

**Metanephrin/Normetanephrin im Plasma:
State of the art in der Diagnostik des
Phäochromozytoms**

11.09.2015

1 Definitionen

Catecholamine ist eine Gruppenbezeichnung für die biogenen Amine **Adrenalin**, **Noradrenalin** und Dopamin sowie für deren Metabolite **Metanephrin**, **Normetanephrin**, 3-Methoxytyramin, Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäure. Sie leiten sich strukturell vom Catechol (Brenzcatechin) ab. Während Adrenalin praktisch nur im Nebennierenmark synthetisiert wird, ist Noradrenalin auch ein Produkt der Ganglienzellen des sympathischen Nervensystems [1].

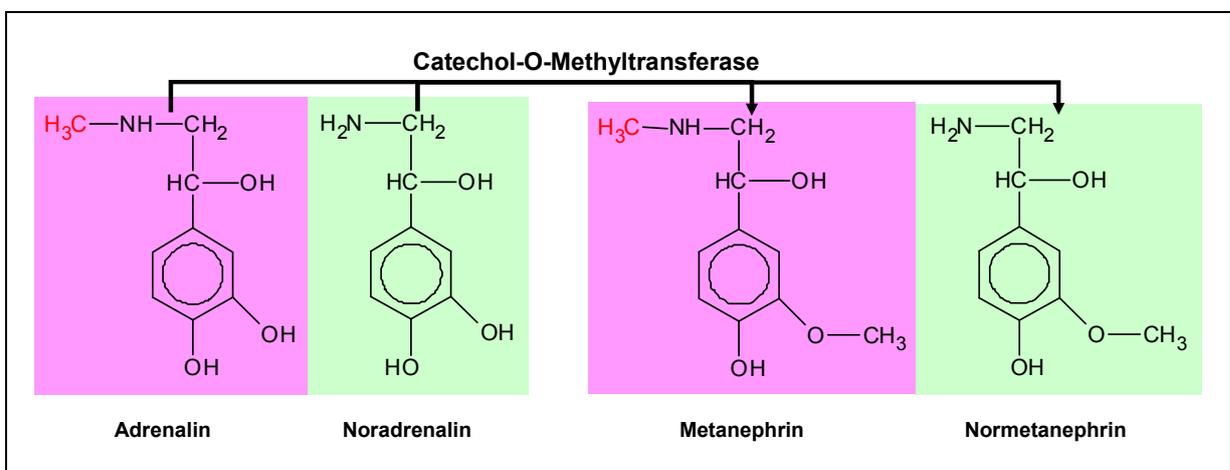


Abbildung 1: Metanephrin entsteht aus Adrenalin nach Umsetzung durch die **Catechol-O-Methyltransferase (COMT)**, Normetanephrin aus Noradrenalin durch das gleiche Enzym.

Ein **Phäochromozytom** ist ein Tumor der chromaffinen Nebennierenmarkszellen, der in der Regel ein oder mehrere Catecholamine synthetisiert: Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin. In seltenen Fällen bleiben Phäochromozytome biochemisch stumm. Ein **Paragangliom**, ist ein Tumor, der sich von extraadrenalen chromaffinen Zellen der sympathischen paravertebralen Ganglien des Thorax, des Abdomens oder Beckens ableitet. Paragangliome können auch parasymphatischen Ganglien z. B. des Kopf-Hals-Bereiches entstammen, sezernieren dann aber keine Catecholamine.

2 Metanephrin-/Normetanephrin-Bestimmung [3, 5]

Folgende **Vorteile** machen die Metanephrin-/Normetanephrin-Bestimmung im Plasma zur **Methode der Wahl** in der Suchanalytik des Phäochromozytoms bzw. Paraganglioms:

- In den Tumorzellen werden Metanephrin und Normetanephrin **kontinuierlich** und **unabhängig** von der Adrenalin-/Noradrenalin-Sekretion durch membrangebundene COMT synthetisiert. Die Adrenalin-/Noradrenalin-Sekretion erfolgt hingegen episodisch oder nur mit geringer Rate, was die Diagnostik aufgrund hoher Variabilität erheblich erschwert und die Sensitivität mindert
- längere Halbwertszeit von Metanephrin/Normetanephrin gegenüber Adrenalin/Noradrenalin [4].
- Plasmabestimmung, dadurch entfällt das aufwändige und unzuverlässige Sammeln von Urin
- Metanephrin-/Normetanephrin sind weniger von diätetischen Einflüssen abhängig

Die Bestimmung von Metanephrin/Normetanephrin im **Plasma** zeigt **überlegene Sensitivität** bei guter Spezifität nicht nur gegenüber der Adrenalin-/Noradrenalin-Analyse, sondern auch gegenüber der Urin-Bestimmung des Metanephrins/Normetanephrins [5, 6]:

**Metanephrin/Normetanephrin im Plasma:
State of the art in der Diagnostik des
Phäochromozytoms**

11.09.2015

	Entscheidungsgrenze	Sensitivität	Spezifität
(Nor)metanephrin, Plasma	1,4 nmol/l	99 – 100 %	89 – 100 %
(Nor)adrenalin, 24 h-Sammelurin	100 – 200 µg/24 h	67 – 100 %	83 – 100 %

Tabelle 1: Vergleich zwischen der Bestimmung von (Nor)metanephrin und (Nor)adrenalin.

Autor	Sensitivität		Spezifität	
	Plasma	Urin	Plasma	Urin
Lenders 2002	98,6 % (211/214)	97,1 % (102/105)	89,3 % (575/644)	68,6 % (310/452)
Unger, 2006	95,8 % (23/24)	93,3 % (14/15)	79,4 % (54/68)	75,0 % (39/52)
Hickman, 2009	100,0 % (14/14)	85,7 % (12/14)	97,6 % (40/41)	95,1 % (39/41)
Grouzmann, 2010	95,7 % (44/46)	95,0 % (38/40)	89,5 % (102/114)	86,4 % (121/140)

Tabelle 2: Vergleich zwischen Plasma- und Urin-Bestimmung von Metanephrin und Normetanephrin.

Die Plasma-Bestimmung von Metanephrin/Normetanephrin stellt in der **Suchanalytik des Phäochromozytoms/Paraganglioms** das **Optimum** dar. Die Urin-Bestimmung ist eine Alternative, die jedoch mit dem Nachteil des 24 stündigen Sammelns und geringerer Leistungsfähigkeit behaftet ist.

3 Indikationen der (Nor)metanephrin-Bestimmung [2]

- therapieresistente Hypertonie
- **intermittierende Hypertonie** in Kombination mit Schwitzen, Tachykardie und Kopfschmerzen
- Verdacht auf **Phäochromozytom, funktionelles Paragangliom** oder Neuroblastom
- Inzidentalom der Nebennieren
- hereditäre Prädisposition: MEN 2 a/b, von Hippel-Lindau-Syndrom, Neurofibromatose vom Typ 1

4 Präanalytik und Analytik [2, 4, 5]

Material: **gefrorenes EDTA-Plasma**. Die Blutentnahme am **liegenden Patienten** erfolgt **nach 30 min Ruhephase** (kein Stress!) aus einer Venenverweilkanüle. Der Patient ist 8 – 12 h vor der Entnahme nüchtern, raucht nicht, nimmt keinen Alkohol zu sich und meidet jede Form von Coffein sowie anstrengende Tätigkeiten. Pharmaka sollten, wenn möglich, 1 Woche vorher abgesetzt werden.

Erhöht ≥ 3 fache Entscheidungsgrenze: Tumorverdacht, Bildgebung ist als 2. Stufe notwendig
Erhöht < 3 fache Entscheidungsgrenze: Testwiederholung, falls erneut positiv (außerhalb des Referenzbereichs) folgt ein Clonidin-Test.

Abrechnung: EBM 32300 mit 27,00 €, GOÄ 4074 mit 38,21 € (Faktor 1,15)

5 Literatur

1. Gressner, A. und Arndt, T.: Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Springer, 2. Auflage 2013: 764 – 768
2. Chen, H. et al.: The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: Pheochromocytoma, paraganglioma & medullary thyroid cancer. Pankreas 2010; 39(6): 775– 783
3. Pacak, K. et al.: Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium. Nature clinical practice endocrinology and metabolism 2007; 3(2): 92 – 102
4. Thomas, L.: Labor und Diagnose. TH-Books. 8. Auflage 2012: 1771 – 1772
5. Lenders, J. W. M. et al.: Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin Endocrinol Metab 2014; 99 (6): 1915 – 1942
6. Lenz, T. et al.: Diagnosis of Pheochromocytoma. Clin. Lab. 2002; 48: 5 – 18

Verfasser(in): Markus Linnemann