

8. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK et al. Cardiovascular risk prediction by N-terminal pro brain natriuretic peptide and high sensitivity C-reactive protein is affected by age and sex. *J Hypertens* 2008;26:26-34.
9. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198-202.
10. Klausen KP, Scharling H, Jensen G et al. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005;46:33-7.
11. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. *Nephrol* 2008;21:566-9.

Endokrin hypertension

Overlæge Per Løgstrup Poulsen & professor Hans Ibsen

STATUSARTIKEL

Holbæk Hospital,
Kardiologisk Afdeling

Hos et lille mindretal af hypertensive patienter har blodtryksforhøjelsen baggrund i hypersekretion af aldosteron, katekolaminer eller kortisol. Rettidig opsporing af disse patienter er vigtig: De har ofte svær og behandlingsresistent hypertension, er i risiko for livstruende komplikationer, og der er malignitetsrisiko. Ydermere er tilstandene med moderne kirurgiske metoder potentielt kurable gennem relativt små indgreb med lav komplikationsrisiko, f.eks. laparoskopisk adrenalectomi. Ingen af vores nuværende screeningsprøver er imidlertid så sensitive og specifikke, at de egner sig til bred screening. Screeningen må derfor begrænses til populationer med øget risiko for endokrin hypertension, der selekteres på basis af kliniske kriterier og almene undersøgelser. Det skal pointeres, at både hvad angår hypofyse og binyrer, er benigne nonsecernerende adenomer hyppige i bag-

grundsbeholdningen, ligesom secernerende adenomer ofte er små og evt. ikke påviselige ved billeddiagnostik. For at undgå fejlslutninger må biokemisk diagnostik derfor gå forud for billeddiagnostik, ligesom endelig klassifikation af ætiologi ofte vil inkludere funktionsundersøgelser før anbefaling af kirurgi. I det følgende beskrives udvikling, status samt perspektiver for området.

PRIMÆR HYPERALDOSTERONISME

Primær hyperaldosteronisme blev tidligere betragtet som en særdeles sjælden lidelse, hvor hypokalæmi var et obligat fund. Der opereres i Danmark omkring 5-7 patienter pr. år for aldosteronproducerende binyreadenom.

Forekomsten af primær hyperaldosteronisme blandt såvel uselekerede som selekterede patienter med hypertension er fortsat omdiskuteret: Nye data tyder på, at 10-13% af patienter med svær eller terapiresistent hypertension har biokemiske holdepunkter for primær hyperaldosteronisme med forøget aldosteronproduktion og nedsat plasmarenin-aktivitet (eller -koncentration) [1, 2]. Blandt disse patienter vil ca. en tredjedel have unilateralt aldosteronproducerende adenom (Conn's adenom), mens ca. to tredjedele har bilateral adrenal hyperplasi (idiopatisk hyperaldosteronisme). Korrekt differentiering mellem disse to kategorier er af afgørende betydning, idet patienter med unilaterale aldosteronproducerende binyreadenom vil kunne tilbydes laparoskopisk adrenalectomi med god effekt på såvel hypokalæmitendens som hypertension. Omvendt vil patienter med bilateral adrenal hyperplasi ikke profitere af kirurgi, men skal i stedet tilbydes medicinsk behandling med aldosteronantagonister. Hyperaldosteronisme er associeret med myokardiel hypertrofi/fibrose, og synes at være tæt relateret til kardiovaskulære komplikationer.

Differentiering mellem unilateralt adenom og bilateral hyperplasi er en specialstopgave, der oftest



FAKTABOKS

10-13% af patienter med svær eller resistent hypertension synes at have biokemiske holdepunkter for primær hyperaldosteronisme.

Hypokalæmi er et vigtigt, men ikke obligat fund ved primær hyperaldosteronisme.

Nye diagnostiske muligheder ved fækromocytom: plasma-metanefrin-bestemmelse har højere sensitivitet end urin-katekolamin bestemmelse.

Fusionering af computertomografi- og skintigrafibilleder (SPECT-CT) letter diagnostik af atypiske fækromocytomlokalisationer.

Andelen af patienter med genmutationer som baggrund for fækromocytom er større end tidligere antaget.

Tabt døgnvariation for sekretion af kortisol ved Cushings syndrom kan anvendes diagnostisk i form af midnat P-kortisol- eller spyt-kortisolbestemmelser

Udviklingen af nye somatostatinanaloger åbner mulighed for medicinsk behandling af visse patienter med adrenokortikotrop hormon-producerende hypofyseadenom.

vil inkludere teknisk krævende undersøgelser – herunder binyrevenesampling (se eksempel i **Figur 1**) – og bør beholdes få centre.

Kun 40-50% af patienter med primær hyperaldosteronisme har hypokalæmi [2]. Hypokalæmi er således et vigtigt, men ikke et obligat fund, og også normokalæmiske yngre patienter med svær eller terapiresistent hypertension bør anbefales udredning [3]. Det skal anføres, at addering af aldosteronantagonist, f.eks. spironolacton 25-50 mg, ofte fører til et markant blodtryksfald blandt patienter med terapiresistent hypertension.

Centralt i den biokemiske udredning er samtidige bestemmelser af plasmaaldosteron og plasmarenin. Den antihypertensive behandling må ofte omlægges forud for bestemmelse af aldosteron og renin; disse patienter vil f.eks. ofte være i behandling med spironolacton eller eplerenone, hvilket umuliggør tolkning af resultater. For nærmere detaljer vedrørende tolkning af aldosteron- og reninværdier, medicamentiel interferens, prøveomstændigheder etc. henvises til en ny rapport, der er udarbejdet gennem et samarbejde mellem Dansk Hypertensionsselskab, Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Nefrologisk Selskab og Dansk Cardiologisk Selskab [4].

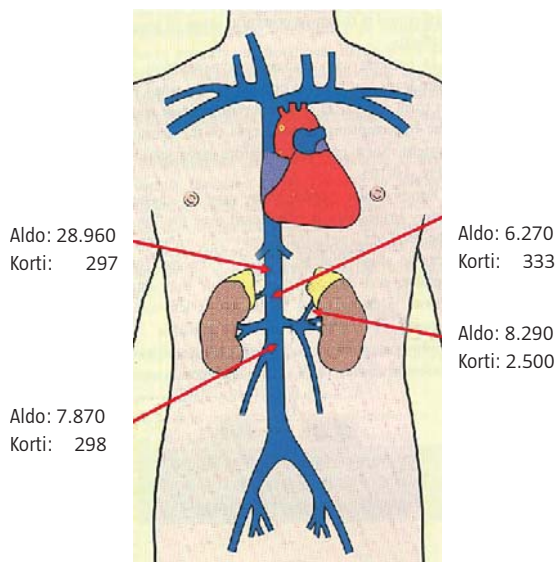
FÆOKROMOCYTOM

Prævalensen af fæokromocytom blandt patienter med hypertension er lav, formentlig omkring 0,1%. Centralt i symptomatologien står triaden: anfaldsvis hovedpine, svedtendens og palpitationer [5]. Disse patienter vil endvidere ofte præsentere sig med meget høje og fluktuerende blodtryksniveauer, der evt. manifesterer sig som hypertensive kriser. Det skal pointeres, at patienter med fæokromocytom kan være normotensive eller endog hypotensive såvel under som uden for anfald, ligesom ortostatisk hypotension ses. Psykiske symptomer kan være fremherskende, og patienter kan mistolkes som havende panikangst. Mindre hyppigt ses subfebrilia, diarre eller obstipation samt vægttab, formentlig med baggrund i ksekretion af andre biologisk aktive substanser.

Indtil for nylig har urinudskillelse af katekolaminer været den mest anvendte screeningsprocedure for fæokromocytom. Metanefriner (normetanefrin og metanefrin) er katekolamin-nedbrydningsprodukter og secernerer – i modsætning til katekolaminer – relativt konstant og uafhængigt af ydre påvirkninger. Bestemmelse af metanefriner i plasma er en nyere screeningsprocedure, der finder tiltagende anvendelse internationalt. Flere undersøgelser viser højere sensitivitet ved anvendelse af plasmametanefrinbestemmelse sammenlignet med urin-katekolaminbestemmelse. *Lenders et al* fandt således en sensitivitet

FIGUR 1

Binyrevenesampling. Sampling fra 46-årig mand med svært traktabel hypertension og tendens til hypokalæmi. Magnetisk resonans (MR)-scanning af binyrer: »Obs. venstresidig hyperplasi, obs. højresidigt adenom«. Tallene angiver samhørende værdier af plasmaaldosteron (pmol/l) og plasmakortisol (nmol/l); sidstnævnte indikerer kateterplacering. Der er ikke opnået kateterisering af højre binyrene, hvilket ofte er tilfældet, men da aldosteron:kortisol-ratioen i venstre binyrene er lav sammenlignet med ratioen supra-adrenalt, tyder undersøgelsen på højresidigt fokus. Efter laparoskopisk højresidig adrenalectomi blev patienten normotensiv og normokalæmisk uden medicinsk behandling.



Aldo = plasmaaldosteron (pmol/l); Korti = plasmakortisol (nmol/l)

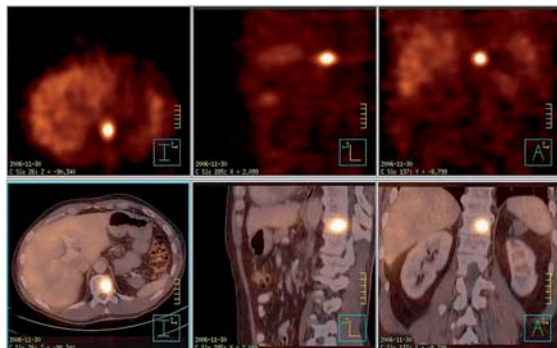
på 99% (plasmametanefriner) versus 86% (urinkatekolaminer) [6]. Stort set identiske resultater er netop rapporteret [7].

Er fæokromocytomdiagnosen biokemisk sandsynliggjort, fortsættes med billeddiagnostik (computertomografi (CT) eller MR) kombineret med funktionsundersøgelser (meta-iodobenzylguanidin (MIBG), evt. octreotidskintigrafi). Med anvendelse af nyere teknologi (enkeltfotonemissionstomografi (SPECT)-CT) kan CT- og skintigrafibilleder fusioneres, hvorved diagnostik af atypiske lokalisationer lettes. Et eksempel herpå fremgår af **Figur 2**. Grundet risiko for hypertensive kriser er effektiv alfablokade obligat forud for operation for fæokromocytom. Beta-blokade før iværksat alfablokade kan resultere i paradoks blodtryksstigning og er således kontraindiceret. Biopsi vil kun sjældent være indiceret ved uafklaret binyreforstørrelse og aldrig uden forudgående udelukkelse af fæokromocytom grundet risikoen for provokation af hypertensive kriser.

Andelen af patienter med genmutationer som

FIGUR 2

Enkeltfotonemissionstomografi-computertomografi ved dissemineret fækromocytom. En 49-årig mand der var opereret for et venstresidigt fækromocytom. Efter fem år opstod kliniske og biokemiske tegn på recidiv med opladning ved metaiodobenzylguanidin (MIBG)-skintigrafi, men intet sikkert fund ved computertomografi (CT). Øverst ses MIBG-skintigrafien og nederst enkeltfotonemissionstomografi-CT, der viser metastase svarende til columna (Th11). Efterfølgende ¹³¹I-MBG-behandling forløb ukompliceret. Patienten følges fortsat.



baggrund for fækromocytom er større end tidligere antaget, idet nye opgørelser viser, at op til 24% af de formodede sporadiske tilfælde har arvelig baggrund [8]. Identifikation af genetisk baggrund er vigtig, idet multiple lokalisationer og recidiv er hyppige blandt genetisk disponerede, men også fordi disse tumorer ofte er associerede med neoplasmer i andre organer. Flertallet af patienter – måske alle – med diagnosticeret fækromocytom bør derfor tilbydes genetisk screening, også mhp. identifikation af symptomløse slægtninge samt genetisk vejledning i forbindelse med graviditet.

Postoperativt bør patienterne følges årligt med biokemisk screening i minimum ti år og formentlig livslangt, i hvert tilfælde hvis det drejer sig om patienter med ekstra-adrenale eller familiære former [5]. Malignitet ses blandt 10-20% af patienterne med fækromocytomer. Udover sufficient alfablokade kan behandlingen af dissemineret fækromocytom omfatte radionukleotid-behandling med MIBG eller DOTA-d-Phe¹-Tyr³-octreotid (DOTATOC), såfremt tumorerne er octreotidpositive. Sidstnævnte behandling er netop introduceret i Danmark. Tyrosinkinase-hæmning er et ganske nyt og spændende behandlingsprincip [9]. Der foreligger endnu kun yderst begrænsede data vedrørende denne behandling til patienter med malignt fækromocytom.

CUSHINGS SYNDROM

Cushings syndrom er forårsaget af hypersekretion af kortisol, der fører til udvikling af karakteristiske symptomer, herunder hypertension [10, 11]. Hyper-

tension hos patienter med Cushings syndrom er ikke nødvendigvis et kardinalsymptom, endsize indfaldsvinklen til den kliniske mistanke. Den kliniske udfordring er primært at skelne mellem andre – og betydeligt hyppigere – tilstande, såsom det metaboliske syndrom, polycystisk ovariesyndrom og alkoholafhængighed. Et karakteristikum ved Cushings syndrom er proteinkatabolisme, der manifesterer sig som atrofi og svækkelse af muskulatur, samt tynd og skrøbelig hud. Som screeningstest for Cushings syndrom anvendes traditionelt døgurin-kortisoludskillelse eller *overnight*-dexametason-suppressionstest. Den normale døgnvariation i kortisol med meget lave niveauer først på natten mangler ved Cushings syndrom. Manglende døgnvariation anvendes diagnostisk ved måling af midnatsplasma-kortisol eller sengetidsspyt-kortisol; sidstnævnte synes endvidere at korrelere bedst med frit kortisol. Normalt udfald for midnatsplasma-kortisol eller sengetidsspyt-kortisol er mindre end 50 nmol/l, sensitivitet og specificitet angives til 90-95% [11]. De ovenfor nævnte screeningstest blev i en nyligt publiceret meta-analyse vurderet som værende ligeværdige, om end data for sengetids/midnats-kortisolbestemmelser er begrænsede [12].

Cushings syndrom opdeles traditionelt i adrenokortikotrop hormon (ACTH)-afhængige (ca. 85%, hypofysær eller (meget sjældent) ektopisk ACTH-produktion) og ACTH-uafhængige tilstande (ca. 15%, binyreadenomer eller karcinomer) [1]. Differentiering mellem ACTH-afhængige og -uafhængige tilstande samt endelig diagnostik og behandling er en specialistopgave. Ubehandlet er Cushings syndrom forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet. Endvidere er der, specielt hvad angår kortisolproducerende binyretumorer, en ikke ubetydelig malignitetsrisiko. Den definitive behandling af Cushings syndrom er derfor fortsat operativ (e.g. transsfenoidal adenomektomi eller adrenalectomi, oftest laparoskopisk). Efter operation følges patienterne i endokrinologisk regi, idet der vil være behov for postoperativ hydrokortisonsubstitution, der kan være langvarig, evt. livslang. De traditionelle behandlingstilbud til den andel af patienterne med hypofysær sygdom, som ikke kureres efter operation (cirka 40%), omfatter bilateral adrenalectomi og strålebehandling af hypofyselejet. Udviklingen af nye somatostatinanaloger (f.eks. pasireotide) [13] åbner mulighed for medicinsk behandling af denne gruppe. Yderligere data, specielt hvad angår effekt og bivirkninger, må imidlertid afventes.

KORRESPONDANCE: Hans Ibsen, Kardiologisk Afsnit, Holbæk Sygehus, DK-4300 Holbæk. E-mail: hib@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 26. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Douma S, Petidis K, Doumas M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008;371:1921-6.
2. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293-2300.
3. 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.
4. Christensen KL, Poulsen PL, Andersen U et al. Sekundær hypertension 2008 – En fælles klinisk vejledning. Dansk Hypertensioenselskab, Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Nefrologisk Selskab og Dansk Cardiologisk Selskab, 2008. http://www.dahs.dk/fileadmin/2008_en_faelles_klinisk_vejledningX22.pdf (1. marts 2009).
5. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75.
6. Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.
7. Hickman PE, Leong M, Chang J et al. Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of pheochromocytoma. *Pathology* 2009;41:173-7.
8. Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma: increasing importance for clinical decision making. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:94-103.
9. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5-9.
10. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605-17.
11. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3746-53.
12. Elamin MB, Murad MH, Mullan R et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1553-62.
13. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B et al. Treatment of pituitary dependent Cushing's disease with the multi-receptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): A multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;94:115-22.

Nyrearteriestenose – diagnostik og behandling

Professor Erling Bjerregaard Pedersen & overlæge Ulrik Bjørn Andersen

Nyrearteriestenose er en sjælden årsag til arteriel hypertension. Prævalensen er ukendt. Oftest skyldes sygdommen arteriosklerose i nyrearterierne, og progression kan resultere i kronisk nyresvigt. Excessiv reninproduktion spiller en rolle i patogenesen, men patofysiologien er kompleks og vil ikke blive omtalt nærmere. Formålet med denne artikel er at give en oversigt over screeningsmetoder og behandling ved nyrearteriestenose.

SCREENING FOR NYREARTERIESTENOSE

Udvælgelse af patienter til screening

Screening skal begrænses til patienter med høj risiko for at have sygdommen. Det er patienter med hypertension, der:

- debuterer før 30-års-alderen,
- er svære at behandle eller behandlingsresistente,
- pludseligt forværres,
- har uforklaret hypokaliæmi,
- får reduktion i nyrefunktion under behandling med angiotensinconverterende enzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin (AT) II-receptor-antagonister eller
- har recidiverende lungeødem (*flash pulmonary oedema*).

Patienter med arteriosklerose i de intraabdominale arterier, koronarkarrene samt underekstremiteternes arterier har øget risiko for nyrearteriestenose.

VALG AF SCREENINGSMETODE

De vigtigste screeningsmetoder er captoprilrenografi, Doppler-ultralyd (UL)-skanning, computertomografisk (CT)-angiografi og magnetisk resonans (MR)-angiografi (**Tabel 1**). De negative prædiktive værdier ligger højt ved alle undersøgelser, men for at opnå en acceptabel positiv prædiktiv værdi skal der foretages selektion af patienterne til screening efter ovennævnte kriterier. I Danmark anvendes overvejende renografi. De øvrige metoder vil formentlig finde tiltagende anvendelse på grund af øget tilgængelighed og avanceret teknik. Doppler-UL-skanning er den billigste undersøgelse og medfører minimalt ubehag og tidsforbrug



FAKTABOKS

Revaskulariserende behandling overvejes ved nyrearteriestenose under følgende kliniske omstændigheder:

1. Refraktær hypertension.
2. Fibromuskulær dysplasi.
3. Recidiverende lungeødem.
4. Bilateral nyrearteriestenose.
5. Aftagende nyrefunktion.
6. Nyrearteriestenose hos patienter med en nyre.

Prædiktive undersøgelser med henblik på evidens for behandlingseffekt bør foreligge før behandling:

1. Captoprilinducerede ændringer i renogrammet.
2. Lavt renalt modstandsindeks.

STATUSARTIKEL

Regionshospitalet
Holstebro,
Medicinsk Afdeling og
Medicinsk Forskning,
Glostrup Hospital,
Klinisk Fysiologisk/
Nuklearmedicinsk
Afdeling, og
Københavns Universitet,
Sundhedsvidenskabeligt
Fakultet