

Endocriene hypertensie – focus op bijnierpathologie

Bruno Lapauw, MD, PhD
Dienst Endocrinologie
UZ Gent

Bruno.lapauw@uzgent.be

Endocriene hypertensie

- **Inleiding**
- Cases
- Primair hyperaldosteronisme
- Pheochromocytoom/paraganglioom

- **Arteriële hypertensie**
 - Vaak voorkomend; prevalentie +/-25%
 - Leeftijdsafhankelijke toename
 - Belangrijke CV-risicofactor

- **Essentiële / primaire hypertensie**
 - +/-80% zonder duidelijke oorzaak

- **Secundaire hypertensie**
 - 15-20%, **vaak endocriene oorzaak**

Secundaire hypertensie

- **Endocriene hypertensie (+/-10%)**
 - Primair hyperaldosteronisme (5-13%)
 - Feochromocytoom/paraganglioom (0.1-0.6%)
 - Cushing sy, acromegalie, hypothyreoïdie, hyperparathyreoïdie

- **Renale hypertensie (+/-5%)**
 - Renovasculair (2-3%)
 - Parenchymlijden (3%)

- **OSAS**
- **Coarctatio aortae**
- **Drug induced (OAC, cyclosporine, EPO)**
- **Stimulantia (zoethout, cafeïne, cocaïne)**

- **Vaak niet duidelijk te onderscheiden van essentiële hypertensie**
- **Nood aan gerichte screening binnen grote populatie van hypertensieve ptn**

- **Belangrijk!**
 - Zijn vaak geassocieerd met hogere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit dan essentiële hypertensie.
 - Zijn vaak behandelbaar.
 - Kunnen zich op jonge leeftijd presenteren.

- **AHT als hoofdsymptoom**
 - PA, feochromocytoom
- **AHT als begeleidend symptoom**
 - Cushing, hypoT, hyperPTH
- **Co-morbiditeit door systeemeffecten?**
 - MR-receptor activatie in myocardiocyten & endotheelcellen → °inflammatie, fibrose; hogere incidentie CV-events bij ptn met PA
 - Hartritme stoornissen, TIA/CVA bij feochromocytoom
 - Premature atherosclerose bij hypercortisolisme, coagulopathie
- **Vaak slechts partieel reversibel na behandeling → belang vroegtijdige diagnose d.m.v. case finding**

Hormonale controle van de elektrolyet- en water huishouding

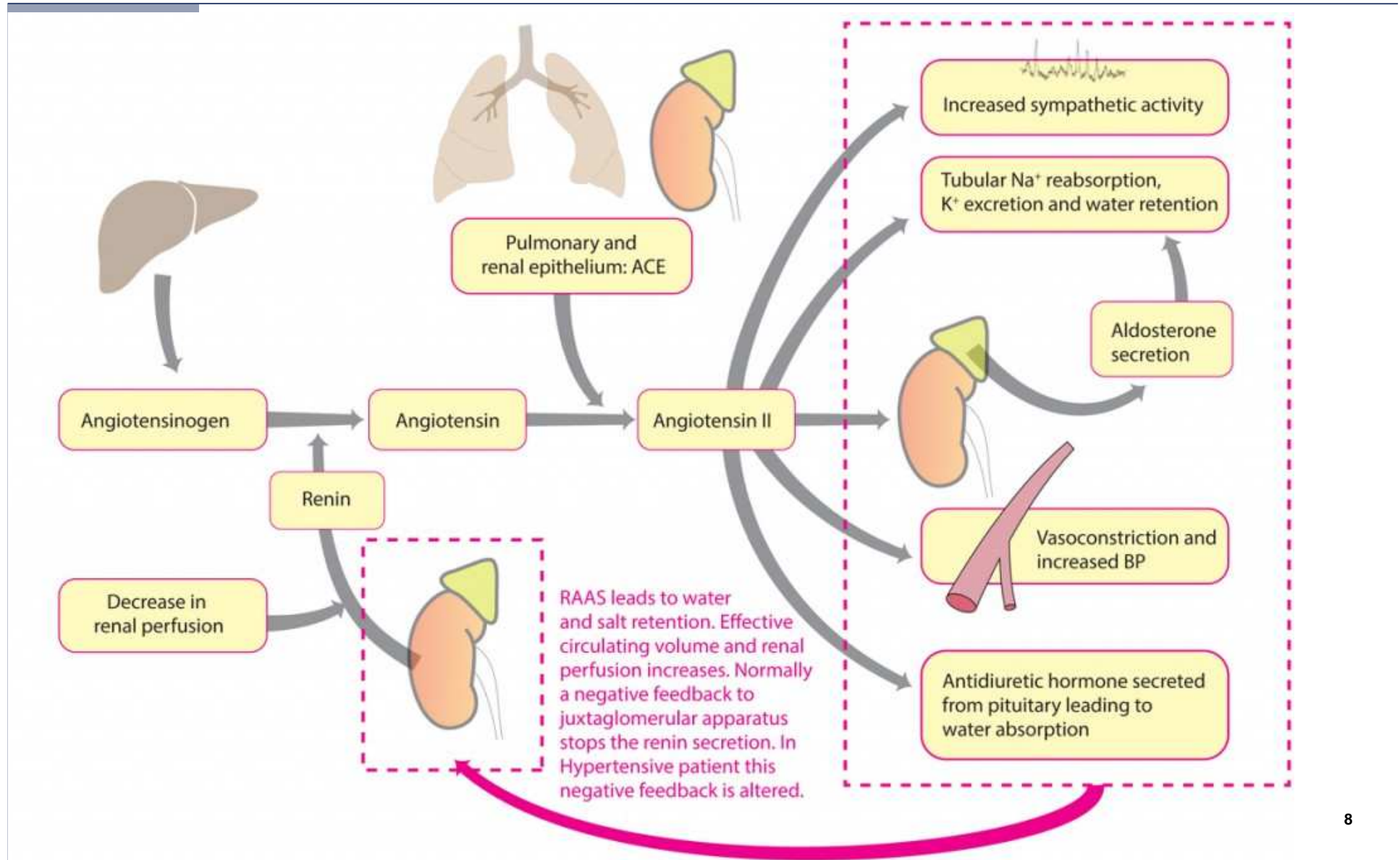


- **Renine-angiotensine-aldosterone systeem (RAAS)**
 - Groot belang voor regulatie cardiovasculaire en renale functie
 - Target voor meerdere therapeutica

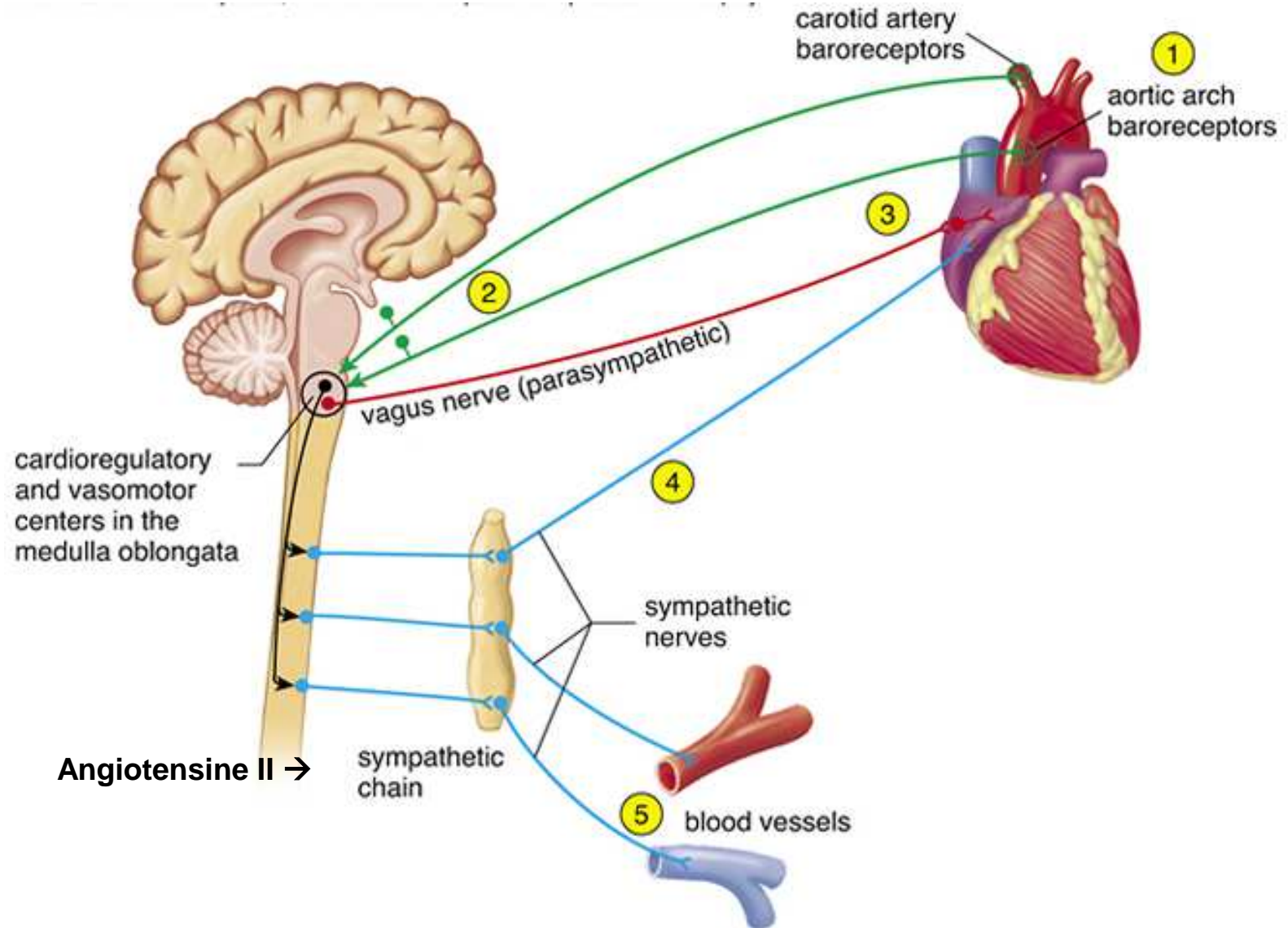
- **Sympathico-adrenaal systeem**
 - Via secretie catecholamines noradrenaline (vnl. sympathische ganglia) en adrenaline (vnl. bijniermerg)
 - Effecten op bloeddruk via:
 - Activatie β 1-receptoren (stijging HR en cardiac output)
 - Activatie α 1-receptoren (vasoconstrictie)
 - Verhoogde renine secretie

- **Osmoregulatie via ADH secretie**
 - Effecten op natriuresis en vasoconstrictie

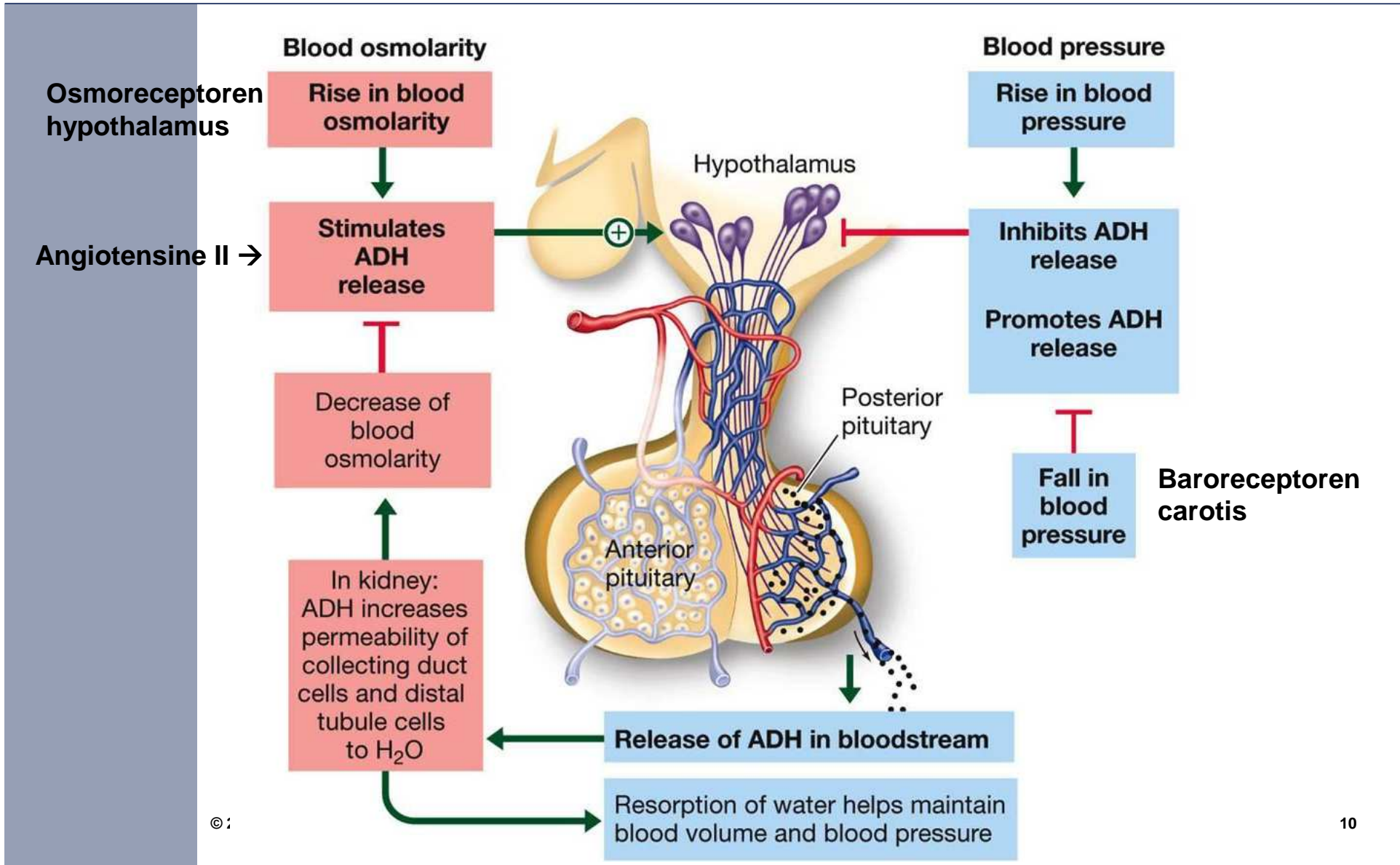
Renine-angiotensin-aldosterone system



Autonomous nervous system



Anti-diuretisch hormoon / vasopressine



Endocriene hypertensie

- Inleiding
- **Cases**
- Primair hyperaldosteronisme
- Pheochromocytoom/paraganglioom

Casus 1: Patrick, 52 jaar



- **Opname wegens maligne hypertensie met acute nierinsufficiëntie (creat 4.2 mg/dL)**
- **Vaststelling linker ventrikel hypertrofie, papiloedeem**
- **Moeizame bloeddrukcontrole met meerdere antihypertensiva**
- **Bij presentatie initieel hypokaliëmie (3.0 mmol/L)**

- **MVG**
 - Nefrectomie rechts wegens RCC (2009)

- **KO**
 - Magere patiënt, getrokken voorkomen
 - Verder geen bijzonderheden

Casus 2: Martijn, 17 jaar

- **Sinds 2-tal jaar opstoten van hevige hoofdpijn, deze zomer tot brakens toe**
- **Hiervoor opname Spoedgevallen:**
 - Hypertens (180/106 mmHg) bij presentatie, spontaan dalend na pijnstilling
 - Neurologisch nazicht negatief
 - Cardiaal nazicht negatief
- **Opstoten na fysieke inspanning, langdurig voorovergebogen houding, mictie**
- **FA: negatief**

Casus 3: Etienne, 67 jaar

- Tweede opinie i.k.v. voorgestelde laparoscopische adrenalectomie wegens primair hyperaldosteronisme (Spanje)
- Dit voorjaar opname wegens malaise (braken, diarree)
- Fors hypertens, vaststelling hypoK (2.8 mmol/L)

- CT abdomen: nodus rechter bijnier (22 mm)

- ARR (Spanje): 8.8

- MVG:
 - CABG
 - Obesitas
 - AHT sinds jaren

Endocriene hypertensie

- Inleiding
- Cases
- **Primair hyperaldosteronisme**
- Pheochromocytoom/paraganglioom

Primair hyperaldosteronisme



- **Aldosterone secretie**
 - Stimulated by ATII and potassium levels (and ACTH)

- **In primary aldosteronism (PA):**
 - Inappropriately high, relatively autonomous secretion, independent from RAAS and/or potassium, not suppressed by sodium loading

- **Causes of PA:**
 - Unilateral aldosterone-producing adenoma (APA; about 50%)
 - Idiopathic hyperaldosteronism (IHA; about 50%) with bilateral adrenal hyperplasia

Primair hyperaldosteronisme



Conn, J Lab
Clin Med
1955

Gordon *et al.*, Clin Exp
Pharmacol
Physiol 1994

Mulatero *et al.*, JCEM
2003

Mosso *et al.*,
Hypertension
2003

- **First described in 1955 by Jerome Conn**

- **Relatively high prevalence:**
 - 5-10% of unselected hypertensive patients

- **Higher prevalence of PA with increasing severity of hypertension**
 - Overall, 6.1% of 600 hypertensive patients had PA
 - 2% in pts with mild hypertension (140-159/90-99 mmHg)
 - 8% in moderate hypertension (160-179/100-109 mmHg)
 - 13% in pts with severe hypertension (>180/110 mmHg)

⇒ Belangrijke oorzaak therapieresistente HT?

- ⇒ 10-15% of hypertensive patients are considered treatment resistant
 - ⇒ i.e. uncontrolled blood pressure despite ≥ 3 BP lowering drugs
- ⇒ Resistance is most likely multifactorial; however increased likelihood of secondary cause
- ⇒ Aldosterone plays an important contribution in all patients with resistant hypertension; with PA being the most common (+- 20%) secondary cause

- **Klinische manifestaties PA**
 - Hypertension appears similar to that of primary (essential) hypertension
 - Pts with PA rarely have edema
 - Majority of pts with PA are normokalemic without alkalosis!

 - If hypokalemic (9-37% of pts)
 - Nephrogenic diabetes insipidus might cause polyuria and nocturia
 - Rarely, with very low K⁺ (< 2 mmol/L): muscular weakness, paresthesias, tetany (mostly i.c.o. other contributing factors e.g. diuretics, GI-losses)

- **Increased prevalence of renal dysfunction & cardiovascular disease < target organ damage**

Primair hyperaldosteronisme

Rossi *et al.*,
Hypertension
2013



Table 1. Anthropometric and Biochemical Characteristics of the Patients With PH and PA Caused by an APA and IHA

Variable	APA (n=49)	<i>P</i> (APA vs IHA)	IHA (n=74)	<i>P</i> (IHA vs PH)	PH (n=205)	<i>P</i> (PH vs APA)
Age, y	49.4±1.8	NS	48.0±1.3	NS	45.5±0.7	NS
Sex, male/female, n (%)	29/20 (8.8/6.1)	NS	46/28 (14.0/8.5)	NS	110/95 (33.5/29.0)	NS
BMI, kg/m ²	27.4±0.5	NS	26.9±0.5	NS	27.3±0.3	NS
Systolic BP, mm Hg	155±3	NS	153±1	0.02	146±1	0.004
Diastolic BP, mm Hg	96±1	NS	100±1	0.03	96±1	NS
Mean BP, mm Hg	116±2	NS	117±1	0.02	112±1	NS
s-Creatinine, mmol/L	82±2	NS	80±2	NS	79±1	NS
GFR, mL/min	86±2	NS	90±2	NS	91±1	NS
s-Na ⁺ , mmol/L	142±1	NA	141±1	NS	141±1	NA
s-K ⁺ , mmol/L	3.48±0.07	0.0001	3.90±0.05	0.004	4.08±0.02	0.0001
Na ⁺ uV, mmol/24 h	136±11	NS	137±7	NS	147±5	NS
K ⁺ uV, mmol/24 h	62±5	NS	59±3	NS	59±2	NS
APA diameter, mm	9±1	NS	NA	...	NA	...
Treatment						
No drugs, %	21	0.02	35	0.02	47	0.02
CCB	35	NS	36	NS	34	NS
CCB+α-blockers	43	0.02	29	NS	19	0.02

➤ Secundair hyperaldosteronisme

- hoog renine en aldosterone; bij RV-hypertrofie, maligne hypertensie, coarctatio aortae, renovasculaire hypertensie, extreem lage natrium-inname, diureticagebruik

➤ Primair aldosteronisme

➤ Hypercortisolisme

➤ Apparent mineralocorticoid excess

- cf. dropinname, zoethout (licorice) → blokkering 11beta-HSD2 wd onvoldoende inactivatie cortisol → corticosterone thv MR (laag renine, laag aldo); als genetisch R/ triamteren

➤ Liddle syndroom

- mutatie wc. constitutieve activatie ENaC; laag renine en laag aldo) R/ amiloride

➤ AD activerende mutaties MR

- typisch ernstige zwangerschapshypertensie (progesteron); verergerd door spironolactone R/ amiloride

Primair hyperaldosteronisme



Why care?

- **It is the most common curable form of hypertension!**
- **Detrimental cardiovascular adverse effects independent of blood pressure control!**

Carey, J
Surg Oncol
2012

Funder *et al.*,
Endocrine
Society
Guidelines,
JCEM 2008

When to screen?

- **Do not await hypokalemia!**
 - Low sensitivity, low specificity, low positive predictive value
- **Screen:**
 - Every pt with hypertension & hypokalemia (unprovoked & diuretics-associated)
 - All pts with stage 2 (160–179/100–109 mmHg), stage 3 (>180/110 mmHg) and drug-resistant hypertension
 - Pts with co-existent hypertension & adrenal incidentaloma
 - If physician suspects secondary hypertension, pts with HT and family Hx of early-onset HT or CVA at young age (<40 yrs)
 - First degree relatives of PA-patients
 - OSAS, DM2, hypertension < 40 yrs?

How to screen?

- **In PA:**
 - Autonomous aldosterone secretion leads to suppression of RAAS → high [aldosterone] with suppressed [renin]
- **Measure plasma aldosterone concentration (PAC; ng/dL) & plasma renin activity (PRA; ng/mL/hr) or direct renin concentration (DRC; ng/L)**
- **In ambulatory, seated patient a mid-morning blood sample showing PAC:PRA > 30 = positive screening test**
- **Importance of lab-specific reference ranges!**

Carey, J
Surg Oncol
2012

Funder *et al.*,
Endocrine
Society
Guidelines,
JCEM 2008

Screening: confounding factors

- **They are innumerable!**
 - Body position, time of day, diet, gender, medications, ...

- **Correct hypokalemia using oral supplements**
- **Liberate salt intake & avoid liquorice**
- **Avoid MR antagonists (spironolactone & eplerenone) and amiloride**
 - They increase both aldosterone & renine, markedly affecting their ratio
 - Wash out for at least 6 weeks

Screening: confounding factors

- **Thiazide-like diuretics, ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARB's):**
 - Should stimulate plasma renin activity (PRA)
 - If possible, discontinue for at least 2 weeks

- **β -adrenergic blockers, central α 2-adrenergic agonists & NSAIDs**
 - Likely to suppress renin

- **What does not interfere?**
 - Verapamil slow-release, hydralazine, α 1-adrenergic blockers (prazosin, doxazosin, terazosin), methyldopa

TABLE 4. Factors that may affect the ARR and thus lead to false-positive or false-negative results

Factor	Effect on aldosterone levels	Effect on renin levels	Effect on ARR
Medications			
β -Adrenergic blockers	↓	↓	↑ (FP)
Central α -2 agonists (e.g. clonidine and α -methyldopa)	↓	↓	↑ (FP)
NSAIDs	↓	↓	↑ (FP)
K ⁺ -wasting diuretics	→	↑	↓ (FN)
K ⁺ -sparing diuretics	↓	↑	↓ (FN)
ACE inhibitors	↓	↑	↓ (FN)
ARBs	↓	↑	↓ (FN)
Ca ²⁺ blockers (DHPs)	→	↑	↓ (FN)
Renin inhibitors	↓	↓ ^a	↑ (FP) ^a ↓ (FN) ^a
Potassium status			
Hypokalemia	↓	→	↓ (FN)
Potassium loading	↑	→	↑ (FP)
Dietary sodium			
Sodium restricted	↑	↑	↓ (FN)
Sodium loaded	↓	↓	↑ (FP)
↓	↓	↓	↑ (FP)
Advancing age			
Other conditions			
Renal impairment	→	↓	↑ (FP)
PHA-2	→	↓	↑ (FP)
Pregnancy	↑	↑	↓ (FN)
Renovascular HT	↑	↑	↓ (FN)
Malignant HT	↑	↑	↓ (FN)

ACE, Angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II type 1 receptor blocker; DHP, dihydropyridine; FP, false positive; FN, false negative; HT, hypertension; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drug; PHA-2, pseudohypoaldosteronism type 2 (familial hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate).

^a Renin inhibitors lower PRA but raise DRC. This would be expected to result in false-positive ARR levels for renin measured as PRA and false negatives for renin measured as DRC.

Screening: aanpak UZ Gent

➤ Antihypertensiva

- Streef naar RR < 160/90 mmHg; dynamisch beleid
- R/ Lodixal (verapamil ER) tot 2-3x 240 mg daags i.f.v. RR
- R/ Minipress (prazosine) tot 3-4x 1-5 mg daags
- R/ Hydralazine tot 2-3x 25 mg daags

➤ Kalium suppletie

- 1-3x 15 cc (20 mEq) Ultra-K i.f.v. kaliëmie

➤ Vermijden zoethout, drop, geen zoutbeperking; stop OAC

➤ Bloedafname

- Na 2-6 weken in eigen labo voor 10h 's ochtends
- Na, K, HCO₃, creat, aldosteron, renine na 10' in zittende positie

The troubles with aldosterone & renin measurements & that ratio

- Before, renin assays were flawed and therefore plasma renin activity was used (enzymatic assay)
- Aldosterone: questionable reproducibility with RIAs → better using LC/MSMS
- Interpretation of the PAC:PRA should relate to individual aldosterone & renin values
- Every laboratory should assess their own ratio < assays and units used
- Anyhow, it remains a screening test!

Primair hyperaldosteronisme - screening



TABLE 5. ARR cutoff values, depending on assay and based on whether PAC, PRA, and DRC are measured in conventional or SI units

	PRA (ng/ml·h)	PRA (pmol/liter·min)	DRC ^a (mU/liter)	DRC ^a (ng/liter)
PAC (ng/dl)	20	1.6	2.4	3.8
	30^b	2.5	3.7	5.7
PAC (pmol/liter)	40	3.1	4.9	7.7
	750^b	60	91	144
	1000	80	122	192

^a Values shown are on the basis of a conversion factor of PRA (ng/ml·h) to DRC (mU/liter) of 8.2. DRC assays are still in evolution, and in a recently introduced and already commonly used automated DRC assay, the conversion factor is 12 (see text).

^b The most commonly adopted cutoff values are shown in bold: 30 for PAC and PRA in conventional units (equivalent to 830 when PAC is in SI units) and 750 when PAC is expressed in SI units (equivalent to 27 in conventional units).

Controversies regarding screening

- **PA is prevalent, but not overwhelming (+-1/10 hypertensive patients)**
- **Screening methods and interpretation of results are still under debate**
- **High number of confounding factors, correct screening requires time and efforts**

Confirmatory tests

- **Saline suppression test:**
 - Plasma aldosterone measured at the end of an IV infusion of 0.9% saline (2 L over 4 hr)
- Oral salt loading test:
 - Urinary aldosterone levels measured following oral salt loading (to achieve a urine sodium excretion of over 200 mmol/day).
- Fludrocortisone suppression test:
 - Plasma aldosterone measured during 4 days administration of fludrocortisone (0.1 mg qid), NaCl (1,800 mg tid) & high salt diet
- Captopril challenge test:
 - Patients receive 25–50 mg captopril orally after sitting or standing for at least 1 hr

Aanpak UZ

- **Intraveneuze zoutbelastingstest**
 - Best te standaardiseren
 - Minst variabele factoren; in gecontroleerde omstandigheden (dagopname)
- **2L NaCl 0.9% IV / 4h**
 - CAVE: ongecontroleerde hypertensie, ernstig nier- of hartfalen, cardiale arrhythmie; forse hypokaliëmie
- **Onder correcte voorwaarden (R/, bloeddruk, kaliëmie)**

Primair hyperaldosteronisme - differentiatie



- **Subtype bepaald behandelingskeus**
 - Unilaterale laparoscopische adrenalectomie bij APA
 - Chronische medische behandeling bij IHA

- **Do not trust the radiologist!**
 - adrenal incidentalomas common (~4%) in general population
 - mean APA size ~ 1 cm
 - role for ¹¹C-metomidate PET-imaging?

- **Adrenal venous sampling (AVS) ~ “gold standard”**
 - technically challenging for interventional radiologist; not widely available
 - discussion on:
 - baseline vs. ACTH-stimulated [aldosterone]?
 - use of intraprocedural cortisol measurements?
 - Sensitivity and lateralisation indices, which cut-offs?
 - Simultaneous of sequential catheterisation

Rossi *et al.*,
Expert
Consensus
Statement,
Hypertension
2014

AVS: aanpak UZ

- **Enkel als heelkunde een optie is**
 - Niet bij familiaal PA
 - Niet bij te oude, zieke pt
- **Enkel na onomstotelijke biochemische bevestiging**
- **Voorafgaand CT of MRI bijnieren ter evaluatie adrenale venen**
- **Niet strikt noodzakelijk bij jonge patiënt (< 40 jaar) met iconografisch duidelijk adrenocorticaal adenoom**
- **Niet indien toch geopereerd moet worden vw. grootte of iconografie letsel**

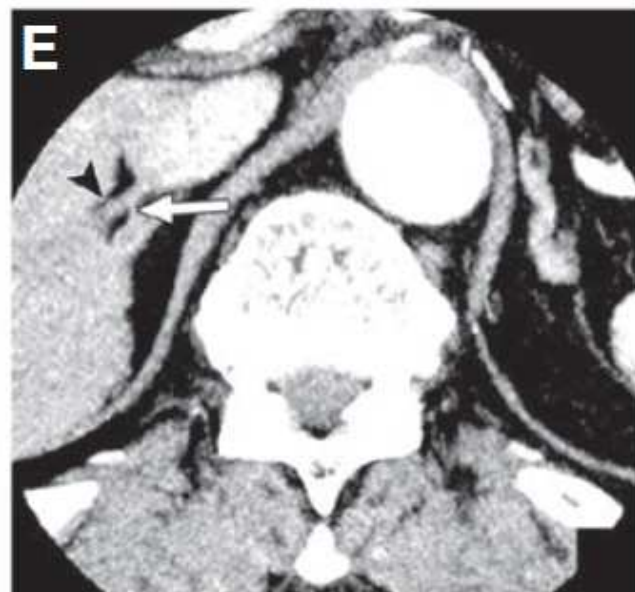
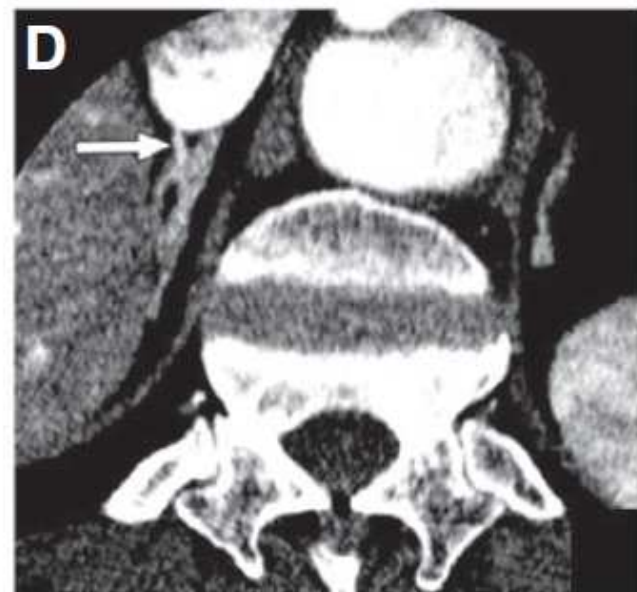
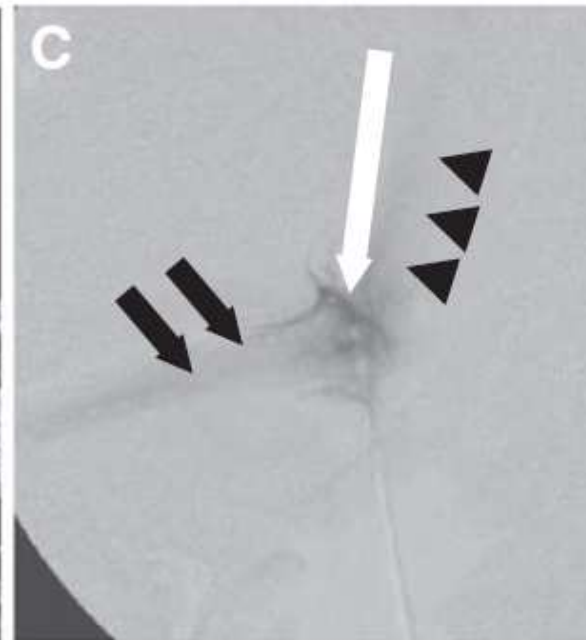
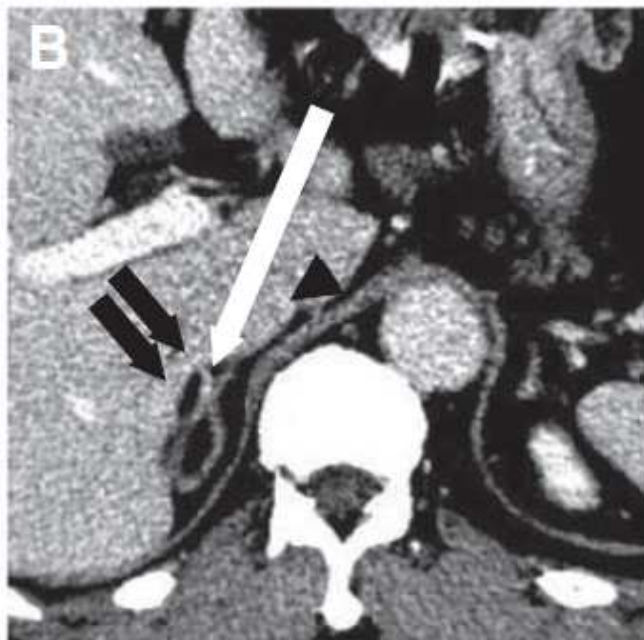
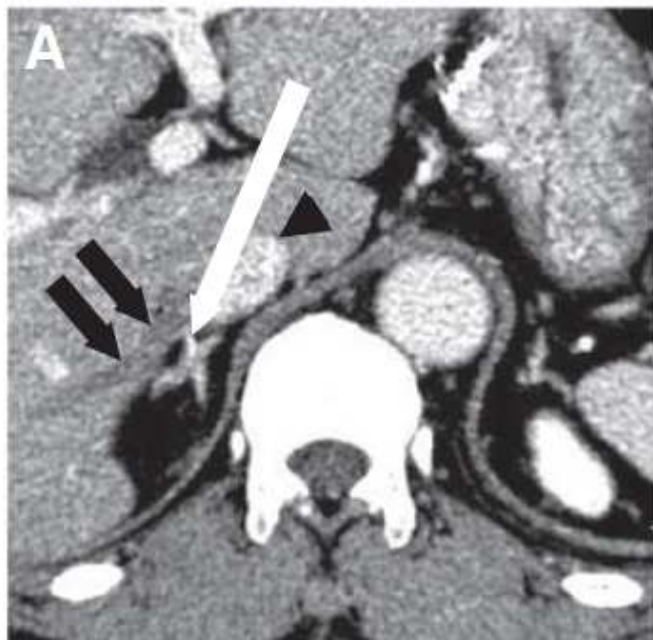
- **Onder correcte voorwaarden (R/, bloeddruk, kaliëmie)**

AVS: aanpak UZ

- **Tijdens dagopname**
- **Patiënt in liggende positie > 1h voor procedure; stress minimaliseren**
- **Bloeddruk < 160/90 mmHg; normale kaliëmie**
- **Onder continue ACTH-infusie**
 - 50 µg/h; te starten 30-60' voor procedure
 - Geen nood aan simultane catherisatie
- **Interpretatie**
 - Selectivity Index (SI) = PCC_{adr}/PCC_{vci} ; cutt-off > 3
 - Lateralisation Index (LI) = $PAC_{dom}/PCC_{dom} : PAC_{nondom}/PCC_{nondom}$; cutt-off > 4 to demonstrate lateralisation

Multi-detector CT

DSA



- **In general:**
 - Sodium restriction (<2g/day)
 - Aim for normalization of blood pressure

- **Surgery**
 - Unilateral laparoscopic adrenalectomy ico APA
 - Cures hypertension in 50-60% of pts
 - Improvement in blood pressure control in the remainder, with regression of left ventricular hypertrophy
 - Resection of dominant gland can be considered in treatment-resistant IHA
 - Bilateral total adrenalectomy ico IHA
 - 19% cure rate!
 - Be conservative and go for med's (no RCTs)

➤ Pre surgery

- treat with spironolactone during at least 4 weeks to avoid postoperative hypoaldosteronism

➤ Post surgery

- assess biochemical response
- blood pressure improvement
 - normally already appreciable in first days after
 - maximum after 1-6 months but may take more > 1 yr
 - depends on duration of disease; longstanding hyperaldosteronism might lead to irreversible structural changes of the vasculature

- **Aldosterone antagonists are particularly effective:**
 - spironolactone (12.5-50 mg daily): +- 22/10 mmHg blood pressure reduction
 - eplerenone (25-100 mg daily)
 - third-generation, highly specific MR-antagonists under development

- **Blocking epithelial sodium channel in cortical collecting duct is usually effective**
 - amiloride (2.5 – 20 mg daily)
 - triamterene (50-200 mg daily): no longer available in single formulation

Treatment monitoring

➤ Side effects:

- spironolactone: gynaecomastia & breast tenderness; sexual dysfunction; menstrual irregularities
- hyperkalemia: generally uncommon; increased risk in older pts, diabetes, chronic kidney disease & use of ACE and renin inhibitors, ARBs and/or NSAIDs
- azotemia

Primair hyperaldosteronisme - besluit



- **Primary aldosteronism not as rare as previously thought!**
- **Do not await hypokalemia!**
- **Broad heterogeneity in phenotype (and histopathology)**
 - Low renin hypertension, normokalemic PA, hypokalemic PA
- **There's more to it than just elevated blood pressure!**
- **Screen certain risk groups**
 - Beware of all those confounding factors and cumbersome diagnostics
→ know your laboratory!
- **Confirmation of diagnosis in reference center**
 - Do not operate until definitive lateralization has been shown

Endocriene hypertensie

- Inleiding
- Cases
- Primair hyperaldosteronisme
- **Pheochromocytoom/paraganglioom**

Feochromocytoom/paraganglioom

- **Tumors derived from sympathetic tissue in adrenal or extra-adrenal abdominal locations or from parasympathetic tissue in the thorax or head and neck (NETs)**

- **Incidence: 2–8 per million (kan op heel jonge leeftijd)**
- **Oorzaak hypertensie: 0.1-0.5%**

- **>35% of PHEOs/PGLs are hereditary**
 - Multiple endocrine neoplasia 2 (MEN2)
 - Von Hippel–Lindau syndrome (VHL)
 - Neurofibromatosis 1 (NF1)
 - Gene mutations encoding the four subunits of the succinate dehydrogenase (SDH) complex, fumarate hydratase (FH), MYC-associated factor X (MAX), and hypoxia-inducible factor 2a (HIF2A)

➤ Klinische presentatie

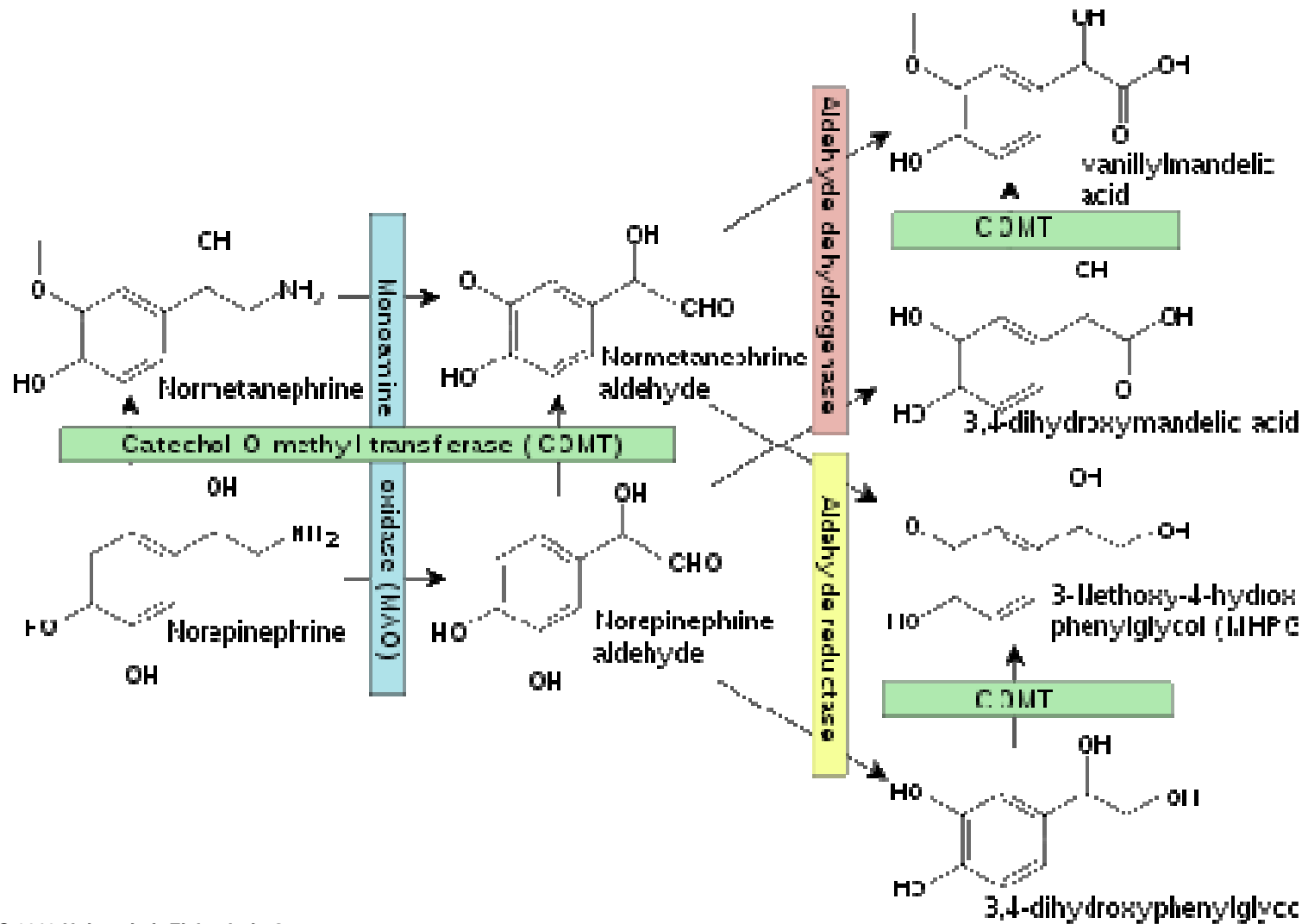
- Vaak **paroxysmaal** voorkomen
 - Palpaties & angineuze klachten
 - Hoofdpijn
 - Zweten, koorts
 - Angst, tremor
 - Bleek worden (vasoconstrictie), nausea
 - Hyperglycemie; gewichtsverlies
 - Hypertensieve crisis na fysieke inspanning, medicatie (betablokkers, metoclopramide, antidepressiva, glucagon, ACTH), stijging intra-abdominale druk
 - Plotse dood
- Cave: heel atypische presentatie bij dopamine-secreterende tumoren (<1%)
 - Flushing, bloeddrukval, diaphoresse

- **Screening i.g.v.**
 - Suggestieve anamnese & kliniek
 - Therapieresistente AHT & AHT op jonge leeftijd (< 30 jaar)
 - Paradoxe BD stijging onder betablokkade
 - BD stijging onder antidepressiva
 - Hypertensieve crisis
 - Bijnierincidentalomata → altijd screenen, ook i.g.v. primary malignancy (no matter what radiologic or oncologic guidelines suggest)

- **Gebaseerd op bepaling metanefrineconcentratie in urine of plasma < massaspectrometrie**

- **Catecholamines → onpraktisch cf. kort halfleven en moeizame laboratorium methodes**

Diagnostiek pheo/pgl



- **Metanefrines: urinair vs. plasma?**
 - Urinaire screening: belang volledige 24-uurs collectie, op aangezuurde urine!
 - Plasma metanefrines
 - Afname in rust, liggende houding / bewaring & transport op ijs
 - Plasma bepaling: iets betere sensitiviteit & specificiteit dan urinair?
 - Echter urinair reeds:
 - Sensitiviteit 97% - specificiteit 91%
 - ROC vs. plasma 0,991 & minder FP (tenzij bij CKD, HF of ongecontroleerde AHT)
 - 3-MT (dopamine-metaboliet): eerder als tumormerker
- **Chromogranine A**
 - Enkel van nut bij negatieve metanefrine of 3-MT spiegels
 - En bij ptn met SDHB-mutatie

Diagnostiek pheo/pgl: cave FP!



PREANALYTISCHE FACTOREN

Inspanning, lichaamshouding, hypoglykemie, emotionele stress, leeftijd, roken vs. stress ikv rookstop

Fysieke stress of ziekte: cerebrovasculair accident, myocardinfarct, congestief hartfalen, AHT, OSAS

Chronische nierinsufficiëntie, vooral bij dialysepatiënten

Slechte bloedafnametechniek*

Voeding rijk aan biogene aminen: fruit, noten

MEDICAMENTEUZE INTERACTIES

Medicatie met analytische invloed op HPLC-ECD

Paracetamol, labetalol, buspiron, mesalazine, sulfasalazine

Sympathicomimetische agentia

Efedrine, amfetamine, cocaïne, cafeïne, nicotine

Noradrenalineheropnameremmers

Noradrenaline- en serotonineheropnameremmers (venlafaxine)

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Tricyclische antidepressiva (TCA's)

Antihypertensieve medicatie

Vasodilatoren (dihydropyridine-calciumantagonisten)

Fenoxybenzamine, betablokkers

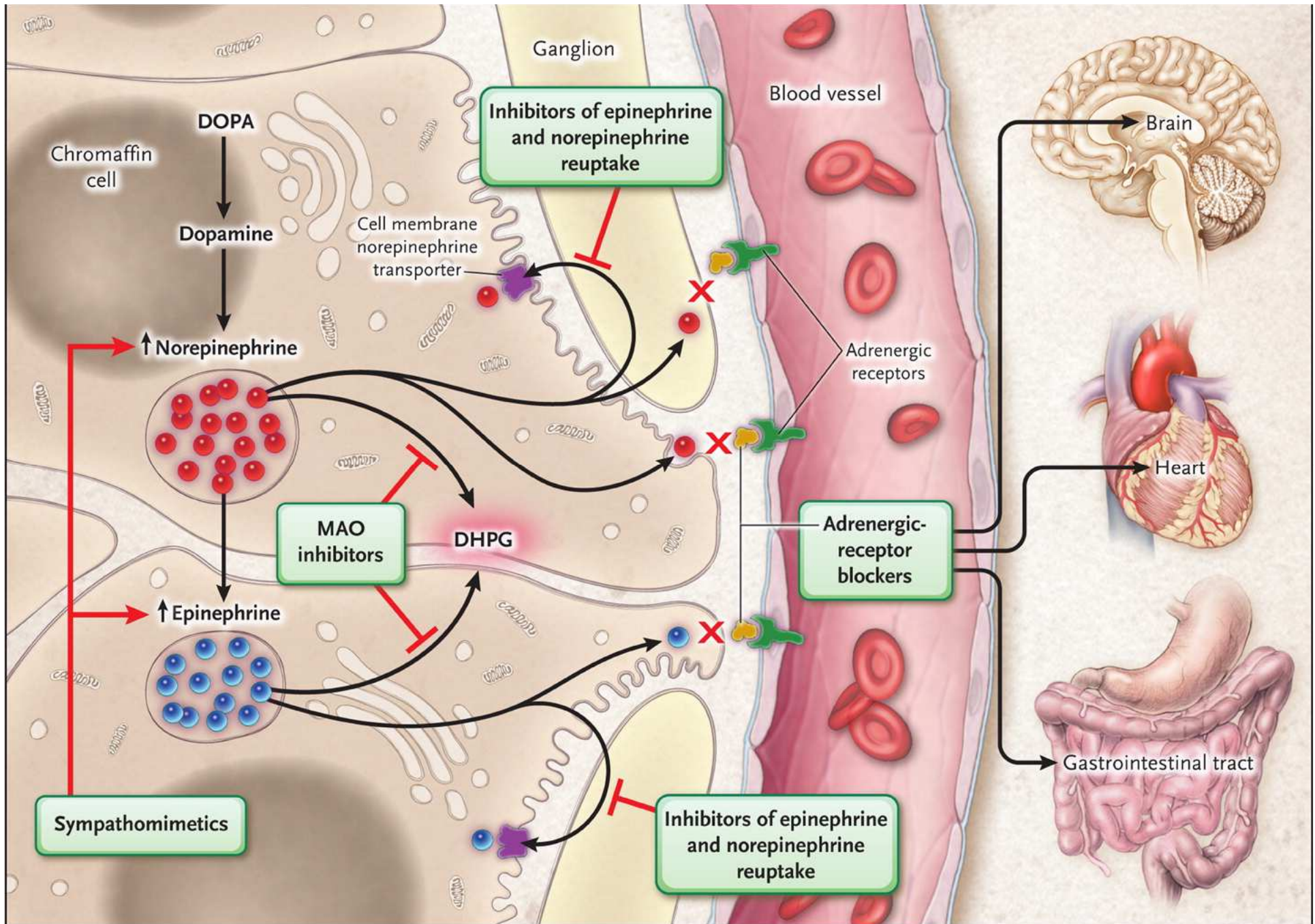
Andere

Monoamineoxidaseremmers

Levodopa, quetiapine

Rebound-effect van medicatie/drugs

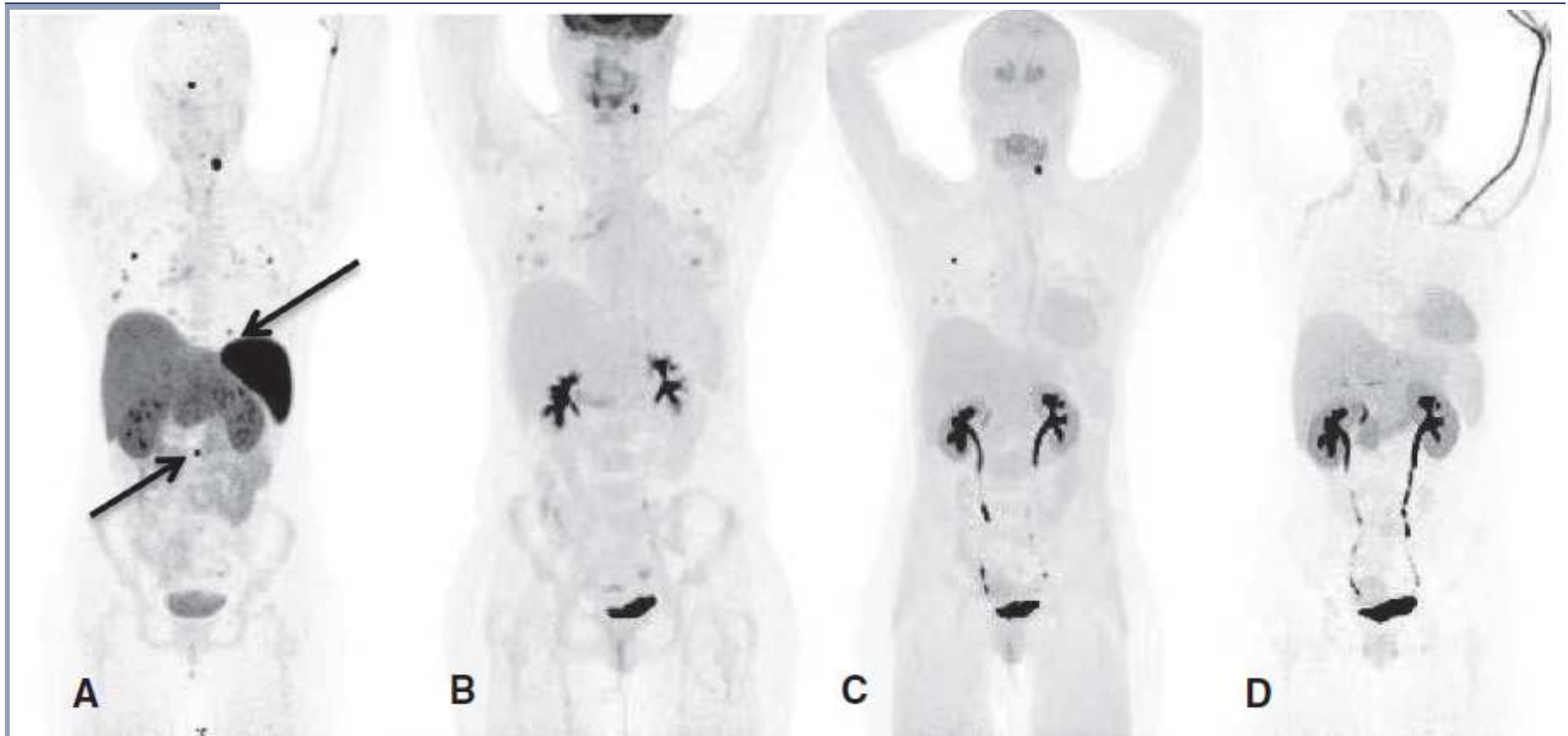
Clonidine, alcohol



➤ **Beeldvorming**

- Bij vermoeden feo: CT of MRI bijnieren volstaat
- Bij pgl: it can be everywhere!
- Nucleaire beeldvorming?
 - NIET voor bevestiging conventionele beeldvorming
 - Bij occulte ziekte
 - Bij argumenten voor metastatische ziekte
 - (Met oog op latere nucleaire behandeling)
 - I123-MIBG (cave: FN bij metastatische ziekte, erfelijke syndromen)
 - 18F-FDG PET-CT (bij pgl / vermoeden meta's / SDHB-ptn)
 - 68Gallium-DOTANOC PET-CT

Diagnostiek pheo/pg



Twenty-four-year-old female patient with metastatic paraganglioma and SDHB mutation, first diagnosed with left carotid body tumor, lung and bone metastases in 2011. [68Ga]-DOTATATE PET (A) demonstrated additional lung and bone lesions (arrows), compared with [18F]-FDG PET (B) and [18F]-FDOPA PET (C). [18F]-FDA PET (D) and [123I]-MIBG scintigraphy (not shown) were negative.

➤ Symptomatisch

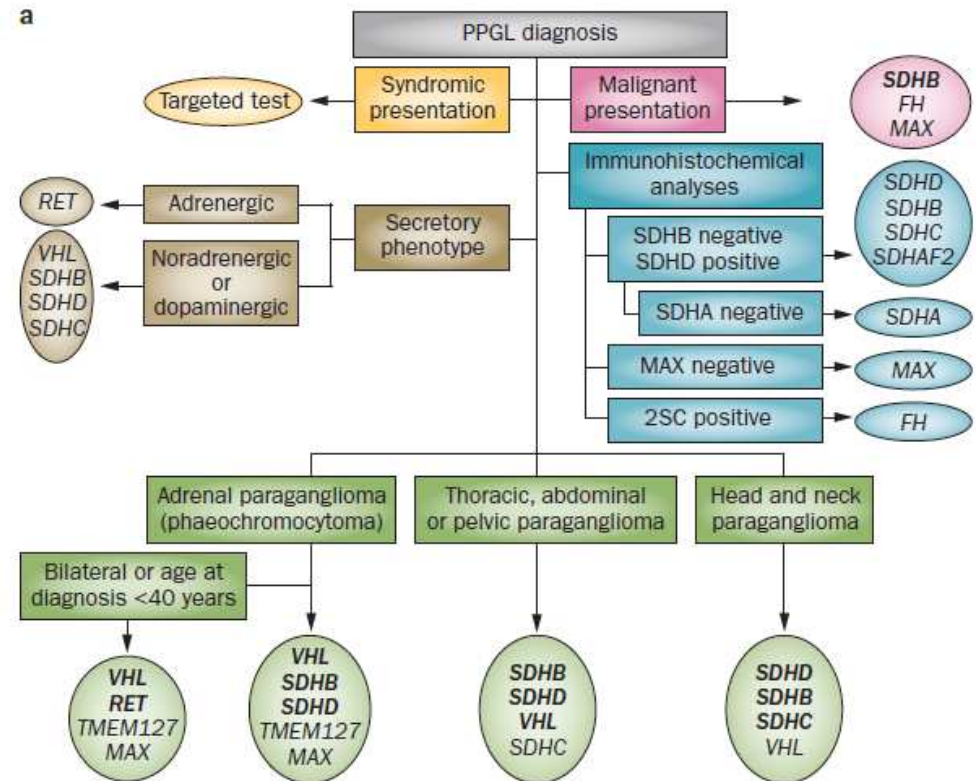
- Eerst alfablokkers (dibenyline 10 mg tot 4x daags)
- Pas in tweede tijd aanvullend calcium antagonisten of betablokkers

➤ Heelkunde = behandeling van voorkeur

- Bij voorkeur laparoscopisch
- Na adequate controle BD mits alfa- (zo nodig beta-) blokkade
- 2-5 dagen intraveneuze vulling pre-operatief
- CAVE hypertensieve crisis <> bloeddrukval peroperatorioir

➤ **Altijd genetische screening!**

- Flowchart cf. ES guidelines
- Impact op opvolging
- Familie!



➤ **Jaarlijkse biochemische opvolging; beeldvorming i.f.v. eventuele genetische mutatie**

Endocriene hypertensie

- Inleiding
- **Cases**
- Primair hyperaldosteronisme
- Pheochromocytoom/paraganglioom

Casus 1: Patrick, 52 jaar



➤ **Screening PA:**

- Aldosterone 36 ng/dl
- Renine 4.2 ng/L
- Creatinine 1.89 mg/dL; K 4.2 mmol/L

➤ **CT abdomen**

- 34 mm groot adenoom t.h.v. linker bijnier

➤ **Start spironolactone**

➤ **Verwijzing endocrinologie**

- Twijfel over afname condities ARR, functionaliteit rechter bijnier i.g.v. resectie links?
- Overschakeling medicatie, bevestigde ARR na 6 weken
- Zoutbelastingstest: aldosterone 26 ng/dL
- Standaarduitwerking bijnieradenoom

Casus 1: Patrick, 52 jaar

- **24-uurs metanefrinecollectie**
 - Adrenaline **85.6 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (15-80)**
 - Noradrenaline **308 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (65-500)**
 - Metanefrine **513 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (74-350)**
 - Normetanefrine **1241 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (105-650)**

- **Normaal bijnier steroidprofiel, middernachts salivair cortisol**

- ?

Casus 1: Patrick, 52 jaar

- **Plasma metanefrine bepaling:**
 - Metanefrine 224 pmol/L (<450)
 - Normetanefrine 403 pmol/L (136-747)

- **Cave: vals verhoogde urinaire catecholamine en metanefrine bij**
 - Nierfalen, hartfalen, forse hypertensie
 - Medicatie
 - Minder maar nog steeds mogelijk bij plasma bepaling
 - Belang correcte afname!

Casus 1: Patrick, 52 jaar

- **AVS:**
 - Pre- en posthydratatie
 - Links wordt niet gesampled (miscommunicatie)!
 - Aldosterone linker bijniervene: 1045 ng/dL

- **Na overleg Nefrologie (cave nierfunctieverlies na resectie): laparoscopische adrenalectomie**
 - 6 weken voorafgaan spironolactone
 - Ontwikkeling pijnlijke gynaecomastie
 - Postoperatief duidelijke verbetering bloeddrukcontrole (nog 3 antihypertensiva)
 - Stabiele nierfunctie (creat 2.1 mg/dL)

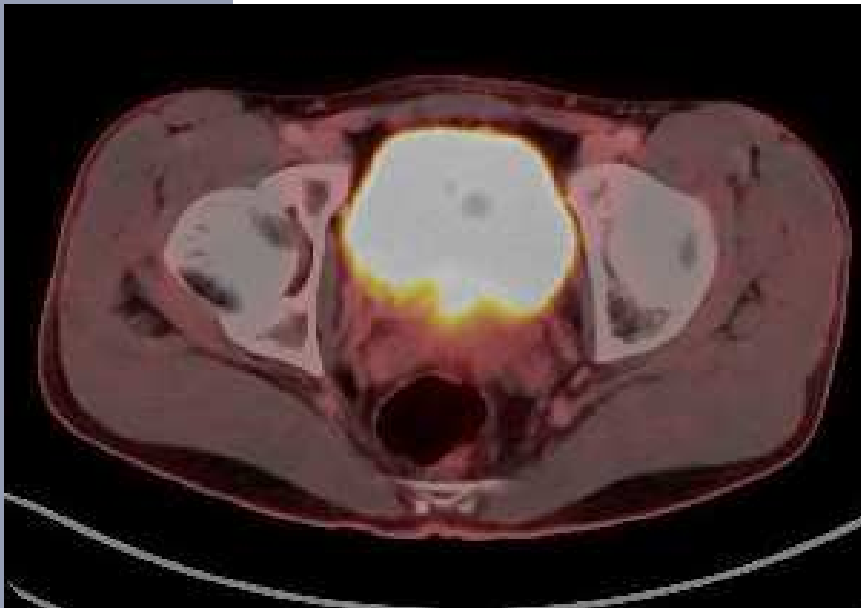
Casus 2: Martijn, 17 jaar

- **Biochemische diagnose Pheo/Pgl door perifeer endocrinoloog**
- **24-uurs metanefrinecollectie**
 - Adrenaline 13 µg/24h (0-20)
 - Noradrenaline 414 µg/24h (8-100)
- **Plasma metanefrine bepaling:**
 - Metanefrine 307 pmol/L (<450)
 - Normetanefrine 5540 pmol/L (136-747)

- **Negatieve CT bijnieren**
- **Negatieve MIBG scan**

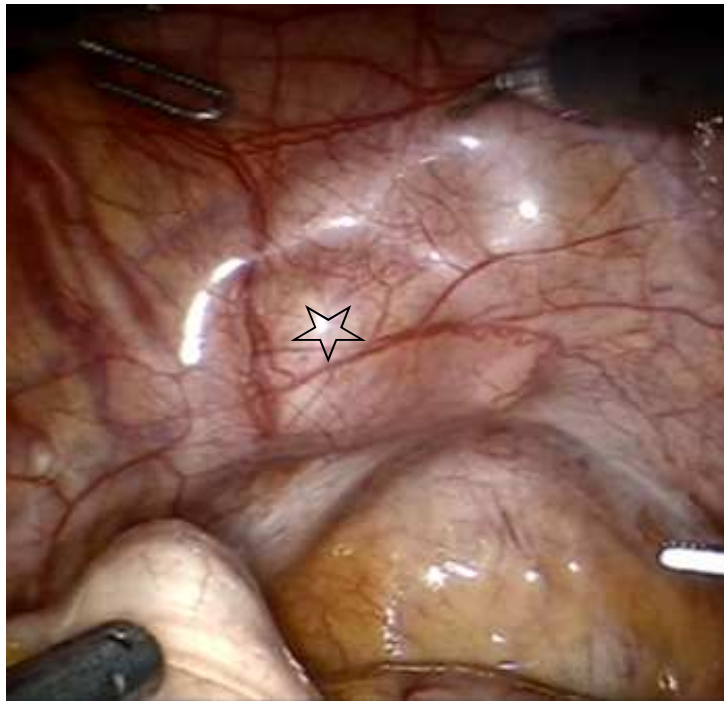
Casus 2: Martijn, 17 jaar

- **Verwezen wegens occult Pheo/Pg**
 - Anamnese suspect voor vesicaal paraganglioom
 - FDG-PET/CT na hyperhydratie
 - Echo blaas
 - Cystoscopie

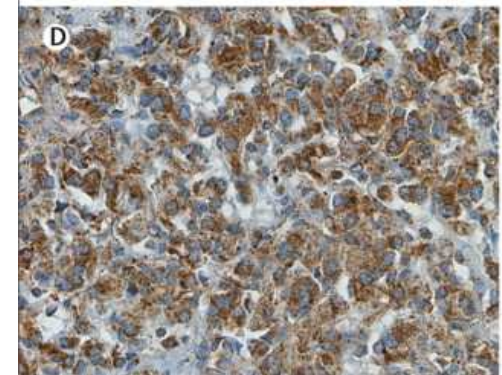
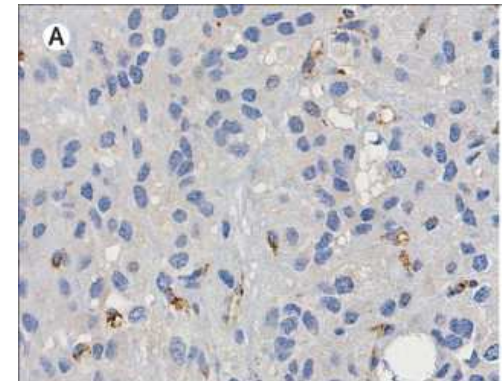


Casus 2: Martijn, 17 jaar

Laparoscopische
tumorectomie



APD: neuro-endocriene tumor
passend bij vesicaal
paraganglioom, SDHB-IHC
negatief



Casus 2: Martijn, 17 jaar



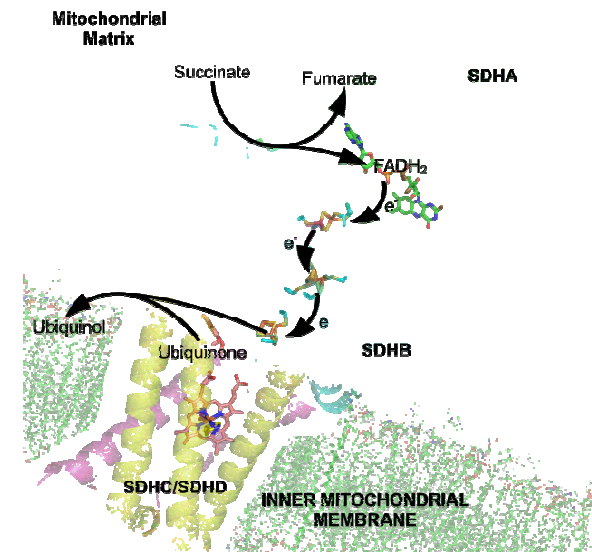
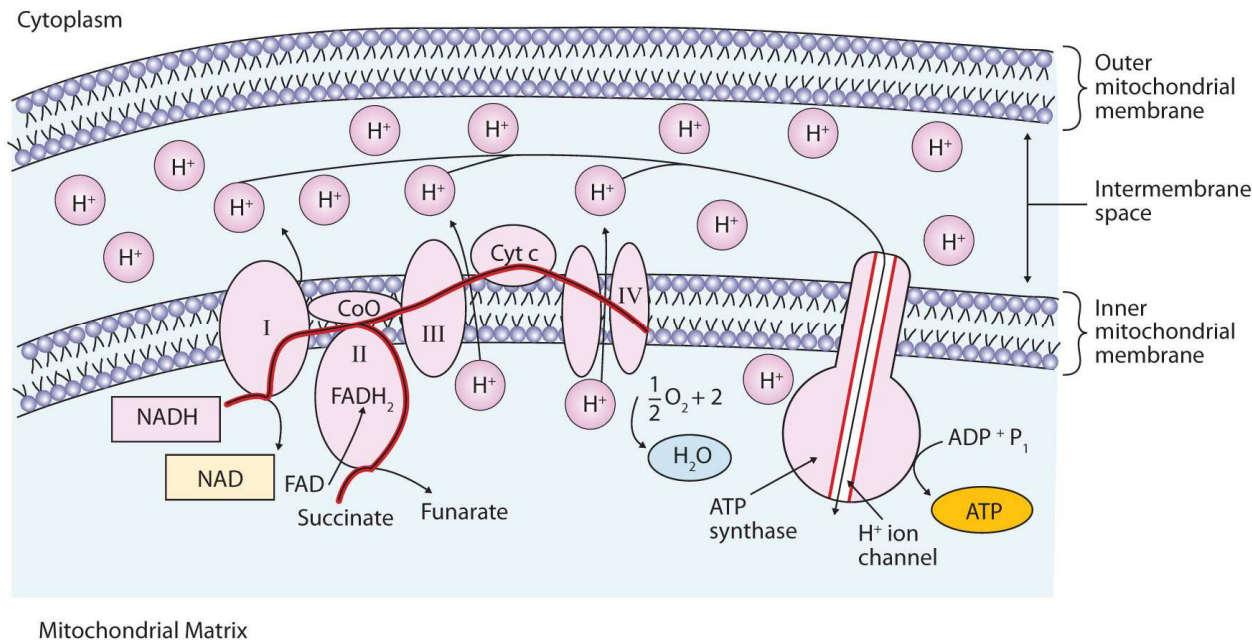
- **Genetisch nazicht**
 - exon 8 deletie van SDHB-gen
 - Geassocieerd met hogere kans op recidief, maligne ontaarding, hoofd & hals Pgl, renaal cel carcinoom

- **Vader blijkt ook drager; bij screening geen argumenten voor paraganglioom, wel voor RCC verdacht letsel linker nier bovenpool**

- **Verdere screening broers vader ...**

SDH syndroom

- O.b.v. mutaties in SDHB, SDHC of SDHD gen
- Succinaat dehydrogenase = essentieel enzym in citroenzuurcyclus én elektron transportketen
- Mutaties leiden tot mitochondriale dysfunctie → cellulaire hypoxie → angiogenese en apoptose resistentie



- **Prevalentie ongekend**
- **Associatie met RCC, vermoedelijk eveneens hypofyse-adenomen (zowel functioneel als nf)**
- **Agressiever verloop, met name SDHB**
 - MIBG minder effectief (zowel beeldvorming als behandeling); minstens 50% van deze ptn beantwoorden niet aan MIBG-behandeling door gedaalde expressie norepinephrine transporter systeem
 - >40% of all metastatic Pheo/Pgl are in pts with SDHB-mutation
 - Metastatic disease develops in up to 90% of known carriers
 - 5-yr mortality rate ico metastatic disease: 36%

Casus 3: Etienne, 67 jaar

- **24-uurs metanefrinecollectie UZ Gent**
 - Adrenaline **85.6 µg/24h (15-80)**
 - Noradrenaline 308 µg/24h (65-500)
 - Metanefrine **513 µg/24h (74-350)**
 - Normetanefrine **1241 µg/24h (105-650)**

- **Normaal bijnier steroidprofiel, middernachts salivair cortisol**

- ?

Casus 3: Etienne, 67 jaar

- **Revisie dossier:**
 - Bepaling ARR in hypokaliëmische omstandigheden, vermoedelijk reeds onder eplerenone
- **KO**
 - Obese man, plethorisch maar grof gelaat, moe voorkomen
 - Beperkte buffalo hump, geen echte striae
 - Wat pitting oedeem
 - L 172 cm; G 116 kg
 - RR 176/88 mmHg
- **Anamnese**
 - Suspect voor OSAS, angstig omtrent BD (piekt makkelijk tot 220 mmHg)

Casus 3: Etienne, 67 jaar

→ Verwijzing PSG

Manifest OSAS wv. CPAP geïndiceerd

→ Uitwerking bijnieradenoom (metanefrines, steroïdprofiel, hypercortisolisme)

Negatief

→ Vermagering!

Verwijzing diëtist

→ Overschakeling medicatie, nieuwe ARR screening

Bijzonder moeizaam, 11 telefoontjes, tegengesteld advies cardioloog Spanje

Na 3x screening (+/- 6 maand): telkens normale ARR

Casus 3: Etienne, 67 jaar

- **Besluit tot staken verdere uitwerking; beschouwd als niet-productief bijnieradenoom**
- **Controle beeldvorming + screening hypercortisolisme na 1 jaar**

- **Heel tevreden met CPAP**
 - Voelt zich frisser, sport
 - Minder hoofdpijn
 - Voorzichtige vermagering (-5 kg)
- **Bloeddruk opnieuw beter onder controle na herstarten eplerenone**

Bedankt!

Vragen?