

Bijnierpathologie: wie, wanneer en hoe screenen ?

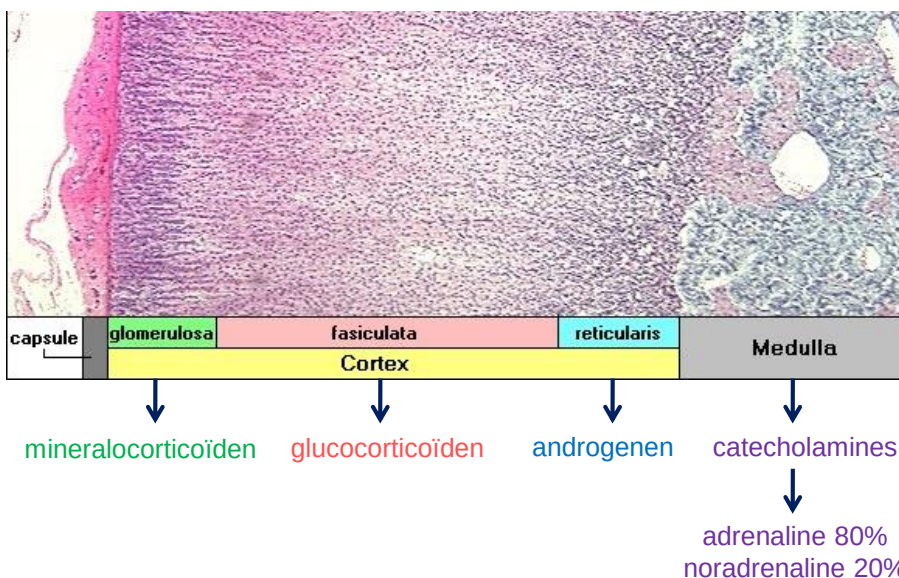


Christophe De Block

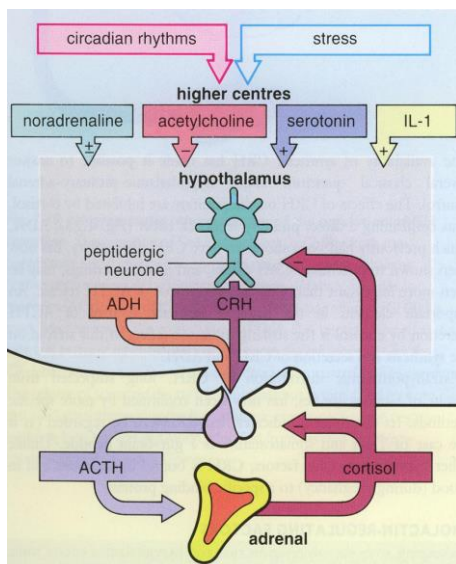
Domus Medica 2019



Histologie en hormonen van de bijnier

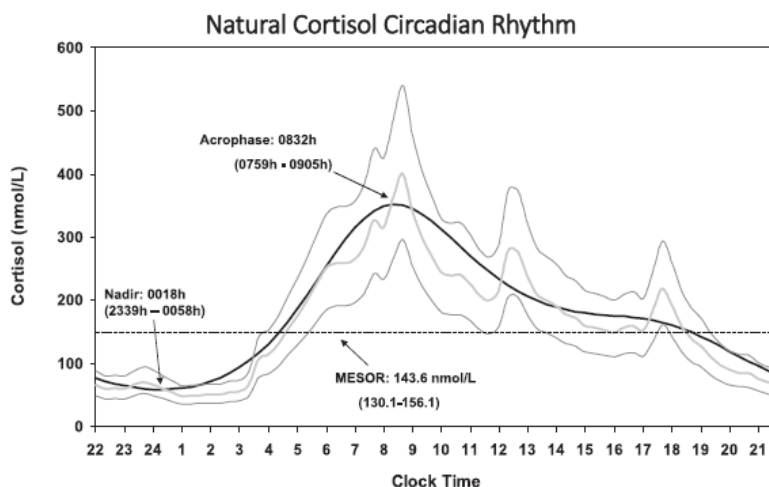


Hypothalamo-hypofysaire-bijnier as

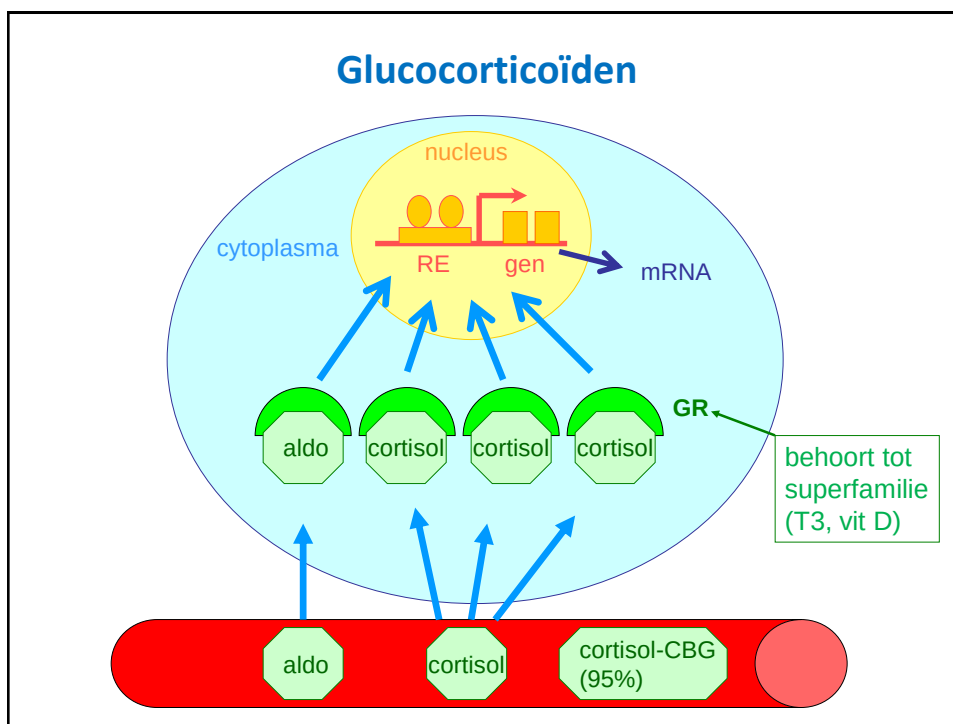


- CRH wordt gestimuleerd door
 - stress (fysieke activiteit, angst, pijn, koorts, bloeding, hypoglycemie)
 - depressie
 - oiv circadiane licht-donker cycli
- CRH stimuleert release van ACTH
- ACTH stimuleert release van
 - cortisol
- ACTH wordt gestimuleerd door
 - CRH
 - ADH

Cortisol dag-nacht ritme



Oksnes et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29: 3-15



Addison

Panel: First description of Addison's disease

"The leading and characteristic features of the morbid state to which I would direct attention, are, anaemia, general languor and debility, remarkable feebleness of the heart's action, and a peculiar change of colour of the skin, occurring in connexion with a diseased condition of the 'supra-renal capsules'". (Thomas Addison, 1855)¹

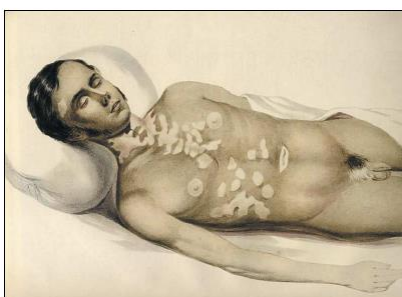


Figure 4: Patient with typical hyperpigmentation and vitiligo, as presented by Thomas Addison in his monograph¹

Løvås K, Husebye ES. *Lancet* 2005

Bijnierschorsinsufficiëntie

- Primaire bijnierinsufficiëntie (= ziekte van Addison)
 - uitval van volledige bijnierschors met daling van
 - cortisol
 - aldosteron
 - DHEA
 - secundaire stijging ACTH
- Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie
 - uitval van ACTH productie in hypofyse
 - enkel geen productie meer van cortisol

Epidemiologie bijnierschorsinsufficiëntie

- Primaire vorm (ziekte van Addison)
 - zeldzaam : 35-120 per 1 miljoen inwoners
 - evenveel mannen als vrouwen
- Secundaire vorm
 - geregeld bij gebruik van corticoïden
 - in het kader van verschillende vormen van hypofysaire pathologie

oorzaken van Addison

- Autoimmune etiologie (anti-bijnierantilichamen): 70-90%
- Secundaire oorzaak: suddenly stopping steroids
- Tuberculose (5-15%) 
- HIV en AIDS (tot 5%)
- Hemorrhagie 
- Metastasen in de bijnieren (van een long-, borst-, maag-, of coloncarcinoom, of melanoom, of een lymfoom)
- Medicatie: ketoconazole, metyrapone, rifampicine, aminogluthetimide, etomidaat
- Adrenalectomie bilateraal

Etiologie Primaire Bijnierschorsinsufficiëntie: Autoimmune polyglandulaire syndromen

Table 1. Features of the Autoimmune Polyendocrine Syndromes.*

Feature	Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I	Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type II
Prevalence	Rare	Common
Time of onset	Infancy	Infancy through adulthood
Gene and inheritance	AIRE (on chromosome 21, recessive)	Polygenic
HLA genotype	Diabetes (risk decreased with HLA-DQ6)	HLA-DQ2 and HLA-DQ8; HLA-DRB1*0404
Immunodeficiency	Asplenism, susceptibility to candidiasis	None
Association with diabetes	Yes (in 18%)	Yes (in 20%)
Common phenotype	Candidiasis, hypoparathyroidism, Addison's disease	Addison's disease, type 1A diabetes, chronic thyroiditis

Eisenbarth et al. N Engl J Med 2004

Etiologie Secundaire Bijnierinsufficiëntie

- plots stoppen corticoïden na langdurig gebruik

- vanaf 20 mg prednisolone meer dan 1 maand
- blijvende inhibitie van ACTH secretie gedurende weken tot maanden

- hypofyse-pathologie

- partieel of volledig uitvallen werking hypofyse
 - door tumor
 - door infarctering (vb: postpartum)
 - na heekunde, na trauma
 - infectieus, auto-immuun
- geïsoleerd uitval ACTH productie (zelden)

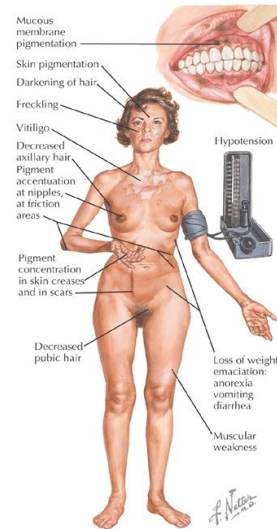
Wanneer denken aan Addison?
Wat zijn typische symptomen en
klinische kenmerken?

Symptomen (I)

- bij primaire én secundaire vorm

- door lage cortisol spiegels

- asthenie
- nausea, braken
- buikpijn, diarree
- gewichtsverlies
- prikkelbaarheid, psychiatrische symptomen
- onmogelijkheid “stress” aan te kunnen (infectie, trauma, ...) → plots deterioratie



Symptomen (II)

- enkel bij primaire vorm

- door hoge ACTH spiegels

- hyperpigmentatie (op mucosa, littekens)
- door MSH-like effect

- door aldosterone tekort

- hyponatriëmie – hyperkaliëmie
- hypotensie, zeldzaam shock

- door DHEAS tekort

- vermindering libido en minder kracht bij vrouwen

Addison: Kliniek

voor en na behandeling met hydrocortisone



hyperpigmentatie slijmvlies en huid



Diagnose (I)

- eraan denken bij kliniek met
 - onverklaarde "shock"
 - onverklaarde abdominale last
 - onverklaarde vermagering
 - hyperpigmentatie
- eraan denken bij laboratorium met
 - hyponatriëmie
 - hyperkaliëmie
 - hypoglycemie (vooral secundaire vorm)
 - discrete hypercalcemie

Diagnose (II)

- bij primaire én secundaire vorm

- cortisol in serum

- te lage waarde 's ochtends is zeer suggestief
 - normale waarde 's ochtends sluit diagnose niet uit
 - stimulatietest aangewezen: hypoglycemie (insuline tolerantietest) of ACTH (synacthen)
 - waarden in namiddag en 's avonds ook in normale omstandigheden laag

- vrije cortisol in 24 uur urine

- niet betrouwbaar

- ACTH in serum

- verhoogd bij primaire vorm
 - laag of normaal bij secundaire vorm

Adrenal Insufficiency

Table 2. Synopsis of the Dynamic Tests Available to Assess Adrenal Function

	Test		
	ITT	Conventional-Dose ACTH	Low-Dose ACTH
Stimulus	Insulin, 0.1-0.15 IU/kg intravenously	1-24 ACTH, 250 µg intravenously (or intramuscularly)	1-24 ACTH, 1 µg intravenously
Blood drawing time points	30, 45, 60, and 90 min	30 or 60 min	30 min
Measurements	Serum cortisol, blood glucose	Serum cortisol	Serum cortisol
Cutoff	Serum cortisol >18 µg/dL, if glucose decreased <40 mg/dL	Serum cortisol >18 µg/dL	Serum cortisol >18 µg/dL

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotropin hormone; CRH, corticotrophin-releasing hormone; ITT, insulin tolerance test. SI conversion: To convert glucose to mmol/L, multiply by 0.0555.

Salvatori R. JAMA 2005

Therapie (I)

- bij primaire én secundaire vorm

- hydrocortison

- akueel : 300 mg/dag intraveneus
- chronisch : 10 mg 's morgens
5-10 mg 's middags
5 mg 's avonds
 - titreren in functie van kliniek en ACTH
- 2 tot 3 x dagdosis bij koorts of fysieke stress
- intramusculair te geven bij braken
- 200-300 mg/dag intraveneus bij heelkunde
- richtlijnen geven (of kaartje) voor noodsituaties

Bijnierschorsinsufficiëntie

Table 2. Guidelines for Adrenal Supplementation Therapy*

Medical or Surgical Stress	Corticosteroid Dosage
Minor Inguinal hernia repair Colonoscopy Mild febrile illness Mild-moderate nausea/vomiting Gastroenteritis	25 mg of hydrocortisone or 5 mg of methylprednisolone intravenous on day of procedure only
Moderate Open cholecystectomy Hemicolectomy Significant febrile illness Pneumonia Severe gastroenteritis	50-75 mg of hydrocortisone or 10-15 mg of methylprednisolone intravenous on day of procedure Taper quickly over 1-2 days to usual dose
Severe Major cardiothoracic surgery Whipple procedure Liver resection Pancreatitis	100-150 mg of hydrocortisone or 20-30 mg of methylprednisolone intravenous on day of procedure Rapid taper to usual dose over next 1-2 days
Critically ill Sepsis-induced hypotension or shock	50-100 mg of hydrocortisone intravenous every 6-8 h or 0.18 mg/kg/h as a continuous infusion + 50 µg/d of fludrocortisone until shock resolved May take several days to a week or more Then gradually taper, following vital signs and serum sodium

*Data are based on extrapolation from the literature, expert opinion, and clinical experience.^{5,6,11,15,20-22} Patients receiving 5 mg/d or less of prednisone should receive their normal daily replacement, but do not require supplementation.¹³ Patients who receive greater than 5 mg/d of prednisone should receive the above therapy in addition to their maintenance therapy.

Therapie (II)

- enkel bij primaire vorm
 - aldosteron
 - 9-alfa-fluorocortison 0,05 tot 0,2 mg éénmaal daags
 - titreren in functie van kliniek, bloeddruk, renine
 - voldoende zout in de voeding
 - DHEA-sulfaat: controversieel
 - 25-50 mg éénmaal daags (magistraal)
 - enkel bij vrouwen met libidostoornissen of persisterende moeheid

Grossman et al. Eur J Endocrinol (2013) 169 R165–R175

Addison's disease & Treatment

Table 3. Findings in Patients with Primary Adrenal Insufficiency That Suggest Overtreatment or Undertreatment with a Glucocorticoid or Mineralocorticoid.

Treatment	Overtreatment	Undertreatment
Glucocorticoid (hydrocortisone)	Hypertension Round face Mood or personality changes Insomnia Weight gain	Fatigue Poor appetite Nausea Hyperpigmentation
Mineralocorticoid (fludrocortisone)	Hypertension Hypokalemia Weight gain Edema	Salt craving Dizziness Orthostatic hypotension Hyperkalemia Hyponatremia

N Engl J Med 2017;376:1159-67. Case 9-2017

behandeling



Grossman et al. Eur J Endocrinol (2013) 169 R165–R175

Adrenal Insufficiency

Table 3. Equivalency Table of Commonly Used Glucocorticoids*

	Glucocorticoids				
	Hydrocortisone	Cortisone Acetate	Prednisone	Prednisolone	Dexamethasone
Relative potency	1	0.8	4	5	25-50
Equivalent dose, mg	20	25	5	4	0.5
Biological half-life, h	8-12	8-12	18-36	18-36	36-54

*Adapted from Krasner.⁹

Salvatori R. JAMA 2005

Tijdschr. voor Geneeskunde, 74, nr. 18, 2018
doi: 10.2143/TVG.74.18.2002684

1255

Uit de pers gelicht

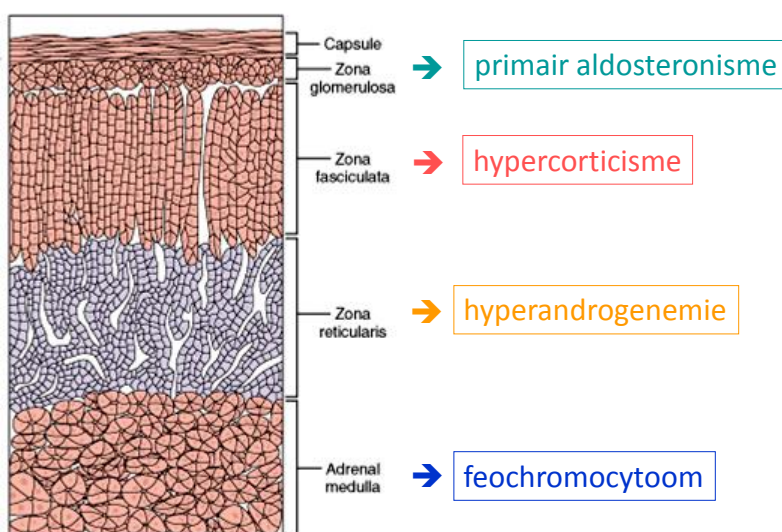
Bijnieruitputting, een onbestaande diagnose

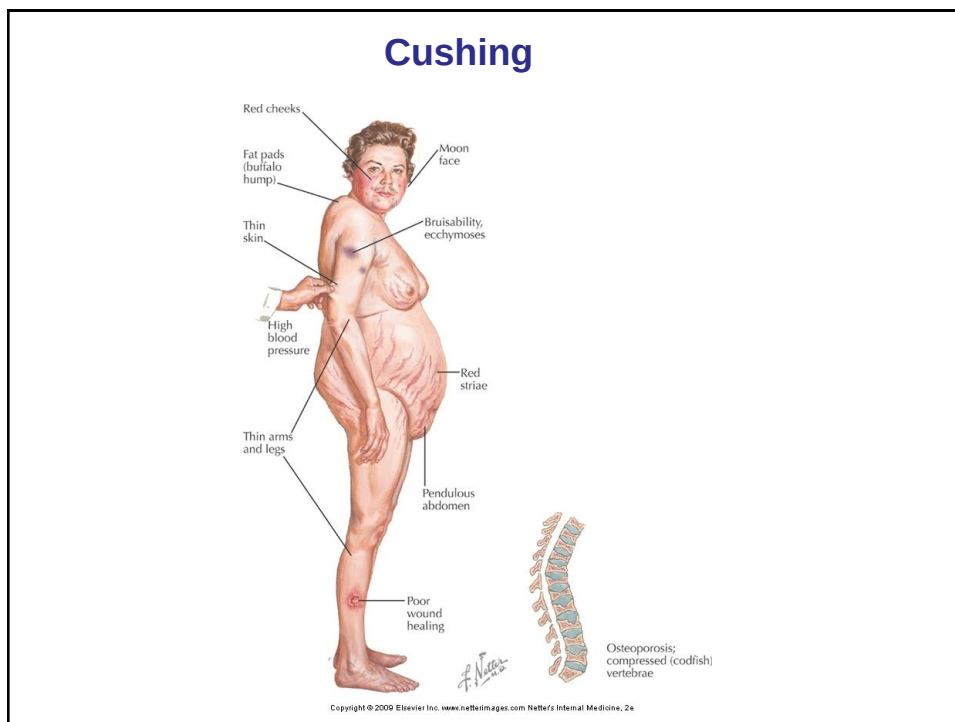
M. FINGULST^{1,2,6}, P. VANKRUNKELSVEN^{2,3}, G. T'SJOEN⁴, B. VELKENIERS⁵

Knack, 11 juli 2018: „Bijnieruitputting bestaat niet. Het is een geloof”

Als je lange tijd onder hevige stress staat, moeten je bijnieren zo hard werken dat ze uitgeput kunnen raken. Gevolg: je hebt geen energie meer. Honderden Belgen slikken – onterecht – cortisone omdat ze aan bijnieruitputting zouden lijden.

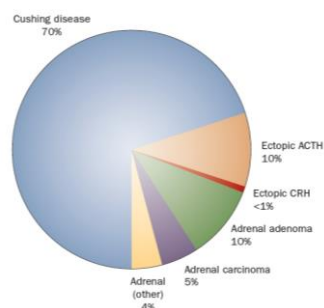
Pathofysiologie : Hyperfunctie





Etiologie: syndroom van Cushing

- ACTH-afhankelijk (80-85%) =
 - ziekte van Cushing (hypofyse) (65-70%)
 - microadenoom
 - ectopische ACTH productie (10-15%):
 - kleincellig longCA (3/4 vd gevallen)
 - neuroendocriene tumoren
 - ectopische CRH productie (< 1%):
bronchiaal carcinoïd
 - iatrogeen: exogene toediening van ACTH (< 1%)
- ACTH-onafhankelijk (10-15%)
- Pseudo-Cushing



Etiologie: syndroom van Cushing

- ACTH-onafhankelijk = syndroom van Cushing
 - bijnieradenoma (10%)
 - bijniercarcinooma (5-8%)
 - micronodulaire hyperplasie (1%)
 - macronodulaire hyperplasie (< 1%) : ectopische receptorexpressie:
 - LH-receptor
 - β -adrenerge receptor
 - GIP-receptor
 - AVP-receptor
- DD pseudo-Cushing's syndroom:
 - majeure depressie
 - alcoholisme
 - morbiede obesitas

Etiologie: syndroom van Cushing

- Exogene Cushing

Glucocorticoïd gebruik in kader van

 - reumatologische aandoeningen
 - immunosuppressiva
 - anti-inflammatoire doeleinden
 - dermatologische aandoeningen
 - inhalatiesteroïden

Overlapping conditions

Table 2 Overlapping conditions involving CS and other common syndromes that earmark patients as being at “high risk” of CS

High-risk populations for CS
Arterial hypertension
Adrenal incidentaloma
Vertebral osteoporosis and unusual fractures
Polycystic ovary syndrome
Type 2 diabetes
Hypokalemia
Kidney stones
Unusual infections
Venous thromboembolism

Ceccato F, Boscaro M. High Blood Press Cardiovasc Prev 2016

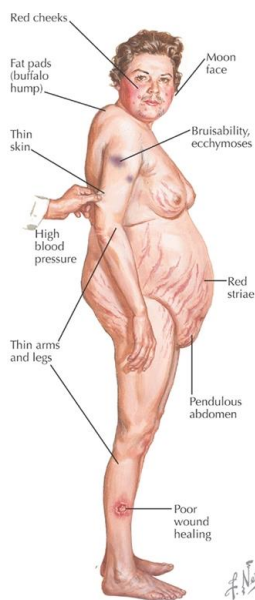
Waarom screenen ?

- Hogere mortaliteit door
 - metabole aandoeningen: DM, obesitas
 - cardiovasculaire ziekten: AHT, AMI, CVA, hypercoagulabiliteit
 - opportunistische infecties, sepsis

Incidentie Hypercorticisme

- | | | |
|---------------------------------------|--------|---------------|
| • iatrogeen / corticotherapie | meest | |
| • ziekte van Cushing | 70-80% | 5 / 1.000.000 |
| • ectopische Cushing | 10-15% | 1 / 1.000.000 |
| • bijnier adenoom / carcinoom | 10% | 1 / 1.000.000 |
| | | |
| • ziekte van Cushing en bijnier tumor | | V>M |
| • ectopische Cushing | | M>V |

Kliniek Hypercorticisme



Copyright © 2009 Elsevier Inc. www.netterimages.com Netter's Internal Medicine, 2e



Fig. 8.2 Typical clinical appearance of a patient with Cushing's syndrome.
Central obesity with proximal muscle wasting can be seen.



Fig. 8.3 Typical 'moon face' appearance of a patient with Cushing's syndrome.
A plethoric face with acne and hirsutism is characteristic, and there is evidence of temporal hair recession.



Fig. 8.4 The abdomen of a male patient with Cushing's syndrome.
The skin is stretched by underlying adipose tissue to such an extent that streaks of capillaries, or striae, can be seen.

Kliniek Hypercorticisme

diagnosestelling begint met vage klachten !

klachten

• gewichtstoename	90%
• moeheid / lethargie	70%
• libido verlies / menstruele stoornissen	50-70%
• spontane 'blauwe plekken' *	60-70%
• psychiatrische labiliteit	60%
• proximale spierzwakte *	>40%

* = specifiek

Kliniek Hypercorticisme

diagnosestelling begint met een klinisch vermoeden !

kliniek

• trunculaire obesitas *	95%
• pletorisch gelaat (moon face) *	90%
• acne / hirsutisme	50-80%
• hypertensie	75%
• brede paarse striae *	55%
• hyperpigmentatie / broze huid	50%

* = specifiek

kliniek

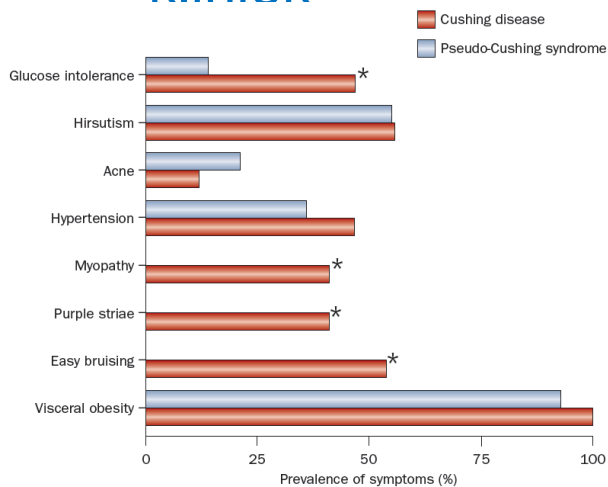


Figure 1 | Limitations of physical examination to identify mild Cushing syndrome. Prevalence of symptoms in patients with mild Cushing disease (red bars) and pseudo-Cushing (blue bars). The two groups had similar and moderate increases in 24 h urinary free cortisol as determined by Gatta and colleagues.¹¹ *Statistical significance at $P < 0.05$. Note that specific symptoms of Cushing syndrome are lacking in roughly half of patients with true Cushing syndrome.

Tabarin & Perez. Nat Rev Endocrinol 2011

Hoe screenen op Cushing?

Screening Hypercorticisme

at random cortisolemie ? NEEN

- niet-Cushing oorzaken van hypercortisolemie

fysische stress: operatie, trauma, chronische training
malnutritie

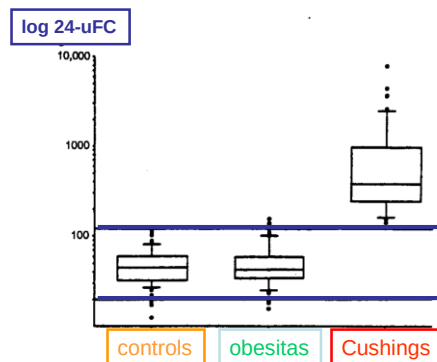
psychische stress: hospitalisatie
drugs / alcohol gebruik
chronische depressie, anorexia nervosa

metabool: verhoogd CBG (oestrogenen, hyperthyroïdie)
cortisol resistentie
ontregelde diabetes mellitus

➔ at random cortisolemie is een nutteloos onderzoek

Screening Hypercorticisme

24-uurs vrije cortisolurie integreert
serum vrije cortisol concentratie over
24 u = reflecteert de cortisol secretie



➔ 24-u vrije cortisolurie = de screening test
(sensitiviteit: 100% / specificiteit: 98%)

Screening Hypercorticism

1 mg 'overnight' dexamethasone suppressie test

- techniek

om 23 uur: 1 mg dexamethasone PO

basis: onderdrukt ACTH en cortisol ochtend secretie

om 8 uur: meting cortisol

- interpretatie cortisolemie

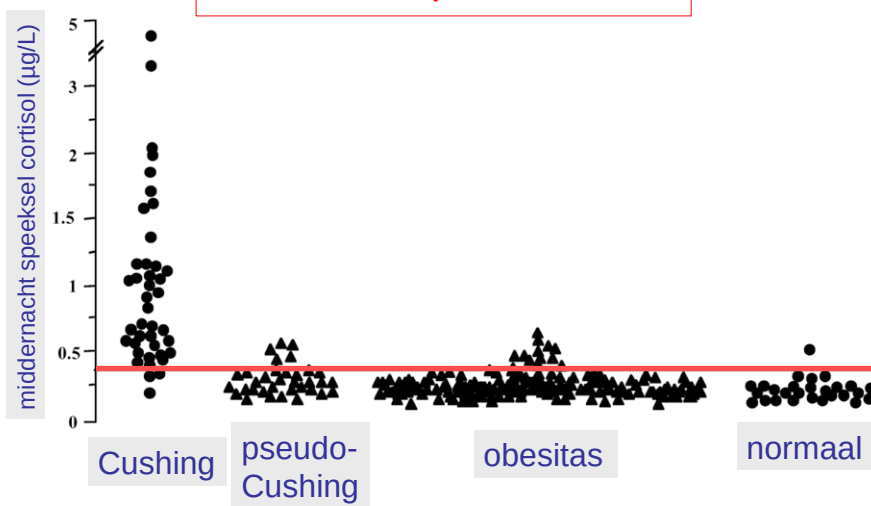
– geen Cushing: < 50 ng/ml in 80%, < 30 ng/ml in 95%,
< 18 ng/ml in 99.9%

– valkuil: obesitas, stress, alcoholisme, psychiatrie, CBG

→ 1 mg 'overnight' dexamethasone ondersteunt
'vrije cortisolurie' bij patiënten zonder valkuilen

Screening Hypercorticism

Middernacht Speeksel Cortisol



Midnight salivary cortisol

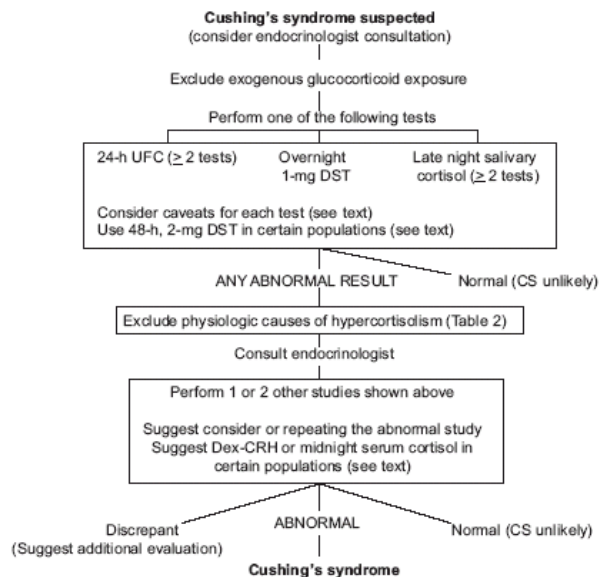
- 2-3 min in mond houden
- Bewaren in koelkast (+4 °C)
- 30 min voor of minimum 2 uur na maaltijd
- niet tanden poetsen voor test
- niet nuttig bij :
 - nachtwerkers
 - tandproblemen
 - inhalatiesteroïden

First line screening tests

Table 5 First-line tests by high-risk category (✓: suggested or recommended; ×: no evidence available, low-quality evidence or not recommended)

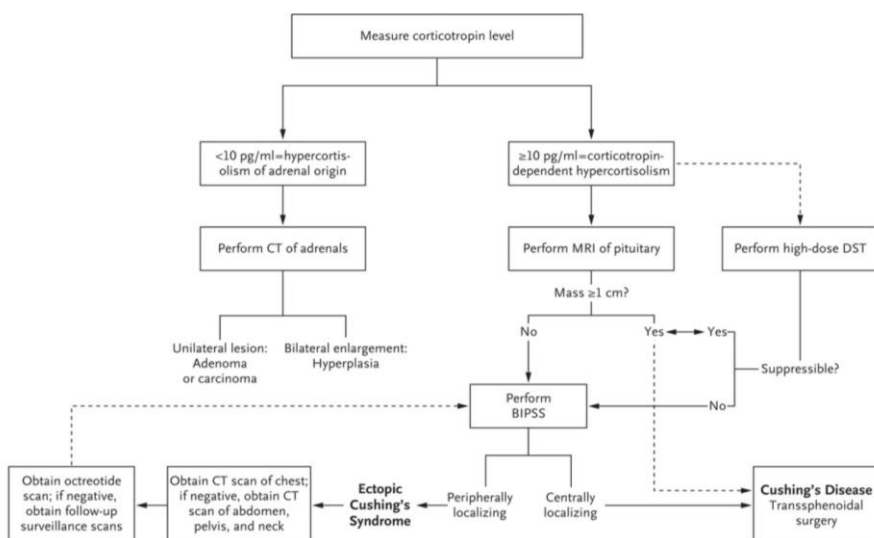
	DST	LNSC	UFC
Hypertension	✓	×	×
Diabetes mellitus	✓	×	×
Osteoporosis and/or bone fracture	✓	×	×
→ Pregnancy and estro-progestinic drugs	×	✓	✓
→ Anti-epileptic drugs	×	✓	✓
→ Renal failure (severe)	✓	✓	×
Cyclic CS	×	✓	×
Subclinical CS (adrenal incidentaloma)	✓	×	×
Children and adolescents	✓	✓	✓

Diagnostiek: Cushing



Nieman LK et al. JCEM 2008

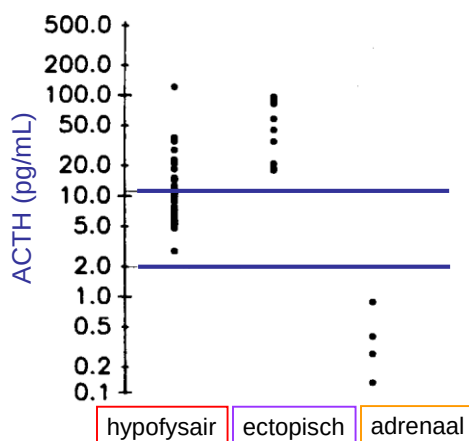
Algorithm for the Evaluation of Cushing's Syndrome.



Florez JC et al. N Engl J Med 2013;368:2126-2136.

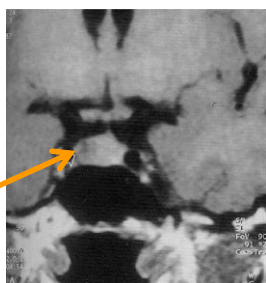
Differentiaal Diagnose Hypercorticisme

I. bepaling plasma ACTH is eerste stap in $\Delta\Delta$



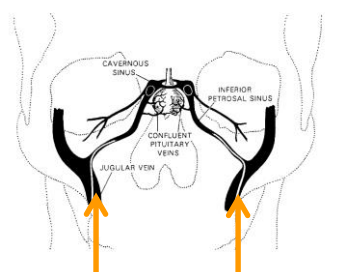
Differentiaal Diagnose Cushing met ACTH +

IV. magnetische resonantie



- indien <6 mm
incidentaloom ?
- indien >8-10 mm
Cushing adenoom (hypointens)

V. sampling sinus petrosus inferior



- oorsprong ACTH
gradient tov periferie >2-3
- localisatie li-re ACTH
beperkte accuraatheid

MR en SSPI noodzakelijke onderzoeken !

Behandeling Hypercorticisme

- ziekte van Cushing
 - transsfenoïdale adenomectomie 80% genezing (micro)
50% genezing (macro)
 - radiotherapie adjunctief
- bijnier adenoom
 - unilaterale adrenalectomie 100% genezing
 - maandenlange substitutie nodig
- bijnier carcinoom
 - unilaterale adrenalectomie slechte prognose

Behandeling ziekte van Cushing

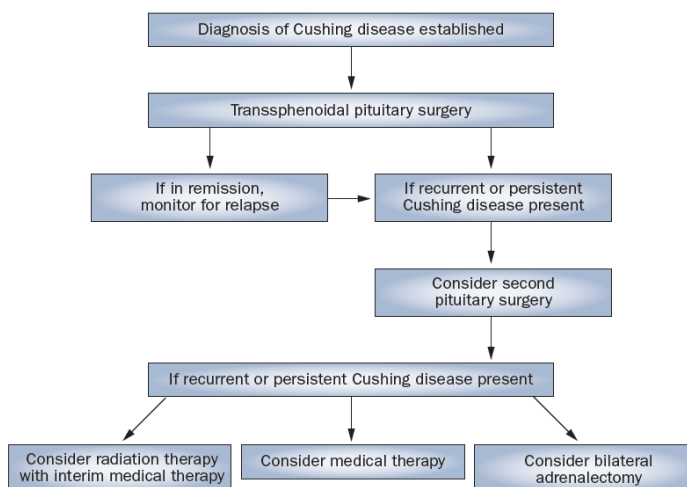


Figure 2 | Management of patients with Cushing disease.

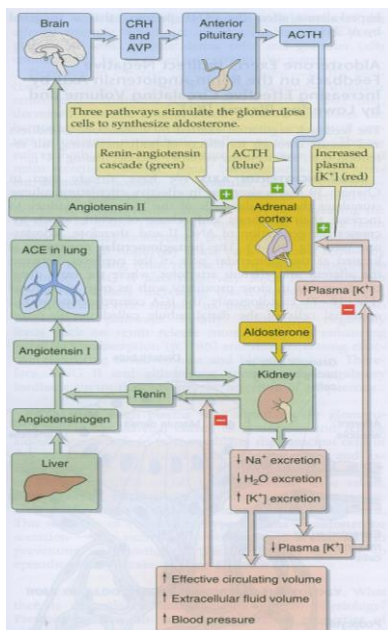
Tritos et al. Nat Rev Endocrinol 2011



Primair Aldosteronisme

- syndroom gekarakteriseerd door:
 - hypertensie
 - hypokaliëmie
 - onderdrukt plasma renine activiteit (PRA)
 - verhoogde aldosteron excretie
- prevalentie: 0.05-10% van alle hypertensies
- frekwentste secundaire oorzaak hypertensie
- meestal 3-6^{de} decade

Controle en werking van aldosteron



- Aldosteron ↑ oiv
 - angiotensine II
 - hyperkaliëmie: 0.1-0.2 meq/L
 - hypotensie
 - hyponatriëmie: 4-5 meq/L
 - ACTH
- Aldosteron:
 - ↓ natriuresis
 - ↓ H₂O excretie
 - ↑ K⁺ excretie

↓

 - ↑ ECV
 - ↑ BP

Kliniek Primair Aldosteronisme

weinig specifieke symptomen !
 geen specifieke tekens !

- **AHT**: matig tot ernstig, therapie resistent
- **hypokaliëmie (in 9-55%)**
 - spierzwakte en krampen
 - hoofdpijn
 - palpities
 - polyurie, nycturie tgv hypokaliëmie-geïnduceerd defect in het concentrerend vermogen vd nier
 - polydipsie
- milde metabole alkalose
- relatieve hypernatriëmie



Young WF. Clin Endocrinol 2007;66:607-618.

Wanneer screenen naar hyperaldosteronisme ?

Screening naar hyperaldosteronisme:

- Bij matige/milde art hypertensie en hypokaliëmie (spontaan of diureticum-geïnduceerd)
- Bij therapieresistente AHT (gedefinieerd als BP > 140/90 mmHg ondanks 3 of meer antihypertensiva)
- Bij AHT en nodule in de bijnier die toevallig ontdekt werd
- Bij AHT op jonge leeftijd (< 20 jaar)

hyperaldosteronism

Waarom screenen?

– prim aldosteronisme : hoger cardiovasculair risico

(Milliez et al. JACC 2005, Catena et al. Arch Intern Med 2008):

- grotere LV massa (Stowasser et al. JCEM 2005, Tanabe et al. Hypertens Res 1997)
- verminderde diastolische functie (Stowasser et al. JCEM 2005)
- toegenomen arteriële stijfheid (Strauch et al. Am J Hypertens 2006)
- hogere albuminurie (Rossi et al. Hypertension 2006)
- partieel reversiebele nierinsufficiëntie (Sechi et al. JAMA 2006)

Milliez et al. JACC 2005

hyperaldosteronism

Waarom screenen?

– Ptn met prim aldosteronisme : hoger cardiovasculair risico

(Milliez et al. JACC 2005, Catena et al. Arch Intern Med 2008):

- hogere frequentie van CVA, VKF en AMI (Milliez et al. JACC 2005)

Table 3. Rate of Cardiovascular Events and Cardiac Structure in Primary Aldosteronism Patients and Controls

	Primary Aldosteronism (n = 124)	Essential Hypertension (n = 465)	Odds Ratio (95% CI)	p Value
Stroke (%)	12.9	3.4	4.2 (2.0–8.6)	<0.001
Myocardial infarction (%)	4.0	0.6	6.5 (1.5–27.4)	<0.005*
Atrial fibrillation (%)	7.3	0.6	12.1 (3.2–45.2)	<0.0001*
Echocardiographic LVH (%)	34	24	1.6 (1.1–2.5)	<0.01
Electrocardiographic LVH (%)	32	14	2.9 (1.8–4.6)	<0.001

Milliez et al. JACC 2005

Etiologie van hyperaldosteronism

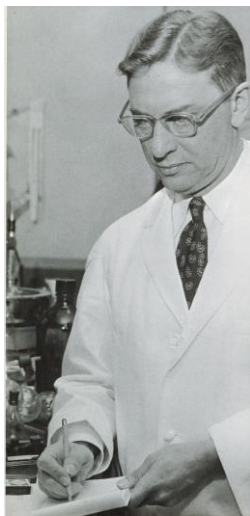


Fig. 4 Dr. Jerome Conn shown in his laboratory during the crucial year of 1951-52, the year in which he described the syndrome that bears his name.

J.W. Conn (1907-1994)

Table 1. Subtypes of primary aldosteronism

Aldosterone-producing adenoma (APA) – 35% of cases
Bilateral idiopathic hyperplasia (IHA) – 60% of cases
Primary (unilateral) adrenal hyperplasia – 2% of cases
Pure aldosterone-producing adrenocortical carcinoma – < 1% of cases
Familial hyperaldosteronism (FH)
Glucocorticoid-remediable aldosteronism (FH type I) – < 1% of cases
FH type II (APA or IHA) – ?% of cases
Ectopic aldosterone-producing adenoma or carcinoma – < 0.1% of cases

Young W. Clin Endocrinol 2007

Primair Aldosteronisme: screeningstesten

Aldosterone / renine ratio

- Aldo/PRA ratio is functie van de onderste detectielimiet PRA
- Interpretatie: (ng/dl per ng/ml u)

– < 20	normaal
– 20-30	doet denken aan PHA
– > 30 & PA > 15 ng/dl	90 % sensitief en 91 % specifiek voor aldosteronoma
– > 50	diagnostisch

Wat doen vooraleer te screenen ?

Bevestiging Primair Aldosteronisme

- beïnvloeding door anti-hypertensiva uitsluiten:
 - α_1 -adrenergische receptor blokkers best aanvaardbaar
 - calcium-channel blokkers aanvaardbaar
 - spironolactone onaanvaardbaar (6 weken stoppen !)
 - angiotensin-converting enzyme inhibitors verhogen PRA
 - betablokkers onderdrukken renale reninesecretie

hyperaldosteronisme: beïnvloedende factoren

Welke antihypertensiva kunnen gebruikt worden:

TABLE 2. Medications that have minimal effects on plasma aldosterone levels and can be used to control hypertension during case finding and confirmatory testing for PA

Drug	Class	Usual dose	Comments
Verapamil slow-release	Non-dihydropyridine calcium channel antagonist	90–120 mg twice daily	Use singly or in combination with the other agents listed in this table.
Hydralazine	Vasodilator	10–12.5 mg twice daily, increasing as required	Commence verapamil slow release first to prevent reflex tachycardia. Commencement at low doses reduces risk of side effects (including headaches, flushing, and palpitations).
Prazosin hydrochloride	α -Adrenergic blocker	0.5–1 mg two to three times daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension
Doxazosin mesylate	α -Adrenergic blocker	1–2 mg once daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension
Terazosin hydrochloride	α -Adrenergic blocker	1–2 mg once daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension

Primair Aldosteronisme: confirmatietesten

IV zoutbelastingstest:

- over 4 uur wordt aan de patiënt 2 liter 0.9 % NaCl intraveneus toegediend
- interpretatie:
 - Negatief indien PA < 5 ng/dl (139 pmol/L) op einde infuus
 - Positief indien PA > 10 ng/dl (277 pmol/L) op einde infuus
 - PA tussen 5 en 10: mogelijks bij idiopathische bilaterale hyperplasie (IHA), te bevestigen

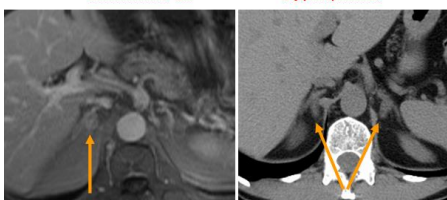
Primair aldosteronisme: subtype & localisatie

- CT bijniere (heeft hoogste spatiële resolutie)
- of MRI bijniere

meestal

- APA < 2 cm
- carcinoma > 4 cm

Adenoom vs bilaterale hyperplasie



Young WF. Clin Endocrinol 2007;66:607-618

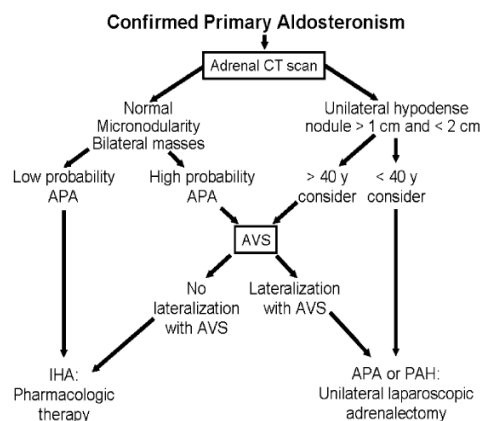
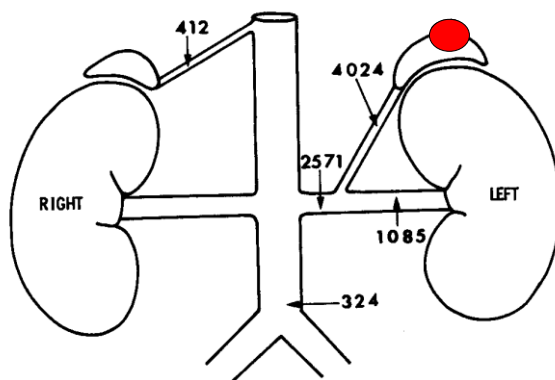


Fig. 2 Subtype evaluation of primary aldosteronism. See text for details. APA, aldosterone-producing adenoma; AVS, adrenal venous sampling; CT, computed tomography; IHA, idiopathic hyperaldosteronism; PAH, primary adrenal hyperplasia. (Modified from Young & Hogan.⁶⁴)

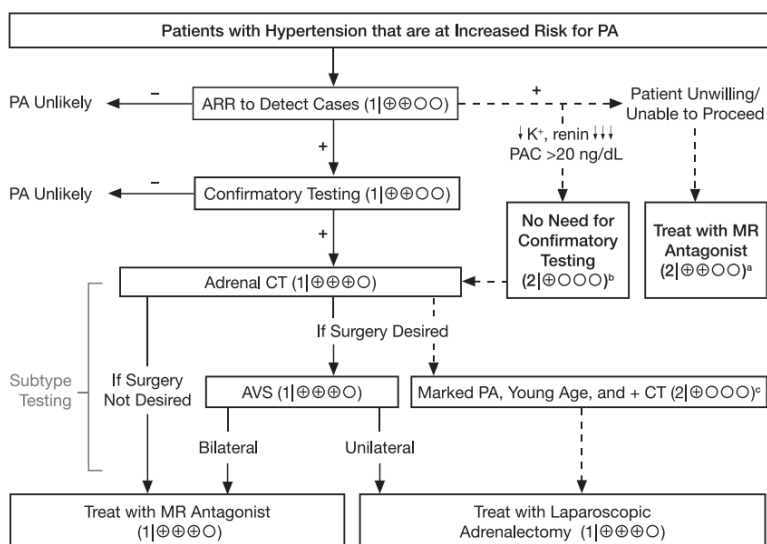
Diagnose Subtypes Aldosteronisme : Sampling



2^{de} stap: sampling

- diagnose van aldosteroom indien aldosteron/cortisol ratio L / R ≥ 4
- diagnose van IHA (of GRA) indien aldosteron/cortisol ratio L / R < 3

Diagnostic approach: primary hyperaldosteronism



Funder et al. Endocr Soc Guidelines 2016; J Clin Endocrinol Metab 2016, 101(5):1889–1916

Primair hyperaldosteronisme:

- **Behandeling APA: unilaterale adrenalectomie**

- normalisatie van kaliëmie bij 100%
- normalisatie vd BP in 35-60% vd ptn (*Young WF. Clin Endocrinol 2007*)
- verbetering vd BP (minder nood aan antiHT) bij ~100%
- Weinig tot geen evidentie voor verbetering in quality of life of mortaliteit

Funder et al. JCEM 2008;93:3266-3281.

Primair hyperaldosteronisme:

- Behandeling bilaterale bijnieraardiging:
 - spironolactone:
 - Mineralocorticoïd receptor blokker
 - 25-400 mg/d
 - bij IHA:
 - observationele studies: BP syst daalt met gemiddeld 25% en diast met 22% na 1-96 maanden R/ met 50-400 mg
 - aantal antiHT kan van 2.3 naar 1.8 teruggebracht worden
 - neveneffecten:
 - erectiele dysfunctie
 - gynecomastie (7% bij 50 mg en 52% bij 150 mg/d)
 - onregelm menses
 - amiloride associëren om hoge dosis van spironolactone te vermijden

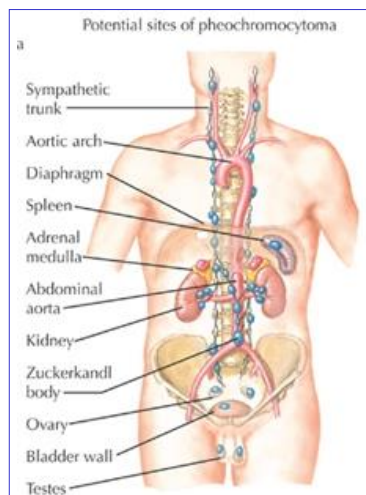
Funder et al. JCEM 2008;93:3266-3281.

Feochromocytoom

- **definitie:** catecholamine-secreterend tumor afkomstig van chromaffine cellen
- **zeldzame tumor:** incidentie: 5 / 1.000.000 / jaar
→ zeldzame oorzaak van hypertensie (<0.1%)
- soms maligne (10%), steeds gevaarlijk, en soms dodelijk
- 50% feochromocytoma bij autopsie gevonden
- M=F; meestal 4-5^{de} decade; indien familiaal 3-4^{de} decade

Localisatie van feochromocytoom

- 90 % in bijnier (10% bilateraal)
- 9 % in abdomen (paraganglioma)
- 1 % elders (paraganglioma)
 - carotis lichaam (glomus tumor)
 - aorta chemoreceptoren
 - sympatische ganglia
 - orgaan van Zuckerkandl



Feochromocytoom: kliniek

5 p's

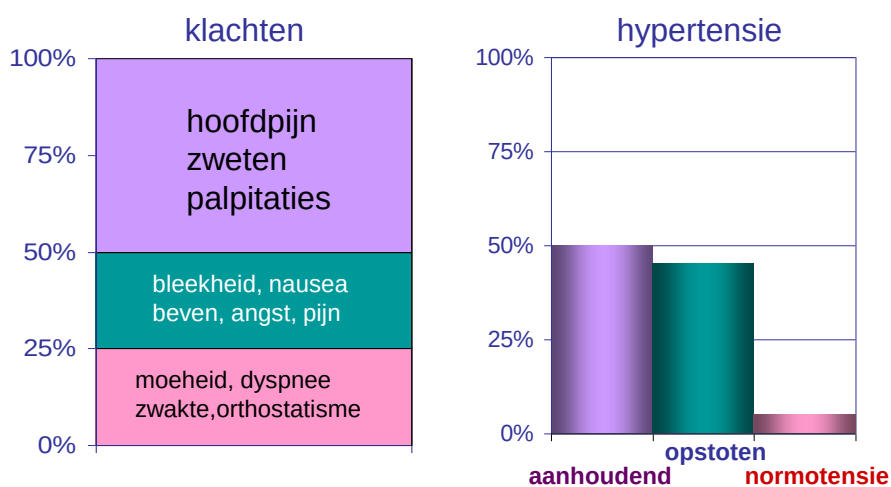
		Frequency
Headache	hoofdpijn	60–90%
Palpitations		50–70%
Sweating	perspiratio	55–75%
Pallor		40–45%
Nausea		20–40%
Flushing		10–20%
Weight loss		20–40%
Tiredness		25–40%
Psychological symptoms (anxiety, panic)		20–40%
Sustained hypertension		50–60%
Paroxysmal hypertension		30%
Orthostatic hypotension		10–50%
Hyperglycaemia		40%

Table adapted from references 17, 20, and 21. *Frequency in patients tested because of signs and symptoms.

Table 1: Frequency of signs and symptoms (%) of phaeochromocytoma*

Lenders JWM, et al. Lancet 2005

Kliniek Feochromocytoom



Kliniek Feochromocytoom

- **uitlokkende factoren:** spontaan, stress, inspanning, operatie, medicatie (metoclopramide), ...
- aanval duurt 10-60 min, af en toe tot dagelijks
- **complicaties:**
 - hyperglycemie
 - myocard infarct, cardiomyopathie, cerebrale hemorrhagie
- soms ectopische secretie: ACTH, ...

Diagnose Feochromocytoom : Urine

- screening en diagnose
 - collecteren in aangezuurde container
 - amine-vrij dieet niet nodig
 - creatininurie meten
- in theorie medicatie vrij,
 - maar beperkt effect door diuretica, ACE-I, calcium-channel blokkers, α - en β -blokkers
- **24-uurs collectie:** vrije catecholamines (adrenaline, noradrenaline) + metabolieten (metanefrine, normetanefrine, VMA) + creatinine
- **3-uurs collectie:** tijdens hypertensieve crisis, vergelijken met basale collectie (+ indien x3)

Diagnose Feochromocytoom : Plasma

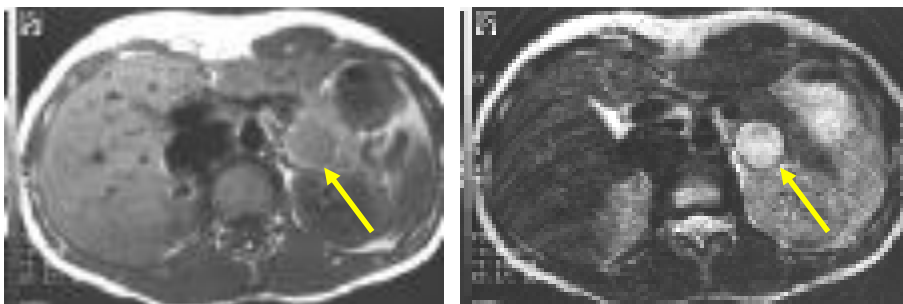
- diagnostisch: catecholamines (adrenaline, noradrenaline)
- nuchter, liggend, geen koffie/cola voorheen
- naald reeds 20 min veneus geplaatst, op heparine, ijsgekoeld, binnen het uur invriezen
- zeer nuttige bepaling, maar opgelet voor dosage buiten hypertensieve crisis

Localisatie Feochromocytoom : CT



sensitiviteit 85-95% - specificiteit 70%

Localisatie Feochromocytoom : MRI

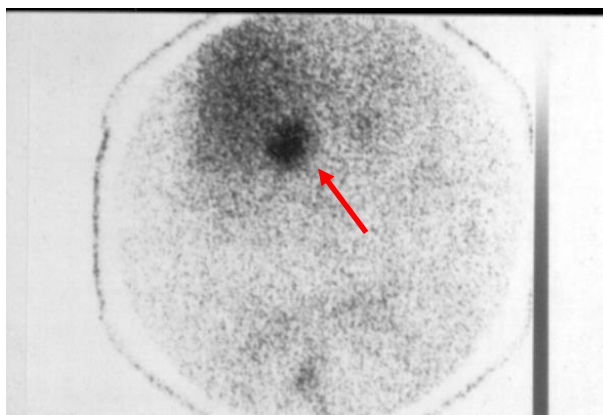


T1-gewogen

T2-gewogen

sensitiviteit 85-100% - specificiteit 70%

Localisatie Feochromocytoom : MIBG ^{131}I -metaiodobenzylguanidine scintigrafie



sensitiviteit 80-85% - specificiteit 100%

Behandeling Feochromocytoom

- **Chirurgie**
- pre-operatieve voorbereiding: zeer belangrijk
 - fenoxymetazoline (Dibenzylamine) , zoutsupplementen en IV NaCl
 - evtl toevoegen Ca-ant (nifedipine of amlodipine)
 - pas na 3-4d: evtl betablokker
- vereist samenwerking van internist-anesthesist-chirurg
- **Trandate (labetalol):**
 - 20 mg bolus over 1-5 min, te herhalen tot effect
 - nadien onderhoudsdosis 10 – 100 mg/u