

## Stufendiagnostik des Phäochromozytoms/Paraganglioms

22.09.2015

### 1 Epidemiologie des Phäochromozytoms/Paraganglioms [1, 2]

Etwa **80 – 85 % aller Tumore chromaffiner Zellen sind Phäochromozytome**, 15 – 20 % sind Paragangliome. Letztere sind als Tumoren definiert, die sich von extraadrenalen chromaffinen Zellen des der paravertebralen sympathischen Ganglien in Thorax, Abdomen und Becken ableiten. Paragangliome parasymphathischer Ganglien sind nicht Gegenstand dieser Betrachtungen.

Die **Prävalenz** des Phäochromozytoms/Paraganglioms in einem Kollektiv ambulanter Hypertonie-Patienten liegt bei 0,2 – 0,6 %. Die geschätzte **Inzidenz** beträgt 1 – 2 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Autopsiestudien zeigen, dass 0,05 – 0,10 % **aller** Patienten ein unentdecktes Phäochromozytom aufweisen. Das Phäochromozytom kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr besteht. Es existiert **keine Geschlechtspräferenz**.

Etwa 5 % aller Inzidentalome der Nebennieren sind Phäochromozytome. Bilateral treten Phäochromozytome in 20 – 25 % aller Fälle auf. Etwa 33 % aller Phäochromozytom-/Paragangliom-Patienten weisen eine **familiäre (hereditäre) Genese** auf. Typisch für diese Patienten ist die multifokale Lokalisation und das Auftreten in früheren Jahren, aber auch die erhöhte Prävalenz maligner Tumoren. Eine Übersicht über die wichtigsten Syndrome vermittelt Tabelle 1.

Das **Risiko einer Malignität** des Phäochromozytoms liegt bei 10 – 15 % bis maximal 25 %, bezogen auf extraadrenale Tumore bei 30 – 40 %.

Syndrom	Gen	Assoziierte Erkrankungen	Malignität
Multiple endokrine Neoplasie 2 (MEN 2)	RET	Bilaterale Phäochromozytome Medulläres Schilddrüsenkarzinom Primärer Hyperparathyreoidismus (MEN 2 A) Neurinome, marfanoider Habitus (MEN 2 B)	3 – 5 %
Von-Hippel-Lindau-Syndrom	VHL	Bilaterale/extraadrenale Phäochromozytome Angiome der Retina und diverser Organe ZNS-Hämangioblastome Nierenkarzinom/Nierenzysten Pankreaszysten Neuroendokrine Tumore	5 %
Neurofibromatose Typ 1	NF 1	(Bilaterale) Phäochromozytome Multiple zentrale und peripher Neurofibrome Café-au-lait-Flecken	10 %
Paragangliom-Syndrome Typ 1, 3, 4	SDHD SDHC SDHB	Paragangliome/extraadrenale Phäochromozytome Selten gastrointestinale Stromatumore	23 % (Typ 1) 50 % (Typ 2)

**Tabelle 1:** Syndrome, die mit einem hereditären Phäochromozytom/Paragangliom einhergehen [2, 3].

### 2 Diagnose und Lokalisation [1, 2, 3]

Insbesondere das Leitsymptom **Hypertonie** (konstant oder anfallsweise, therapierefraktär) und die **Trias Kopfschmerzen, Schwitzen und Tachykardie** begründen den Phäochromozytom-Verdacht. Dies gilt auch für den Nachweis eines **Inzidentaloms**. Existiert ein Verdacht, so folgt als Eingangstest die **Bestimmung von Metanephrin und Normetanephrin aus gefrorenem EDTA-Plasma am liegenden, 30 min ruhenden und nüchternen Patienten**, der soweit möglich auch alle Pharmaka abgesetzt hat.

Stufendiagnostik des  
Phäochromozytoms/Paraganglioms

22.09.2015

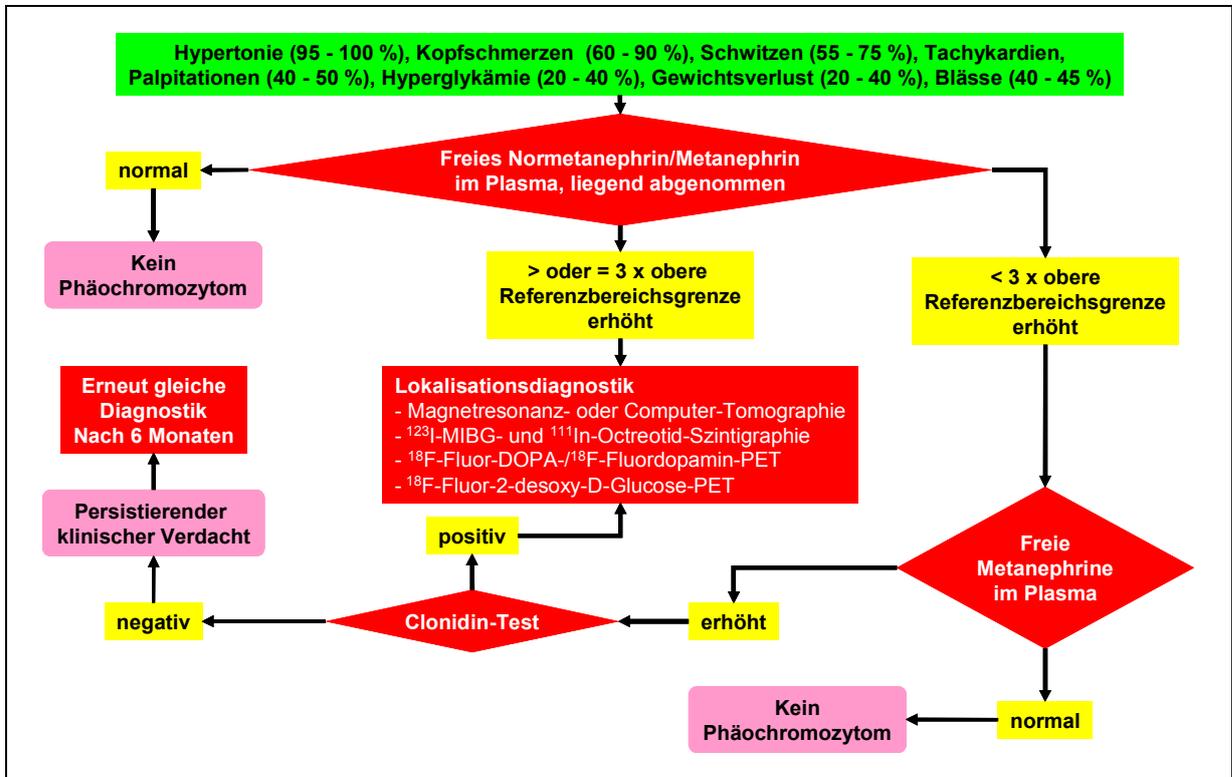


Abbildung 1: Flußdiagramm der gestuften Phäochromozytom-/Paragangliom-Diagnostik.

Clonidin-Test	
<b>Prinzip</b>	Clonidin stimuliert zentralnervös präsynaptische $\alpha_2$ -Rezeptoren, was wiederum beim Gesunden die Noradrenalin-Sekretion hemmt, in geringerem Umfang auch diejenige des Adrenalins. Liegt hingegen ein Phäochromozytom vor, so bleibt diese Hemmung aus und ein Konzentrationsabfall der Catecholamine inklusive ihrer Metabolite Metanephrin und Normetanephrin ist nicht zu beobachten.
<b>Präanalytik</b>	Der Test ist an präanalytisch genau zu beachtende Maßnahmen gebunden: Absetzen aller zentral aktiven Antihypertensiva wie Clonidin, Moxinidin oder $\alpha$ -Methyl-DOPA mindestens eine Woche vor Testbeginn, da diese ansonsten den Test verfälschen. Dies sollte mit einer Therapieumstellung z. B. auf Calciumantagonisten einhergehen. Zu falsch hohen Catecholamin-Konzentrationen führen daneben folgende Pharmaka: Tricyclische Depressiva, Phenoxybenzamin, Doxazosin und MAO-Hemmer. Coffein, Nikotin und Paracetamol und Levo-DOPA können messtechnische Interferenzen verursachen!
<b>Kontraindikation</b>	Hypotension, Hypovolämie, Bradykardie und eine $\beta$ -Blockertherapie.
<b>Durchführung</b>	Sie erfolgt am <b>liegenden Patienten</b> nach 30 min Ruhe. Zuvor wird einen Venenverweilkannüle gelegt. Ablauf: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 min: 1. Blutentnahme (EDTA-Plasma)</li> <li>- Gabe von 300 <math>\mu</math>g Clonidin oral</li> <li>- 180 min: 2. Blutentnahme (EDTA-Plasma)</li> <li>-</li> </ul>
<b>Bewertung</b>	Beim Gesunden fallen die Plasma-Catecholamine und ihre Metabolite Metanephrin und Normetanephrin nach Clonidin-Gabe in den Referenzbereich ab bzw. der Abfall beträgt > 40 %. Beim Vorliegen eines Phäochromozytoms bleibt das Absinken der Konzentrationen aus. Der Test ist nur bei basal erhöhten Werten verwertbar (Trefferquote dann: > 95 %).

Tabelle 2: Der Clonidin-Test als Bestätigungsdiagnostik nach zweifacher Metanephrin-/Normetanephrin-Bestimmung [1].

## Stufendiagnostik des Phäochromozytoms/Paraganglioms

22.09.2015

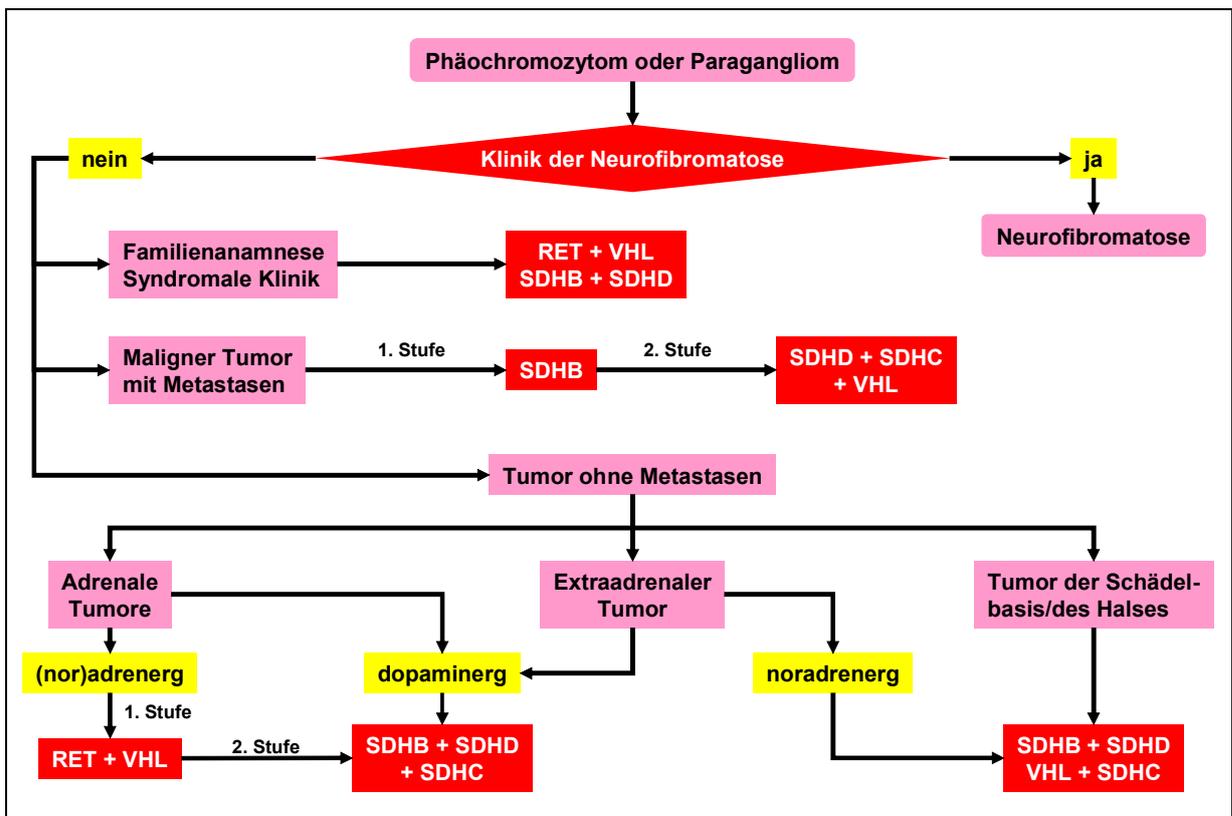
Abbildung 1 zeigt, dass nach einer ersten, nicht eindeutigen Metanephrin-/Normetanephrin-Bestimmung (Ergebnis erhöht mit einem Wert, der kleiner als die dreifache Referenzbereichsobergrenze ist) eine Zweitbestimmung folgt. Fällt diese positiv aus, so wird ein **Clonidin-Suppressionstest** angeschlossen, der in Tabelle 2 beschrieben ist. Eine nachfolgende Lokalisationsdiagnostik mit bildgebenden Verfahren ist bei folgenden Voraussetzungen indiziert:

- Konzentration von Metanephrin oder Normetanephrin  $\geq 3 \times$  obere Referenzbereichsgrenze
- Clonidin-Test fällt **positiv** aus

### 3 Molekulargenetische Diagnostik [1, 2]

Die 3 wesentlichen Gründe für ein genetisches Suchprogramm bei **diagnostiziertem** Phäochromozytom oder Paragangliom sind:

- 33 % der Patienten mit Phäochromozytom/Paragangliom haben Mutationen (hereditäre Formen)
- Mutationen des SDHB-Gens führen in mehr als 40 % aller Fälle zur Metastasierung des Tumors
- die Diagnose eines ursächlichen hereditären Syndroms bei einem Patienten mit Phäochromozytom führt zu früherer Diagnose und Therapie sowie zur Erfassung möglicher betroffener Verwandter



**Abbildung 2:** Suchprogramm auf hereditäre Genese bei diagnostiziertem Phäochromozytom/Paragangliom. Die Häufigkeit der Genmutationen: SDHB 10,3 %, SDHD 8,9 %, VHL 7,3 % und NF 1 mit 3,3 % [1, leicht vereinfacht].

**Stufendiagnostik des  
Phäochromozytoms/Paraganglioms**

22.09.2015

## 4 Präanalytik und Analytik [1, 7]

Das **Material** für die **Metanephrin-/Normetanephrin-Bestimmung** und den **Clonidin-Test** ist **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.

**(Nor)metanephrin, Abrechnung:** EBM 32300 mit 27,00 €, GOÄ 4074 mit 38,21 € (Faktor 1,15)  
**Clonidin-Test, Abrechnung:** EBM 2 x 32300 mit je 27,00 €, GOÄ 4092 mit 76,41 € (Faktor 1,15)

Das **Material** für den **molekularbiologischen Mutationsnachweis** (RET, VHL, SDHB, SDHC, SDHD) ist **EDTA-Blut**. Für diese Untersuchungen ist eine unterschriebene Einverständniserklärung gemäß Gendiagnostikgesetz notwendig.

## 5 Literatur

1. Lenders, J. W. M. et al.: Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin Endocrinol Metab 2014; 99 (6): 1915 – 1942
2. Lehnert, H. et al.: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, 3. Auflage 2010: 175 - 178
3. Allolio, B. und Schulte, H. M.: Praktische Endokrinologie. Urban & Fischer, 2. Auflage 2010: 270 – 277
4. Gimenez-Roquepio, A. P. et al.: Phaeochromocytoma, new genes an screening strategies. Clinical Endocrinology 2006; 65: 699 – 705
5. 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
6. 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
7. Thomas, L.: Labor und Diagnose. TH-Books. 8. Auflage 2012: 1771 – 1772
8. Lenz, T. et al.: Diagnosis of Pheochromocytoma. Clin. Lab. 2002; 48: 5 – 18

Verfasser(in): Markus Linnemann