

# Endokrine Hypertonie

Phäochromozytom, Cushing- und Conn-Syndrom

**Ein Phäochromozytom sowie das Cushing- und das Conn-Syndrom können eine endokrine Hypertonie auslösen. Wie man diese Erkrankungen als Ursache der Hypertonie erkennen kann und welche Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, wurde von Prof. Dr. Martin Reinicke an einer Fortbildungsveranstaltung im Rahmen der D-A-CH-Tagung für Endokrinologie 2016 in München erläutert.**

**Claudia Borchard-Tuch**

Als Phäochromozytom bezeichnet man weitgehend hormonell aktive Tumoren des Nebennierenmarks oder der sympathischen Paraganglien. Prof. Dr. Martin Reinicke, Medizinische Klinik und Poliklinik IV der Universität München, illustrierte die Folgen eines Phäochromozytoms anhand eines Fallbeispiels (s. *Kasten*). Er betonte, dass über die Hälfte der Phäochromozytome erst post mortem diagnostiziert werden.

- ❖ stark schwankender oder plötzlich aufgetretener erhöhter Blutdruck
- ❖ paradoxer Blutdruckanstieg bei Operationen, Narkosen, Medikationen
- ❖ hereditäre Disposition
- ❖ Inzidentalome der Nebenniere.

Die Bestimmung der Metanephrine (Methylierungsprodukte von Noradrenalin und Adrenalin) ist das Verfahren der Wahl beim biochemischen Scree-

aussetzung für die Diagnose sind klinische Symptome in Einklang mit pathologischen Testergebnissen.

Die häufigste Ursache ist die iatrogene Langzeittherapie mit Glukokortikoiden, die zusätzlich eine Atrophie der Nebennierenrinde und damit eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz auslösen kann. Lange Dauer, hohe Dosis und intraartikuläre Injektionen bergen hierbei das höchste Risiko.

Das endogene Cushing-Syndrom ist in zirka 85 Prozent der Fälle ACTH-abhängig. Zu unterscheiden sind:

- ❖ zentrales Cushing-Syndrom (Morbus Cushing) mit erhöhter Produktion von ACTH im Hypophysenvorderlappen (z.B. Hypophysenadenom) und konsekutiv vermehrter Kortikoidfreisetzung aus der Nebennierenrinde
- ❖ ektopes (paraneoplastisches) Cushing-Syndrom mit Bildung von ACTH beziehungsweise CRH in ektopem Gewebe, beispielsweise im Rahmen eines Bronchialkarzinoms.

**Bei einem sonst asymptomatischen Hypertoniker ist kein Phäochromozytomscreening indiziert.**

Charakteristische Symptome sind Hypertonie (davon Dauerhypertonie in 50–60% und intermittierende Hypertonie in 40–50% der Fälle), Kopfschmerzen, Schwitzen und Palpitationen. Die Katecholaminwirkung am Herzen macht sich in Form von Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen bemerkbar. Durch Stimulation der Glykogenolyse kommt es zu einem teilweise massiv gesteigerten Metabolismus mit Hyperglykämie und Glukosurie.

Bei einem sonst asymptomatischen Hypertoniker ist kein Phäochromozytomscreening indiziert. Indikationen zur biochemischen Phäochromozytomdiagnostik sind:

Bei biochemisch abgesichertem Phäochromozytom sollte eine Computertomografie von Thorax, Abdomen und kleinem Becken durchgeführt werden. Nur bei Verdacht auf Metastasierung wird eine funktionelle Bildgebung mit spezifischen Tracern (MIBG-Szintigrafie, DOPA-PET) empfohlen.

Therapeutisch wird zunächst präoperativ eine 14-tägige Alpharezeptorblockade durchgeführt. Bei Tumoren <6 cm kann eine minimalinvasive Adrenalectomie erfolgen.

## Cushing-Syndrom

Das Cushing-Syndrom ist die Folge einer anhaltenden inadäquaten Erhöhung der Plasmaglukokortikoide. Vor-

Beim ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom können unterschieden werden:

- ❖ adrenales Cushing-Syndrom mit gesteigerter Sekretion von Gluko- oder Mineralkortikoiden aus der Nebennierenrinde im Zuge von Adenomen oder einer nodulär-adrenalen Hyperplasie mit konsekutiv supprimierter ACTH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen
- ❖ hypothalamisch-hypophysäres Cushing-Syndrom mit Störungen der hypothalamisch-hypophysären Regulation.

Klinische Symptome sind Hautveränderungen wie Atrophie, Rubeosis, Plethora, Ekchymosen, livide Striae, Akne und Hautinfektionen. Es kommt zudem zu stammbetonter Fettgewebeverteilung, Facies lunata, Myopathie, Zyklusstörungen, Impotenz, psychischen

## Fallbeispiel

Eine 38-jährige Patientin stellte sich in der Klinik vor. In einem Zeitraum von zwei Jahren waren Anfälle von Bluthochdruck aufgetreten. Seit zwei Wochen litt sie unter rezidivierenden Druckgefühlen im Thoraxbereich, am Vorstellungstag mit Todesangst. In der Notaufnahme betrug der Blutdruck (RR) 190/110 mmHg, die Pulsfrequenz 110 pro Minute, die CK (Kreatininkinase) 260 U/l, CK-MB (muscle-brain type CK) 20 Prozent und das Troponin 2,3 ng/ml. Im EKG zeigte sich eine ST-Hebung. Es wurde eine Koronarangiografie durchgeführt, bei welcher keine Stenose feststellbar war. Es kam jedoch zu einer akuten Verschlechterung des Zustands mit zunehmend hypertensiven Blutdruckwerten mit Tachykardie und zu Ateminsuffizienz bei Lungenödem. Die Patientin wurde auf die Intensivstation verlegt. Die Blutdrucksenkung gestaltete sich schwierig (RR 250/50 mmHg, Pulsfrequenz 115 pro Minute). Die Atemfrequenz betrug 30/min. Es wurde eine Computertomografie von Abdomen und Thorax durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein adrenales Phäochromozytom. Es war zu einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie mit den Zeichen eines akuten Myokardinfarkts, zu Kardiomyopathie und Pumpversagen gekommen.

Auffälligkeiten und Hypertonie. Der begründete Verdacht auf ein Cushing-Syndrom beruht auf der Kombination von Symptomen, die nur durch eine Ganzkörperinspektion erhoben werden können.

Nach einer Anamnese und einer genauen körperlichen Untersuchung erfolgt im nächsten Schritt die bioche-

MRT der Hypophyse oder der Nebennieren durchzuführen.

Die Therapie richtet sich nach der Ursache des Cushing-Syndroms: Adenome der Hypophyse oder der Nebennieren werden operativ entfernt. Bleibt die OP erfolglos, oder bestehen Kontraindikationen, kann man die Hypophyse bestrahlen. Die Therapie der Wahl bei

## Die häufigste Ursache des Cushing-Syndroms ist die iatrogene Langzeittherapie mit Glukokortikoiden.

mische Sicherung der Diagnose. Im kurzen Dexamethason-Hemmtest wird Dexamethason von aussen zugeführt. Die körpereigene Cortisolausschüttung wird durch von aussen zugeführte Glukokortikoide normalerweise supprimiert. Ein Abfall des Cortisolspiegels weist daher auf einen intakten Regelkreis hin. Fällt der Cortisolspiegel nicht ab, ist die Cortisolausschüttung vom Regelkreis entkoppelt. Zur biochemischen Sicherung dient auch die Bestimmung des freien Cortisols im 24-Stunden-Urin (> 120 µg/Tag). Beim Cushing-Syndrom ist zudem die Tagesrhythmik des Cortisols aufgehoben (Cortisol > 1,5 ng/ml im Mitternachtspeichel). Zur Subtyppdifferenzierung muss das Plasma-ACTH bestimmt werden.

Nach laborchemischer Sicherung der Diagnose ist in Abhängigkeit vom Ergebnis (zentral oder adrenal) eine

einer Nebennierenrindenhyperplasie ist die Adrenalectomie und eine sich anschliessende lebenslange Hormonsubstitution zur Vermeidung eines Addison-Syndroms. Dazu gehört auch die Glukokortikoidgabe, bis sich die kontralaterale Nebenniere erholt hat.

## Der primäre Hyperaldosteronismus gilt als häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie.

Beim ektopten paraneoplastischen Syndrom oder bei inoperablem Nebennierenkarzinom kann man versuchen, die Cortisol synthese medikamentös zu blockieren, zum Beispiel mit Pasireotid oder Mifepriston.

Beim iatrogenen Cushing-Syndrom sollte die eingenommene Glukokortikoidmenge reduziert werden, sofern es

die Grunderkrankung zulässt (7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag gilt als Cushing-Schwellendosis).

## Primärer Hyperaldosteronismus – das Conn-Syndrom

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist eine durch autonome Überproduktion von Aldosteron in der Nebennierenrinde bedingte Form des Hyperaldosteronismus. Sie wurde erstmals im Jahr 1954 durch Jerome Conn beschrieben. Leitsymptome des klassischen Conn-Syndroms sind:

- ❖ arterielle Hypertonie
- ❖ Hypokaliämie (< 3,7 mmol/l)
- ❖ metabolische Azidose.

Reinicke wies jedoch darauf hin, dass die Mehrzahl der Patienten normokaliämisch sei. Die Hypokaliämie sei ein Spätsymptom des Conn-Syndroms. Das Basiscreening kann deshalb nicht auf der Bestimmung des Serumkaliums beruhen.

Oft bleibt ein primärer Hyperaldosteronismus unerkannt. Pro Jahr werden in Deutschland zirka 400 Fälle eines hypokaliämischen primären Hyperaldosteronismus diagnostiziert. Es sei davon auszugehen, dass jedes Jahr zirka 250 000 Fälle nicht erkannt werden. Beim normokaliämischen primären Hyperaldosteronismus werden jährlich 1000 Fälle diagnostiziert; nicht erkannt wird er bei schätzungsweise 1 Million Patienten pro Jahr.

Mit dem Aldosteronsuppressionstest kann man primären Hyperaldosteronismus nachweisen. Durch die intravenöse Zufuhr von Natrium wird die Reninausschüttung supprimiert, wodurch es bei gesunden Patienten zu einem Abfall des Aldosteronspiegels kommt. Bei Patienten mit aldosteronproduzierendem

Adenom bleibt dieser Abfall aus. Es erfolgt eine morgendliche Blutentnahme mit der Erhebung der Aldosteron- und Reninwerte. In den folgenden 4 Stunden erhält der Patient 2 Liter (ca. 500 ml/h) 0,9-Prozent-Kochsalzlösung i.v., und im Anschluss erfolgt eine erneute Bestimmung der aktuellen Aldosteron- und Reninwerte.

### Primärer oder sekundärer Hyperaldosteronismus?

Die Differenzierung zwischen einem primären Hyperaldosteronismus und sekundären Formen erfolgt durch die Bestimmung der Konzentrationen von Aldosteron und Renin im Serum. Der sekundäre Hyperaldosteronismus wird nicht durch eine Störung der Nebennieren verursacht. In der Regel beruht der sekundäre Hyperaldosteronismus auf einer pathologisch gesteigerten Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) im Rahmen anderer Grunderkrankungen (z.B. Nierenarterienstenose, Glomerulonephritis). Im Falle eines primären Hyperaldosteronismus ist die Aldosteronkonzentra-

Bei Bestätigung des Verdachts auf einen primären Hyperaldosteronismus sollten zur Ursachenfahndung die Nebennieren durch bildgebende Verfahren (CT, MRT) dargestellt werden.

Spezialuntersuchungen wie die Katheterisierung der Nebennierenvenen zur Erfassung der Aldosteron- und Reninkonzentration sind komplizierten diagnostischen Fällen vorbehalten und sollten nur von erfahrenen Fachärzten durchgeführt werden.

### Häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie

Der primäre Hyperaldosteronismus wird mittlerweile als häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie angese-

hnet, die von einem primären Hyperaldosteronismus betroffen sind, besteht eine höhere kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität als bei essenziellen Hypertonikern mit vergleichbaren Blutdruckwerten.

Basiert der primäre Hyperaldosteronismus auf einem aldosteronproduzierenden Adenom der Nebennierenrinde, führt eine Adrenalectomie bei über 50 Prozent der Patienten zu einer Remission der Hypertonie und bei über 95 Prozent der Patienten zu einer Normalisierung der Kaliumwerte. Ist eine bilaterale Hyperplasie der Nebennierenrinde die Ursache, ist Spironolacton effektiv in der Blutdrucksenkung. ❖

Claudia Borchard-Tuch

Fortbildungsveranstaltung «Praktische Endokrinologie in Klinik und Praxis» im Rahmen der D-A-CH-Tagung für Endokrinologie 2016 in München, 28. Mai 2016.

## Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus haben eine höhere kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität als andere Hypertoniker mit vergleichbaren Blutdruckwerten.

tion erhöht, die Reninkonzentration erniedrigt. Als Screeningtest eignet sich der Aldosteron-Renin-Quotient. Bei grenzwertigen Befunden kann ein Captopriltest erforderlich sein.

hen und betrifft laut neueren Studien 5 bis 12 Prozent der Hypertoniker. Aldosteron wird ein wesentlicher Einfluss bei der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen zugeschrieben. Bei