

Betydelsen av binjurevenskateterisering vid primär aldosteronism

Nödvändig undersökning för många patienter då datortomografi kan leda fel

OSKAR RAGNARSSON, med dr, överläkare, sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism

oskar.ragnarsson@medic.gu.se
BO WÄNGBERG, professor, överläkare

ANDREAS MUTH, med dr, specialistläkare; båda sektionen för

endokrin kirurgi

AUGUSTINAS SAKINIS, med dr, överläkare, röntgenavdelningen

GUÐMUNDUR JOHANNSSON, professor, överläkare, sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism; samtliga Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Binjuresjukdomen primär aldosteronism (Conn's syndrom) är den bakomliggande orsaken till högt blodtryck hos 5–10 procent av alla vuxna patienter med hypertoni [1]. I Sverige har man uppskattat att 1,8 miljoner individer har hypertoni [2]. Man har också sett att mellan 2–6 procent av icke-selektade patienter med hypertoni har primär aldosteronism [3, 4]. Hos patienter med terapieresistent hypertoni är prevalensen högre. Således kan minst 30 000 svenska patienter med hypertoni ha primär aldosteronism.

Internationella riktlinjer rekommenderar screening för primär aldosteronism hos hypertoni-patienter med

- blodtryck >160/100 mm Hg,
- terapieresistent hypertoni,
- hypertoni och spontan eller diuretikautlöst hypokalemi,
- hypertoni i kombination med ärftlighet för cerebrovaskulär sjukdom i ung ålder (<40 år) samt
- binjureincidentaloma [1].

Den kliniska bilden hos patienter med primär aldosteronism skiljer sig sällan från patienter med essentiell hypertoni förutom att hypokalemi är vanligare. Det bör dock poängteras att hypokalemi inte är obligat vid primär aldosteronism utan endast förekommer hos cirka 20–30 procent [1].

Screening av primär aldosteronism utförs av behandlande läkare genom att mäta aldosteron i plasma eller serum samt renin i plasma eller reninaktivitet, där kvoten mellan hormonerna räknas [1]. Hög kvot mellan aldosteron och renin ger stöd för diagnosen men är dock inte tillräcklig för att säkerställa den, utan ytterligare test behövs för att bekräfta eller utesluta sjukdomen. Screening kan ske under pågående anti-hypertensiv behandling, dock utan läkemedel innehållande spironolakton, eplerenon och amilorid. Fyra olika test är användbara för att bekräfta primär aldosteronism: oral eller intravenös saltbelastning samt fludrokortison (Florinef)- eller

kaptopriltest. Verifierande utredning sker på specialistenhet, oftast inom endokrinologi.

Nästa steg är att utreda underliggande genes till patientens primära aldosteronism. Flera olika former av primär aldosteronism förekommer; ungefär hälften av patienterna har unilaterala sjukdom, det vill säga ökad aldosteronproduktion från den ena binjuren, och den andra hälften har bilaterala sjukdom. Unilateral sjukdom kan orsakas av aldosteronproducerande adenom (Conn-tumör) eller unilaterala adrenal hyperplasi [3]. Den optimala behandlingen för unilaterala sjukdom är kirurgi där den drabbade binjuren avlägsnas med laparoskopisk eller retroperitoneoskopisk teknik. Patienter med bilaterala sjukdom behandlas medicinskt med mineralokortikoidreceptorantagonister (spironolakton eller eplerenon).

Datortomografi av binjurarna används rutinmässigt hos alla patienter med verifierad primär aldosteronism. Eftersom förekomsten av godartade icke hormonproducerande barkadenom ökar successivt från 30 års ålder till en prevalens på 5–7 procent över 70 års ålder [5] är datortomografi en osäker metod för att särskilja uni- och bilaterala sjukdom. Undersökningen görs främst för att utesluta maligna aldosteronproducerande tumörer, men även för att visualisera höger binjuren inför binjurevenskateterisering samt för anatomisk kartläggning inför ett eventuellt kirurgiskt ingrepp. För att definitivt avgöra om det föreligger unilaterala eller bilaterala sjukdom rekommenderas binjurevenskateterisering av de flesta patienter med primär aldosteronism inför ett eventuellt operativt ingrepp [1].

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1. En 64-årig man med tablettbehandlad hypertoni sedan 16 år blev remitterad för endokrinologisk utredning på grund av misstanke om primär aldosteronism. De senaste fyra åren hade blodtrycket blivit alltmer svårbehandlat, (170/100 mmHg) trots behandling med bisoprolol 10 mg, moxonidin 0,2 mg och amlodipin 10 mg, samtidigt som han hade utvecklat hypokalemi. Vid screening hade aldosteronreninkvoten varit hög, och diagnosen primär aldosteronism bekräftades därefter med intravenös saltbelastning. Datortomografi av binjurarna visade ett 5 mm stort adenom i vänster binjuren (Figur 1). Vid binjurevenskateterisering uppmättes däremot signifikant högre aldosteronkoncentration från höger binjuren (Figur 1) varför patienten genomgick en laparoskopisk högersidig adrenalektomi. Postoperativt kunde kaliumersättningen sättas ut, och blodtrycket förbättrades. Sex månader efter operationen var patienten normotensiv under behandling med bisoprolol 10 mg och amlodipin 10 mg. PAD visade två lesioner i den bortopererade binjuren, 10 respektive 7 mm stora, med morfologisk bild som vid nodulär hyperplasi.

SAMMANFATTAT

Primär aldosteronism är orsaken till högt blodtryck hos uppskattningsvis 5–10 procent av alla patienter med hypertoni.

Hälften av alla patienter med primär aldosteronism har unilaterala sjukdom, det vill säga dominerande ökad aldosteronproduktion från den ena binjuren.

Den optimala behandlingen för unilaterala sjukdom är kirurgi.

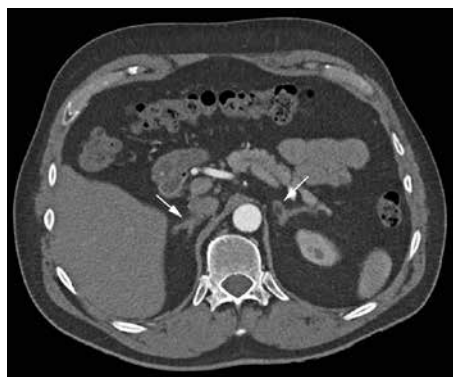
Hälften av de patienter som opereras för unilaterala sjukdom uppnår normalt blodtryck utan mediciner, och hos de flesta andra förbättras blodtrycket avsevärt.

En tredjedel av patienter med unilaterala sjukdom har normala binjurar eller bilaterala adenom vid datortomografiundersökning. En av tre patienter med bilaterala sjukdom har ett synligt adenom i ena binjuren.

Binjurevenskateterisering är, för majoriteten av patienter, en nödvändig undersökning för verifikation och korrekt lokalisering av unilaterala sjukdom när operativ behandling kan vara aktuell.

Binjurevenskateterisering är en tekniskt svår undersökning som ska utföras av en erfaren och dedikerad läkare.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING



	Perifert	Hö	Vä
Aldosteron, pmol/l	1 210	128 350	30 000
Kortisol, nmol/l	1 130	29 500	30 000
Lateraliserande kvot = $(128\,350/29\,500)/(30\,000/30\,000) = 4,4$ med dominans på höger sida			

Figur 1. Datortomografi av buk hos en 64-årig man med primär aldosteronism som visar 5 mm stort adenom i vänster binjure och normal höger binjure. Resultatet från binjurevenskateterisering visar signifikant (>4) lateraliserande kvot som överensstämmer med unilateralt primär aldosteronism i höger binjure.



	Perifert	Hö	Vä
Aldosteron, pmol/l	1 220	631 000	10 400
Kortisol, nmol/l	1 050	40 600	24 900
Lateraliserande kvot = $(631\,000/40\,600)/(10\,400/24\,900) = 37$ med dominans på höger sida			

Figur 2. Datortomografi av buk hos en 56-årig man med primär aldosteronism som visar normala binjurar bilateralt. Resultatet från binjurevenskateterisering visar signifikant (>4) lateraliserande kvot som överensstämmer med unilateralt primär aldosteronism i höger binjure.



	Perifert	Hö	Vä
Aldosteron, pmol/l	1 740	362 535	21 010
Kortisol, nmol/l	1 060	51 100	22 000
Lateraliserande kvot = $(362\,535/51\,100)/(21\,010/22\,000) = 7,4$ med dominans på höger sida			

Figur 3. Datortomografi av buk hos en 69-årig man med primär aldosteronism som visar liten förstoring i båda binjurar, något mer på vänster sida. Resultatet från binjurevenskateterisering visar signifikant (>4) lateraliserande kvot som överensstämmer med unilateralt primär aldosteronism i höger binjure.

Fall 2. En 56-årig man med hypertoni sedan 20 år tillbaka remitterades till endokrinmottagningen. De senaste tre åren hade han haft otillfredsställande högt blodtryck (180/100 mm Hg) trots behandling med amlodipin 10 mg, enalapril 20 mg och hydroklortiazid 12,5 mg. Han hade även utvecklat hypokalemi och använde åtta Kaleoridtabletter à 750 mg dagligen. Diagnosen primär aldosteronism säkerställdes genom inadekvat hämning av aldosteronkoncentration i serum efter intravenös saltbelastning. Datortomografi visade normalstora binjurar utan fokala förändringar (Figur 2). Vid binjurevenskateterisering noterades klar sidoskillnad i aldosteronproduktionen med kraftig dominans av aldosteron från höger binjure. Patienten opererades laparoskopiskt med högersidig adrenalektomi, och PAD visade ett 5 mm stort barkadenom. Postoperativt blev patienten normokalemisk utan kaliumsubstitution och normotensiv utan läkemedelsbehandling för hypertoni, vilket kvarstår ett år efter operationen.

Fall 3. Det tredje fallet rör en 69-årig man med svårbehandlad hypertoni (200/100 mm Hg) trots behandling med metoprolol 100 mg, enalapril 40 mg och amlodipin 5 mg. Han hade också hypokalemi och behandlades med 12 Kaleoridtabletter à 750 mg per dag. På datortomografi noterades adenom i båda binjurarna, något större på vänster sida (Figur 3). Binjurevenskateterisering påvisade dominans av aldosteronproduktionen från höger sida. Efter laparoskopisk adrenalektomi av höger binjure kunde kaliumtablettarna seponeras, och vid uppföljning sex månader senare hade blodtrycket normaliserats av behandling med amlodipin 5 mg och doxazosin 4 mg dagligen. PAD visade nodulär hyperplasi.

DISKUSSION

De beskrivna fallen belyser värdet av binjurevenskateterisering inför en eventuell operativ behandling av primär aldosteronism. Anledningen är att diskordanta fynd vid datortomografiundersökning och binjurevenskateterisering är vanliga.

»En förutsättning för en lyckad binjurevenskateterisering är tillgången till en erfaren och dedikerad läkare ...«

Således har mer än en tredjedel av patienter med ensidigt binjureadenom på datortomografi i själva verket en bilateral sjukdom som inte bör behandlas kirurgiskt [6]. Binjurevenskateterisering är en invasiv undersökning som görs på relativt få centra. Därför har man försökt att skapa en modell där man tar hänsyn till ålder, kaliumnivåer, adenomets storlek och njurfunktion för att kunna predicera vilka som behöver och vilka som inte behöver genomgå undersökningen [7]. Denna modell har dock nyligen ifrågasatts i en stor studie från Tyskland där man anser att endast unga patienter (<40 år) med hypokalemi och tydligt unilateralt binjureadenom vid datortomografi kan undvara undersökningen [8].

Binjurevenskateterisering är en tekniskt svår undersökning där lokalisering av binjurevenerna och selektiv placering av kateterspetsen för adekvat samling av blod är av central betydelse. Speciellt svårt kan det vara att placera katetern i den smala och korta högra binjurevenen som ofta mynnar i en skarp vinkel i vena cava inferior. Svårigheterna beror också på kraftigt varierande anatomi samt ostabilt kateterläge som orsakas av patientens andning. Datortomografi med intravenös kontrast är obligatorisk inför binjurevenskateterisering för att visualisera höger binjureven (möjligt i cirka hälften av fallen) [9]. Under pågående undersökning är tillgång till akut analys av kortisol av stor betydelse för att bedöma om insamlat prov är representativt för det venösa avflödet från binjurarna (Tabell 1) [10].

En förutsättning för en lyckad binjurevenskateterisering är tillgången till en erfaren och dedikerad läkare [11], och frekvensen varierar stort. Vissa studier redovisar misslyckanden hos två tredjedelar av undersökta patienter [12], medan

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

TABELL I. Definitioner och tolkning av de kvoter som fås fram vid binjurevenskateterisering [19, 20].

Kvoter	Definition	Tolkning
Selekeringsindex	Kortisol _{Binjureven} /Kortisol _{Perifer ven}	Mått på hur representativt provet från binjureven är. Ett index >2 är förenligt med lyckad kateterisering när ACTH-stimulering inte används, >5 när det används ¹ .
Lateraliserande kvot ²	(Aldosteron/Kortisol _{Dominant binjureven})/ (Aldosteron/Kortisol _{Ikke-dominant binjureven})	En lateraliserande kvot >4 är förenlig med unilaterala sjukdom
Kontralateral kvot ³	(Aldosteron/Kortisol _{Ikke-dominant binjureven})/ (Aldosteron/Kortisol _{Perifer ven})	Mått på suppression av aldosteronproduktionen från den icke-dominanta binjuren
Ipsilateral kvot ³	(Aldosteron/Kortisol _{Dominant binjureven})/ (Aldosteron/Kortisol _{Perifer ven})	Mått på gradienten mellan den dominant sidan och perifera koncentrationer

¹ACTH (adrenokortikotropin) används av många i samband med binjurevenskateterisering för att underlätta vid bedömningen av om kateteriseringen är lyckad eller ej. ²Den lateraliserande kvoten räknas utifrån aldosteron- och kortisolkoncentrationerna från höger och vänster binjureven. Att man inte förlitar sig enbart på aldosteronmätningarna beror på att när man tar med kortisol i formeln tar man hänsyn till eventuell spänningseffekt från närliggande vener. ³De kontralaterala och ipsilaterala kvoterna används sällan nu för tiden; de flesta anser att selekeringsindex och lateraliserande kvot är tillräckliga för adekvat bedömning av binjurevenskateterisering.

andra visar på lyckade kateteriseringar hos mer än 95 procent av patienterna [10, 13]. På Sahlgrenska universitetssjukhuset genomförs mellan 30 och 40 binjurevenskateteriseringar årligen. Sedan hösten 2005 har en och samma läkare genomfört alla dessa. I början (de första 50 patienterna) lyckades kateterisering av både vänster och höger binjureven hos cirka 70 procent av patienterna. De senaste fyra åren har 97 procent av alla primära kateteriseringar varit framgångsrika, och hos de få som inte har lyckats har man efter omkateterisering kunna bekräfta uni- eller bilateral sjukdom.

Hos patienterna i fall 1 och 3 förelåg vid histopatologisk analys nodulär hyperplasi. Hos patienten i fall 2 fann man ett 5 mm stort barkadenom. Noggrann histopatologisk diagnostik har stort värde för prognosbedömning och beslut om uppföljning, då hyperplasisjukdom medför större risk för recidiv. Immunhistokemisk karaktärisering av områden i binjurebarken med aldosteronproduktion kan ytterligare stärka diagnostiken [14].

Patienter med primär aldosteronism har ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet jämfört med patienter med essentiell hypertoni, matchade för ålder, kön och blodtryck [15, 16]. Efter kirurgisk eller medicinsk behandling minskar risken och är jämförbar med risken hos patienter med essentiell hypertoni [15]. Den rekommenderade behandlingen för unilaterala primär aldosteronism är kirurgisk, och patienter med

bilateral sjukdom bör erbjudas specifik medicinsk behandling [1]. Efter kirurgisk behandling uppnår cirka hälften normalt blodtryck utan mediciner medan blodtrycket förbättras hos de flesta andra [1]. Patienter med bilateral sjukdom behandlas med spironolakton eller eplerenon, läkemedel som blockerar mineralokortikoidreceptorerna och reducerar effekten av aldosteron [17, 18]. Spironolakton verkar vara något effektivare samtidigt som biverkningar i form av gynekomasti och mastodyn är mer vanliga.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis illustrerar fallen tre typsituationer där datortomografisk undersökning inte ger korrekt lokalisering vid primär aldosteronism, men där binjurevenskateterisering leder rätt. Det understryker betydelsen av att genomföra binjurevenskateterisering hos patienter med primär aldosteronism där kurativ kirurgisk behandling planeras. För att uppnå tillfredsställande resultat ska binjurevenskateterisering utföras av att en erfaren och dedikerad läkare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3266-81.
- Måttligt förhöjt blodtryck, volym 1. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 170/1.
- Sigurjónsdóttir HA, Gronowitz M, Andersson O, et al. Unilateral adrenal hyperplasia is a usual cause of primary hyperaldosteronism. Results from a Swedish screening study. *BMC Endocr Disord.* 2012;12:17.
- Westerdahl C, Bergenfelz A, Isaksson A, et al. Primary aldosteronism among newly diagnosed and untreated hypertensive patients in a Swedish primary care area. *Scand J Prim Health Care.* 2011;29:57-62.
- Hammarstedt L, Muth A, Wangberg B, et al. Adrenal lesion frequency: A prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. *Acta Radiol.* 2010;51:1149-56.
- Mulatero P, Bertello C, Rossato D, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1366-71.
- Kupers EM, Amar L, Raynaud A, et al. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3530-7.
- Riester A, Fischer E, Degenhart C, et al. Age below 40 or a recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E1035-9.
- Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics.* 2005;25 Suppl 1:S143-58.
- Betz MJ, Degenhart C, Fischer E, et al. Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:301-6.
- Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:14-7.
- Vonend O, Ockenfels N, Gao X, et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension.* 2011;57:990-5.
- Stewart PM, Allolio B. Adrenal vein sampling for Primary Aldosteronism: time for a reality check. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:146-8.
- Volpe C, Hamberger B, Höög A, et al. Primary aldosteronism; functional histopathology and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* Epub 27 okt 2014.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168:80-5.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1243-8.
- Fourkiotis V, Vonend O, Diederich S, et al. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:75-81.
- Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2011;29:980-90.
- Monticone S, Satoh F, Viola A, et al. Aldosterone suppression on contralateral adrenal during adrenal vein sampling does not predict blood pressure response after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4158-66.
- Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014;63:151-60.

■ KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

■ SUMMARY

Primary aldosteronism is the cause of hypertension in 5-10% of the hypertensive population. Almost half of all patients with primary aldosteronism have unilateral disease, i.e. the dominating aldosterone production derives from one of the adrenal glands, and the rest have bilateral disease. The treatment of choice for patients with unilateral disease is unilateral laparoscopic/retroperitoneoscopic adrenalectomy. One-third of patients with unilateral disease have normal adrenal glands on imaging studies or changes in both of the adrenal glands. Similarly, 30% of patients with bilateral excessive aldosterone production have radiological evidence of adenoma in only one of the adrenal glands. Adrenal vein sampling should be considered mandatory in patients with primary aldosteronism prior to surgical treatment.