

Reninom – en ovanlig men botbar orsak till sekundär hypertoni

Hypertoni är ett mycket vanligt tillstånd och utgör en stark oberoende riskfaktor för stroke, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, perifer artärsjukdom och kardiovaskulär död [1, 2]. Sekundär hypertoni bedöms ligga bakom 10–15 procent av all hypertoni och kan misstänkas när blodtrycket är mycket högt vid debut, när personen är ung eller när målblodtryck inte uppnås trots tre eller fler läkemedel [3]. Vi vill med följande två fallbeskrivningar, vilka diagnostiserats under en tioårsperiod, uppmärksamma läsarna på att reninom (reninproducerande tumör) är en sällsynt orsak till sekundär hypertoni som ofta är associerad med hypokalemi. Det finns drygt 100 kända/beskrivna fall i världslitteraturen [4], men trots att det är ett sällsynt tillstånd är det viktigt att känna till det, då det är helt botbart om behandlande läkare är medveten om diagnosen och genomför en adekvat utredning där mätning av aldosteron/reninkvot ingår i primär utredning, se Faktaruta 1.

Fallbeskrivning 1

En 25-årig kvinna remitterades till medicinmottagningen vid Sahlgrenska universitetssjukhuset på grund av förhöjt blodtryck. Hon var gravid i vecka 7 och hade tidigare genomgått två planerade aborter, men fränsett detta noterades inga tidigare sjukhusbesök. Hon var född i Kurdistan och kom till Sverige vid 8 års ålder, hade ingen hereditet för hjärt-kärlsjukdom eller njursjukdom och var tidigare rökare. Patienten beskrev att hon hade ett stressigt arbete i ett gatukök.

HUVUDBUDSKAP

- Reninom (juxtaglomerulär reninproducerande tumör) är en sällsynt orsak till sekundär hypertoni och är ofta associerad med hypokalemi.
- Reninom diagnostiseras framför allt hos ungdomar/unga vuxna av kvinnligt kön. Behandling med RAAS-blockad kan normalisera blodtryck och kaliumvärde. Därmed kan diagnosen maskeras/fördröjas. Särskilt hos unga kvinnor är det viktigt att tidigt upptäcka ett reninom eftersom det är olämpligt med RAAS-blockad under graviditet.
- Reninom botas med operation. I tidigare fallrapporter behövdes radikal nefrektomi i 45 procent av operationsfallen. I en senare fallrapport gällande 9 patienter opererades reninomet i samtliga fall framgångsrikt bort med laparoskopisk partiell nefrektomi.

Torbjörn Almgren, med dr, överläkare, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; sektionen för akut och kardiovaskulär medicin, VO akutmedicin och geriatrik, Sahlgrenska universitetssjukhuset
 ● torbjorn.almgren@vgregion.se

Narmin Bigdeli, med dr, institutionen för biomedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Augustinas Sakinis, med dr, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; verksamhet radiologi, buk-kärlintervention, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Magnus Fovaeus, docent, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; VO urologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Thord Rosén, docent

Karin Manhem, prof em

Hans Herlitz, prof em i njurmedicin; de tre sistnämnda institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

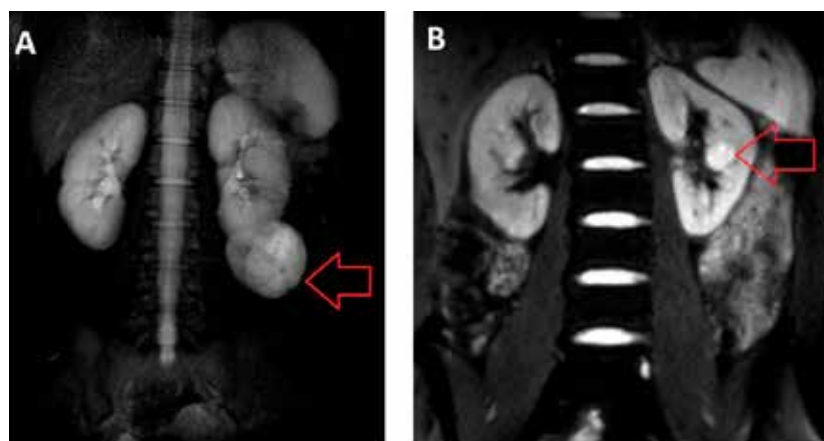
När hon på grund av förhöjt blodtryck remitterades till medicinmottagningen vid Sahlgrenska universitetssjukhuset var hon gravid för tredje gången; nu i graviditetsvecka 7. Hon mätte subjektivt bra utan huvudvärk, flush, ögonsymtom eller palpitationer. Hjärtat auskulturerades utan anmärkning med frekvens 70 slag/min. Blodtrycket var 156/110 mm Hg efter 5 min vila. Inga blåsljud över njurartärer noterades. EKG visade sinusrytm utan abnormitet. Laboratoriemässigt noterades hypokalemi (3,0 mmol/l), normala tyreoidavärden och normalt kreatinin. Antihypertensiv behandling med kalciumantagonist (isradipin) påbörjades. Patienten hade redan vid det första besöket på medicinkliniken bestämt sig för en planerad abort, vilken utfördes i vecka 10. Vid den utvidgade provtagningen framkom abnormt höga reninvärden (846 mIE/l; referensvärde 2,8–40 mIE/l) och aldosteronvärden (2370 pmol/l, referensvärde <655 pmol/l) i blod. Ultraljudsundersökning av hjärtat (UKG) visade inga tecken på aortakoarktation utan endast bild som vid vänsterkammerhypertrofi. Renal angiografi kunde inte visa tecken på njurartärstenos. Uppföljande MR av njurar avslöjade en tumör vid vänster njures nedre pol (6 × 6 × 5 cm) (Figur 1). Några månader senare, under hösten 2010, genomfördes nefrektomi av vänster njure. Detta resulterade i normotension utan antihypertensiv medicinering (110/70 mm Hg). Patientens hypokalemi och de förhöjda renin- och aldosteronvärdena i blod normaliserades [5].

Fallbeskrivning 2

En 22-årig icke-rökande frisk kvinna insjuknade i mars 2018 med plötslig intervallsmärta i buken samt kräkningar och diarré. Hon sökte hjälp ett dygn senare på Sahlgrenska universitetssjukhusets akutmottagning. Hennes blodtryck var då 145/76 mm Hg och P-kalium var lågt (3,0 mmol/l). Efter observation

»... trots att det är ett sällsynt tillstånd är det viktigt att känna till det, då det är helt botbart om behandlande läkare är medveten om diagnosen och genomför en adekvat utredning ...«

mådde hon bättre, och hon gick hem utan specifik behandling eller uppföljning. Ett och ett halvt år senare remitterades hon akut till Sahlgrenska universitetssjukhuset på grund av högt blodtryck. Vid ankomsten beskrev hon återkommande huvudvärk sedan 2–3 månader tillbaka. Blodtrycket var 214/127 mm Hg och P-kalium var lågt (2,6 mmol/l). Hon skrevs ut med amlodipin 10 mg dagligen. Vid återbesök 10 dagar senare var blodtrycket 185/125 mm Hg. Anlända blodprov visade att P-renin var mycket högt, 357 mIE/l (2,8–40 mIE/l), liksom P-aldosteron som var 1380 pmol/l (<655 pmol/l). Hon fick påbörja behandling med losartan 50 mg dagligen. Två dagar senare hade blodtrycket sjunkit till 149/84 mm Hg. En vecka senare halverades do-



Figur 1. (A) MR-bild vid fall 1 som visar reninom vid vänster njures nedre pol. (B) MR-bild vid fall 2 som visar ett reninom beläget centralt i mellersta delen av vänster njure.

sen av amlodipin till 5 mg dagligen på grund av besvärande bensvullnad, och dosen av losartan dubblades till 100 mg dagligen. Trots det kvarstod hypokalemin, och tablett kaliumklorid 750 mg dagligen adderades. Därefter visade blodprov på normalt P-kalium, och under pågående covidpandemi uppmätte patienten vid mätningar hemma med överarmsmanschett blodtrycksvärden kring 130/80 mm Hg. Njur Doppler under januari 2020 visade inga tecken på njurartärstenos. Vid UKG i mars 2020 fann man en lätt dilaterad vänsterkammare med normal väggtjocklek och ejektionsfraktion 55–65 procent.

Man såg inga indirekta tecken på aortakoarktation. MR njurar och urinvägar utförd i juni 2020 visade en relativt välvgränsad, rund förändring 2 x 2 x 2 cm belägen helt centralt och endofytiskt i mellersta delen av vänster njure (Figur 2). Inga tecken på stenosering av njurartärer noterades. Vid njurvaskateterisering i september 2020 var P-renin 594 mIE/l i blodprov från vänster njures huvudven och 165 mIE/l i blodprov från höger njures huvudven (kvot 3,6). Blodprov från övriga lokaler (kranial gren av vänster njures huvudven, vena cava inferior och perifer ven) visade P-reninvärden på 156–164 mIE/l. Patienten opererades oktober 2020 med robotassisterad njursparande resection av tumören i vänster njure. Pre-/peroperativt sattes amlodipin, losartan och kaliumklorid ut. Patologisk-anatomisk diagnos bekräftade ett benignit reninom. Analys av homogeniserad tumörvävnad visade på en omätbar hög koncentration av aktivt renin på >25 500 mIE/l. Vi har även isolerat och expanderat tumörvävnaden och mätt reninproduktionen kontinuerligt under 2 veckors odlingsperiod. Den aktiva reninutsöndringen i cellodlingsmediet mättes med kemiluminescens-immunanlys och var hög under hela primärkulturen (6 000–21 000) mIE/l.

Vid läkarbesök ett drygt halvår efter operationen var blodtrycket 129/75 mm Hg. Blodprov var normala med P-kalium 3,6 mmol/l, P-kreatinin 67 mikromol/l, P-renin 25 mIE/l och P-aldosteron 460 pmol/l. Vid läkarbesök ett drygt år efter operationen var blodtrycket 131/74 mm Hg. P-kalium var lågt (3,3 mmol/l) men P-renin var normalt (17 mIE/l). Patienten hade ätit rikligt med lakrits drygt två veckor dessförinnan i samband med Halloween, då hon trodde att det numera

FAKTA 1.

Genes till sekundär hypertoni med hypokalemi

Primär hyperaldosteronism: Vanlig men underdiagnostiserad orsak till hypertoni, som orsakas av överproduktion av aldosteron från ena (aldosteronproducerade binjureadenom, 30–35 procent) eller båda binjurarna (idiopatisk bilateral hyperplasi, 60–65 procent). Typiskt är hög aldosteron/reninkvot och att cirka hälften av patienterna har hypokalemi.

Njurartärstenos med sekundär hyperaldosteronism: Renovaskulär hypertoni orsakad av ateroskleros (90 procent) eller fibromuskulär hyperplasi (10 procent) och kännetecknad av hög plasmareninivå och normal aldosteron/reninkvot.

Cushings syndrom: Höga kortisolnivåer har mineral-kortikoid effekt och ger vanligen hypertoni och hypokalemi, men normala-låga aldosteron- och reninvärden, utöver den typiska kliniska bilden.

Lakritsintag: Lakrits ger en kompetitiv hämning av enzymet 11-beta-HSD2, vilket leder till ökade kortisolnivåer på receptornivå. Via mineralkortikoidreceptorn utvecklas vid högt regelbundet intag en pseupohyperaldosteronism med hypertoni och hypokalemi. Tillståndet ger låga renin- och aldosteronnivåer.

Liddles syndrom: Sällsynt autosomt dominant genetiskt tillstånd, som ger störning av den epiteliala natriumkanalen (ENaC) i bland annat njurarnas samlingsrör. Leder till ökad resorption av natrium och vatten, ökad extracellulär vätskevolym, kaliumförlust och ofta svår hypertoni. Laboratoriemässigt noteras normal-låg aldosteronnivå samt låga reninivåer. Behandlas med kaliumsparande diuretikum, amilorid, som direkt hämmar ENaC.

»Patienten hade ätit rikligt med lakrits drygt två veckor dessförinnan i samband med Halloween, då hon trodde att det numera inte var någon fara med det.«

inte var någon fara med det. Lakritskonsumtion kan leda till blodtrycksstegring, se Faktaruta 1. Vid avslutande läkarbesök drygt ett och ett halvt år efter operationen var blodtrycket 115/77 mm Hg. Blodprov var normala med P-kalium 3,7 mmol/l och P-kreatinin 72 mikromol/l.

Diskussion

Renin kan produceras av en tumör av renalt eller extrarenalt ursprung, benign eller malign [6, 7]. Reninom är oftast en benign tumör i den juxtaglomerulära apparaten (JGA) som producerar höga nivåer av renin, vilket i sin tur ger höga nivåer av angiotensin II och aldosteron. Angiotensin II stimulerar vasokonstriktion, och hyperaldosteronism är associerad med högt blodtryck, hypokalemi och metabol alkalos. Reninom är en sällsynt orsak till svår hypertoni men diagnostiseras ofta i ung ålder [4, 8]. I en litteratur-

»Vid hypertoni och samtidig hypokalemi av oklar orsak bör man starkt misstänka sekundär hypertoni ...«

studie på 89 fall av reninom var medelåldern 27 år vid diagnos; 61 var kvinnor och 28 män. I de 58 fallen med kända kaliumnivåer hade 81 procent hypokalemi när hypertenin upptäcktes [9]. Behandling med RAAS-blockad (renin-angiotensin-aldosteronsystemet) kan normalisera blodtrycket och hypokalemin. Det finns fallrapporter [9-11] om kvinnor med välkontrollerad hypertoni på RAAS-blockad som inför/vid graviditet slutat med RAAS-blockad och då utvecklat blodtrycksstegring och hypokalemi, där man vid utredning konstaterat reninom som bakomliggande orsak.

Eftersom rapporteringen om reninom mestadels består av enstaka fallrapporter är det svårt att dra några säkra slutsatser angående olika diagnostiska metoders sensitivitet och specificitet. I en litteraturstudie gjordes DT och MR i 10 fall. Vid DT såg man endast i 6 av dessa fall en tumörsuspekt njurförändring och i 2 fall, en njurförändring som bedömdes som njurcysta. Vid MR påvisades en tumörsuspekt njurförändring i samtliga fall med en medianstorlek på 17,5 mm (12). I våra 2 fall gjordes MR utan föregående DT. Vid njurvenskateterisering är reninomatets placering och venösa dränering avgörande för lateraliseringkvoten. Särskilt vid perifer lokalisering kan tumören på grund av kapselvener/venanomalier dräneras via en extrarenal ven som tömmer sig direkt i vena cava inferior och därmed »förbipassera« njurvenen [13]. Vid en analys av 50 fallrapporter avseende reninom där man utfört njurvenskateterisering, medförde en lateraliseringkvot på minst 1,5 att rätt sidolokalisering av reninomet kunde fastslås med 94 procent specifitet, men bara 56 procent sensitivitet [9]. En radiologiskt tumörsuspekt förändring i en njure kan alltså bekräftas som ett reninom, men inte uteslutas, vid en njurvenskateterisering.

Reninom som är ytligt belägna i njuren kan avlägsnas genom nefronsparande partiell nefrektomi. Vid centralt belägna reninom kan radikal nefrektomi behövas. Vid en granskning av 89 kända fall genomgick

45 procent en radikal nefrektomi och 36 patienter blev föremål för en partiell nefrektomi. I de fall där postoperativt blodtryck rapporterades (n = 83) hade 11 procent kvarstående hypertoni 5-18 månader efter operationen [9]. I en senare rapport gällande 9 fall med reninom hade samtliga opererats framgångsrikt med retroperitoneal laparoskopisk partiell nefrektomi. Efter 5 års uppföljning sågs inga tecken på tumörrecidiv, och ingen hade hypertoni [14]. Det finns även enstaka fallrapporter där man på grund av lokaliseringen av reninomet valt att behandla det med ultraljudsledd radiofrekvensablation med till synes gott resultat [15].

När bör man misstänka reninom?

Vid hypertoni och samtidig hypokalemi av oklar orsak bör man starkt misstänka sekundär hypertoni (Fakta 1). Vid Cushings syndrom, Liddles syndrom eller förtäring av mycket lakrits ses låga aldosteron- och reninvärden. Vid primär hyperaldosteronism är P-aldosteron högt och P-renin normalt eller ofta lågt, vilket ger en hög kvot som är relativt oberoende av läkemedelsbehandling fränsett behandling med aldosteronblockad, se översikt i Läkartidningen från 2015 [16]. Vid renindriven sekundär hyperaldosteronism blir både aldosteron och renin förhöjda, men inte kvoten. Eftersom reninnivån kan påverkas av flera blodtryckssänkande mediciner är det en fördel om P-renin kontrolleras innan behandling sätts in. Om P-renin obehandlat är högt och njurdoppler inte visar tecken på njurartärstenos bör man utreda för reninom. Vi rekommenderar att man inleder med MR, då det med ledning av fallrapporter förefaller ha en högre sensitivitet och specificitet än DT. Därefter kan en njurvenskateterisering bekräfta, men inte utesluta, att en njurtumör överproducerar renin.

Slutsats

Generellt är det viktigt att tidigt i utredningen av sekundär hypertoni, mäta både P-renin och P-aldosteron. Reninom är en sällsynt orsak till sekundär hypertoni, men botbar med operation. Behandling med RAAS-blockad kan normalisera blodtrycket, men särskilt hos unga kvinnor är det viktigt att tidigt upptäcka ett reninom eftersom det är olämpligt med RAAS-blockad under graviditet. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2024;121:23107

REFERENSER

- GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54.
- Trnka P, Orellana L, Walsh M, et al. Reninoma: an uncommon cause of renin-mediated hypertension. *Front Pediatr*. 2014;2:89.
- Jansson S, Fredén Lindqvist J, Manhem K, et al. Quiz page June 2015: a young woman with hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):A17-9.
- Inam R, Gandhi J, Joshi G, et al. Juxtaglomerular cell tumor: reviewing a cryptic cause of surgically correctable hypertension. *Curr Urol*. 2019;13(1):7-12.
- Aurell M, Rudin A, Tisell LE, et al. Captopril effect on hypertension in patient with renin-producing tumour. *Lancet*. 1979;2(8134):149-50.
- Corvol P, Pinet F, Galen FX, et al. Seven lessons from seven renin secreting tumors. *Kidney Int Suppl*. 1988;25:S38-44.
- Wong L, Hsu THS, Perlroth MG, et al. Reninoma: case report and literature review. *J Hypertens*. 2008;26(2):368-73.
- Kim MJ, Kim JH, Kim IY, et al. Reninoma masked by the use of an angiotensin receptor blocker. *Iran J Kidney Dis*. 2016;10(6):413-5.
- Diker-Cohen T, Abraham SB, Rauschecker M, et al. Reninoma presenting in pregnancy. *The J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2625-6.
- Faucou AL, Bourillon C, Grataloup C, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging in the diagnosis of juxtaglomerular cell tumors: a report of 10 cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(4):566-71.
- Pandya VK, Patel AS, Sutariya HC, et al. Evaluation of renal vascular anatomy in live renal donors: role of multi detector computed tomography. *Urol Ann*. 2016;8(3):270-6.
- Liu K, Wang B, Ma X, et al. Minimally invasive surgery-based multidisciplinary clinical management of reninoma: a single-center study. *Med Sci Monit*. 2019;25:1600-10.
- Zhang R, Xu M, Xie XY. The role of real-time contrast-enhanced ultrasound in guiding radiofrequency ablation of reninoma: case report and literature review. *Front Oncol*. 2021;11:585257.
- Ragnarsson O, Muth A, Johansson G, et al. Primär aldosteronism är en underdiagnostiserad orsak till hypertoni. Viktigt hitta odiagnostiserade patienter - effektiv behandling finns. *Läkartidningen*. 2015;112:DRFR.

SUMMARY

Reninoma – rare juxtaglomerular tumor associated with hypertension

We present a case study of two female patients, aged 20–30 years, who were diagnosed with reninoma, a rare juxtaglomerular tumor associated with hypertension, high plasma renin and hypokalemia. Both patients were referred to the Department of Internal Medicine at Sahlgrenska University Hospital, but their cases were ten years apart. In both instances, the renin-secreting tumor was surgically removed, resulting in the normalization of blood pressure without the need for antihypertensive medication.

Based on our findings, we recommend physicians interested in hypertension to analyze plasma renin levels before starting antihypertensive treatment in young patients. Additionally, we suggest performing an MRI of the kidneys followed by renal vein catheterization, which can confirm but not exclude the presence of a reninoma.

It is important to note that treatment with RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system) blockers may mask the effects of reninoma on blood pressure and potassium levels. Since RAAS blockers are contraindicated during pregnancy, it is of particular importance to diagnose reninoma in young women of childbearing age.