacton wurde die Patientin operiert. Es konnte eine 5 × 3,5 cm messende linke Nebenniere entfernt werden. Zwei Monate später war die Patientin normoton ohne antihypertensive Medikation. Eine GC-MS-Analyse des Urins liess keine Überproduktion von DOC mehr nachweisen.

Diskussion

Radiologisch festgestellte Knoten in der Nebenniere sind für den Patienten aus zwei Gründen von potentieller Bedeutung:

1. Der Knoten kann einem **Malignom** ent-

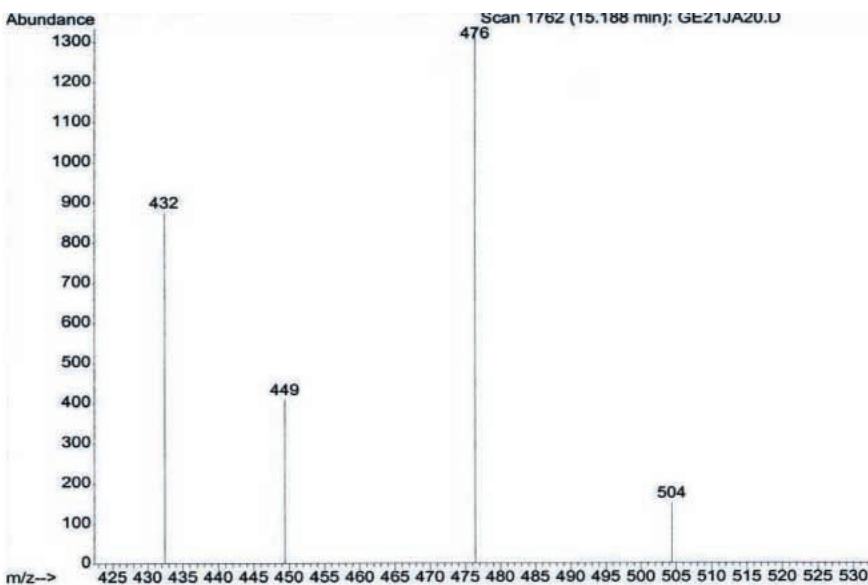
sprechen, das lokal infiltrativ oder metastasierend wächst.

- Der Knoten kann **Hormone** produzieren, die eine arterielle Hypertonie induzieren oder seltene androgene bzw. östrogene Effekte hervorrufen.

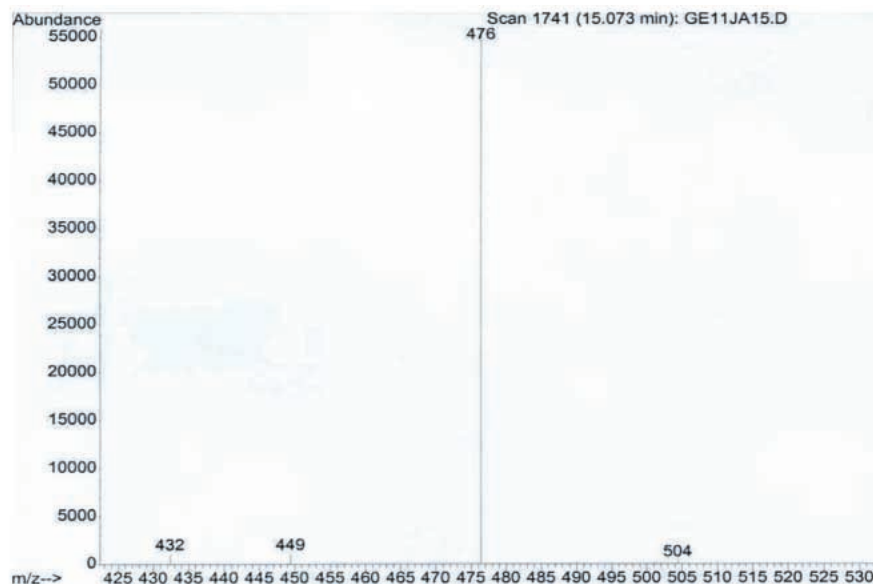
Abbildung 4.

(A) Identifikation von THDOC durch Masse 476 bei der gleichen Kontrollperson wie in Abb. 3, entsprechend einer Ausscheidung von 8 µg/d THDOC und (B) bei der vorliegenden Patientin, entsprechend einer Ausscheidung von 297 µg/d THDOC. Man beachte den 50fachen Unterschied der Skala auf der Y-Achse.

Diese beiden Eigenschaften der Nebennieren-Neoplasien diktiert das diagnostische Vorgehen. Die Inzidenz von Nebennierenkarzinomen bei Knoten, die über 4 cm durchmessen, ist im Bereich von 10–15% [4]. Deshalb wird empfohlen, **Nebennierentumoren mit einem Durchmesser von über 4 cm zu entfernen** und zwar unabhängig davon, ob sie endokrin aktiv oder inaktiv sind.



A



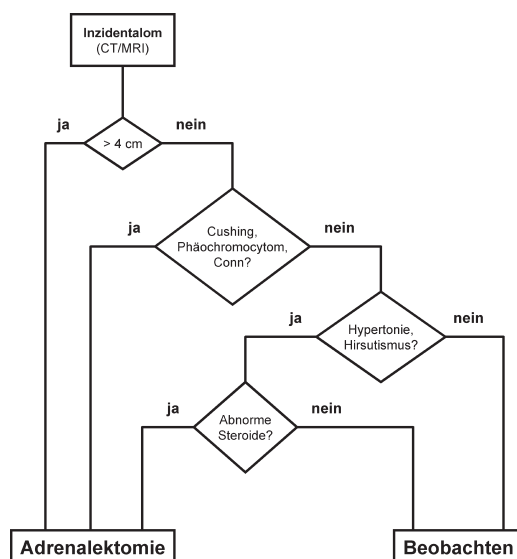
B

Knoten in den Nebennieren, die einen Durchmesser von weniger als 4 cm aufweisen, sollten in der Regel nur dann entfernt werden, **wenn sie endokrin aktiv** sind. Die Grösse spielt dabei keine Rolle, sondern lediglich die Tatsache, ob abnorme Mengen Hormone gebildet werden, die dem Patienten mittel- oder langfristig schaden können. Eine retrospektive Analyse von über 1000 sogenannten Inzidentalomen mit einer durchschnittlichen Grösse von 3 cm ergab allerdings, dass nur bei einem geringen Prozentsatz eine Endokrinopathie gefunden werden konnte [5]. So wiesen 9,2% ein subklinisches Cushing-Syndrom, 4,2% ein Phäochromozytom und 1,6% einen Aldosteronismus auf [5]. Da in der Regel Nebennierenrindentumoren mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm und fehlender endokriner Aktivität gemessen mit den gängigen Methoden nicht adrenalectomiert werden [6], weiss man jedoch nicht, wie viele dieser sogenannten Inzidentalome nicht doch hormonell aktiv sind. Allerdings scheint die Prävalenz der Hypertonie bei den restlichen «hormon-inaktiven» Inzidentalomen mit >40% deutlich über diejenige in der Normalbevölkerung zu liegen [5], was auf eine abnorme Produktion von Mineralokortikoid-Hormone hinweist. Auch Virilisierung und Hirsutismus müssen als Warnzeichen für eine abnorme Steroidproduktion bei Inzidentalomen wahrgenommen werden [7].

Aus zwei Gründen wird sich mittelfristig wahrscheinlich eine etwas aktivere Strategie für Patienten mit Inzidentalomen durchsetzen:

- Die chirurgische Therapie der Nebenniere ist in letzter Zeit revolutioniert worden. Dank der **laparoskopischen Adrenalectomie** wurde die Hospitalisationszeit von 7,8 auf 1,7 Tage reduziert, die Kosten sanken um 35% und die Zeit bis zur Wiederaufnahme einer beruflichen Aktivität konnte von 7,9 auf 1,6 Tage reduziert werden [8]. Beim Vorliegen einer diagnostischen Unsicherheit bezüglich hormoneller Aktivität lässt sich also heute ein chirurgisches Vorgehen eher verantworten als früher, als eine Lumbotomie zur Entfernung der adrenalen Knoten erforderlich war. Momentan können sogar Tumoren bis zu einer Grösse von 12 cm laparoskopisch entfernt werden, vorausgesetzt es liegt kein invasives Karzinom vor.
- Die **Steroiddiagnostik** für die Abklärung der Hypertonie ist verbessert worden. Etwa $\frac{1}{3}$ der Bevölkerung leidet an einer arteriellen Hypertonie. Findet man bei Leuten mit einer Hypertonie einen Nebennierentumor, der mit den gängigen Methoden hormonell inaktiv ist, so ergibt sich vielfach die Diagnose einer «essentiellen Hypertonie bei hormonell inaktivem Nebennierenadenom». In diesen Situationen, so glauben

Abbildung 5.
Flussdiagramm zur Abklärung und Behandlung von Inzidentalomen der Nebenniere.



wir, kann mit einer Analyse der Urinsteroide mit Hilfe der Gaschromatographie/Massenspektrometrie bei gewissen Patienten, wie im vorliegenden Fall, ein Steroidhormon identifiziert werden, das nicht Aldosteron entspricht; jedoch in der Lage ist, den Mineralokortikoidrezeptor zu aktivieren [3, 9]. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine primäre Überaktivierung des Mineralokortikoidrezeptors durch Aldosteron nur bei etwa 20% der Leute zu einer Hypokaliämie führt [10]. Deshalb empfiehlt es sich, auch an einen Hyperaldosteronismus zu denken, wenn die Kaliumwerte bei einem Hypertoniker normal sind.

Prospektive Kosten/Nutzen-Analysen bezüglich Abklärung von Patienten mit sogenannten Inzidentalomen und arterieller Hypertonie liegen zur Zeit nicht vor. In Anbetracht der Tatsache, dass eine mittelschwer einstellbare arterielle Hypertonie Medikamentenkosten in der Größenordnung von 1000–3000 Franken pro Jahr verursacht, und dies während Jahrzehnten, führt möglicherweise mittelfristig dazu, dass man bei jeder Diagnose «Inzidentalom der Nebennierenrinde bei essentieller Hypertonie» begründet ein Fragezeichen setzen muss.

Quintessenz

- In ungefähr 1,5% der CT-Untersuchungen des Abdomens werden «Inzidentalome» der Nebennieren nachgewiesen.
- Diese Knoten müssen chirurgisch entfernt werden, falls ein Malignitätsverdacht oder eine hormonelle Aktivität bestehen.
- Die Inzidenz der Karzinome ist bei über 4 cm messenden Knoten erhöht, weshalb in diesen Fällen die Operation empfohlen wird.
- Bei Knoten, die weniger als 4 cm Durchmesser haben, werden in der Regel drei endokrine Erkrankungen gesucht, bei denen eine Hypertonie ein wichtiges Symptom darstellt: Cushing-Syndrom (Kortisol-Überproduktion), Conn-Syndrom (Aldosteron-Überproduktion) und Phäochromozytom (Katecholamin-Überproduktion).
- Bei Ausschluss der drei oben erwähnten Endokrinopathien sollte nach weiteren «ungewöhnlichen» Nebennierenhormonen gesucht werden, vor allem wenn eine Hypertonie vorliegt.
- Steroidhormone mit Mineralokortikoidwirkung wie Deoxycorticosteron oder 18-Hydroxycortisol können nur mit speziellen Untersuchungen (Gaschromatographie mit Massenspektrometrie) in wenigen Laboratorien nachgewiesen werden.
- Da bei über 40% der adrenalen Inzidentalome eine Hypertonie vorliegt, ist die Inzidenz einer abnormen Hormonproduktion als hoch einzuschätzen.
- Da die Behandlung einer arteriellen Hypertonie Medikamentenkosten in der Größenordnung von 1000–3000 Franken pro Jahr verursacht, wird bei jeder Diagnose «Inzidentalom der Nebennierenrinde bei essentieller Hypertonie» eine umfassende Steroiddiagnostik empfohlen.

Literatur

- 1 Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg* 1985;149:783-8.
- 2 Ethier JH, Kamel KS, Magner PO, Lemann J, Jr., Halperin ML. The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 1990;15:309-15.
- 3 Ishikawa SE, Saito T, Kaneko K, Okada K, Fukuda S, Kuzuya T. Hypermineralocorticoidism without elevation of plasma aldosterone: deoxycorticosterone-producing adrenal adenoma and hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:367-75.
- 4 Kievit J, Haak HR. Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma. A cost-effectiveness analysis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:69-90, viii-ix.
- 5 Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637-44.
- 6 Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Ilstrup DM. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J Surg* 1998;22:599-603; discussion 603-4.
- 7 Forsbach G, Guitron-Cantu A, Vazquez-Lara J, Mota-Morales M, Diaz-Mendoza ML. Virilizing adrenal adenoma and primary amenorrhea in a girl with adrenal hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2000;263:134-6.
- 8 Schell SR, Talamini MA, Udelsman R. Laparoscopic adrenalectomy for nonmalignant disease: improved safety, morbidity, and cost-effectiveness. *Surg Endosc* 1999;13:30-4.
- 9 Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:740-4.
- 10 Gordon RD, Klemm SA, Stowasser M, Tunny TJ, Storie WJ, Rutherford JC. How common is primary aldosteronism? Is it the most frequent cause of curable hypertension? *J Hypertens Suppl* 1993;11 Suppl 5:S310-1.