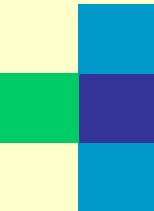


Phäochromozytom

J. Jacobi

Medizinische Klinik 4, Universität Erlangen-Nürnberg



Definition

Definition:

seltener, meist benigner, katecholamin-produzierender Tumor der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks (adrenales Phäochromozytom, ca. 80-85%) bzw. der Paraganglien (abdominell = extra-adrenales Phäochromozytom)

Paragangliome: nicht katecholamin produzierende Tumore im Hals-Kopfbereich (Glomus caroticum), die vom Parasympathikus ausgehen

tumoröse Nebennierenerkrankungen

Läsionen aus Nebenzellen	Läsionen anderer Zellen
Hyperplasie	Zysten
mikronoduläre Erkrankungen	entzündliche/infektiöse Infiltrate
makronoduläre Erkrankungen	Angiomyolipome
Adenome	Metastasen
Karzinome	Lymphome

Häufigkeit

- Inzidenz: 2-8/1.000.000 Einwohner
- Prävalenz bei Hypertonikern: 0.1-0.2%
- **bei ca. 30% Hypertonikern in Deutschland = ca. 48.000 Fälle**
- Prävalenz in Autopsiestudien 0.05% („häufig nicht erkannt“)
- nur jeder 300. Patient der evaluiert wird, hat ein Phäochromozytom

Patienten mit Hypertonie	0.1-0.2%	(1:500-1:1000)
Obduktionsgut	0.05%	(1:2000)
Nebennierenzufallstumor	5%	(1:20)
Neurofibromatose	1-5%	(1:200-1:100)
VHL	10-20%	(1:8)
MEN	10-30%	(1:8)

Einteilungskriterien

adrenal

versus

extraadrenal

sporadisch

versus

hereditär

unilateral

versus

bilateral

benigne

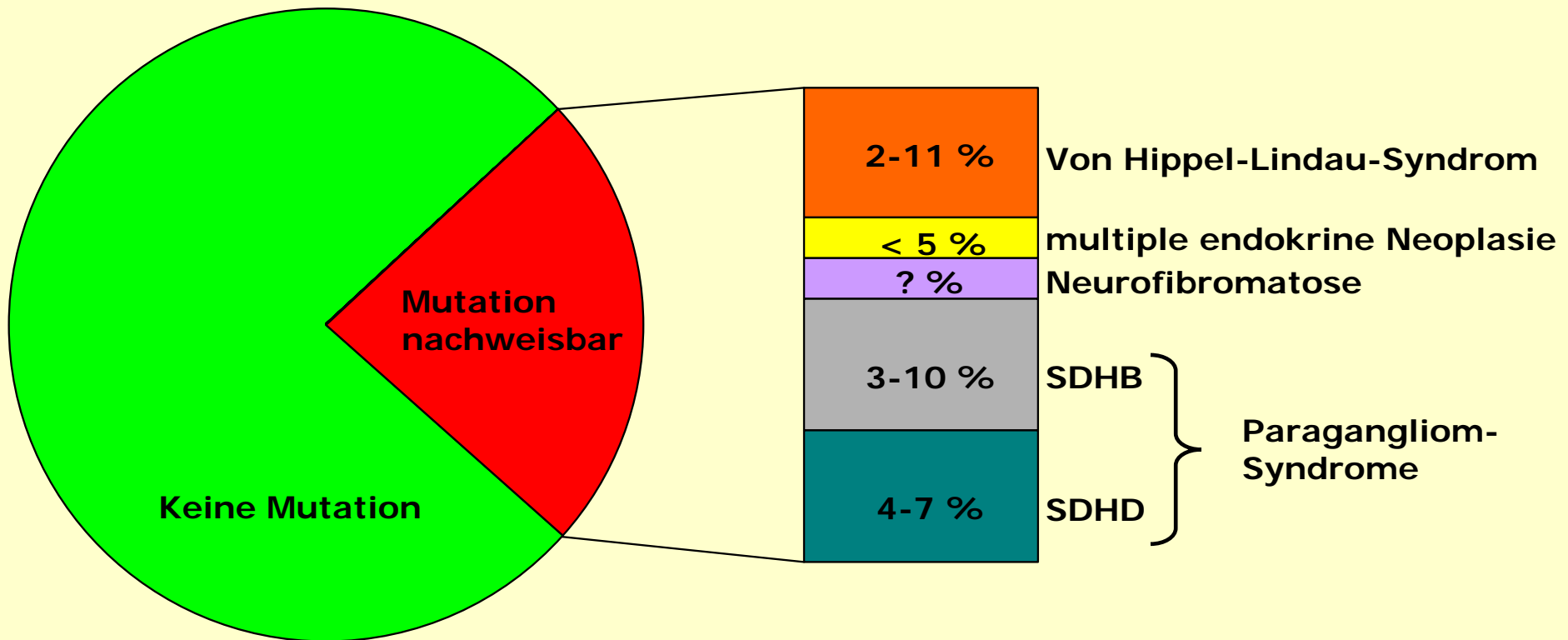
versus

maligne

„10% Regel“ (out of date)

- 10% hereditär (25%)
- 10% maligne (extra-adrenal 30%)
- 10% bilateral
- 10% extra-adrenal (20%)
- 10% nicht assoziiert mit Hypertonie
- 10% betreffen Kinder

Keimbahnmutationen bei „anscheinend“ sporadischem Phäochromozytom



SDHB, SDHD: mitochondriale Succinatdehydrogenase, Untereinheit B, D

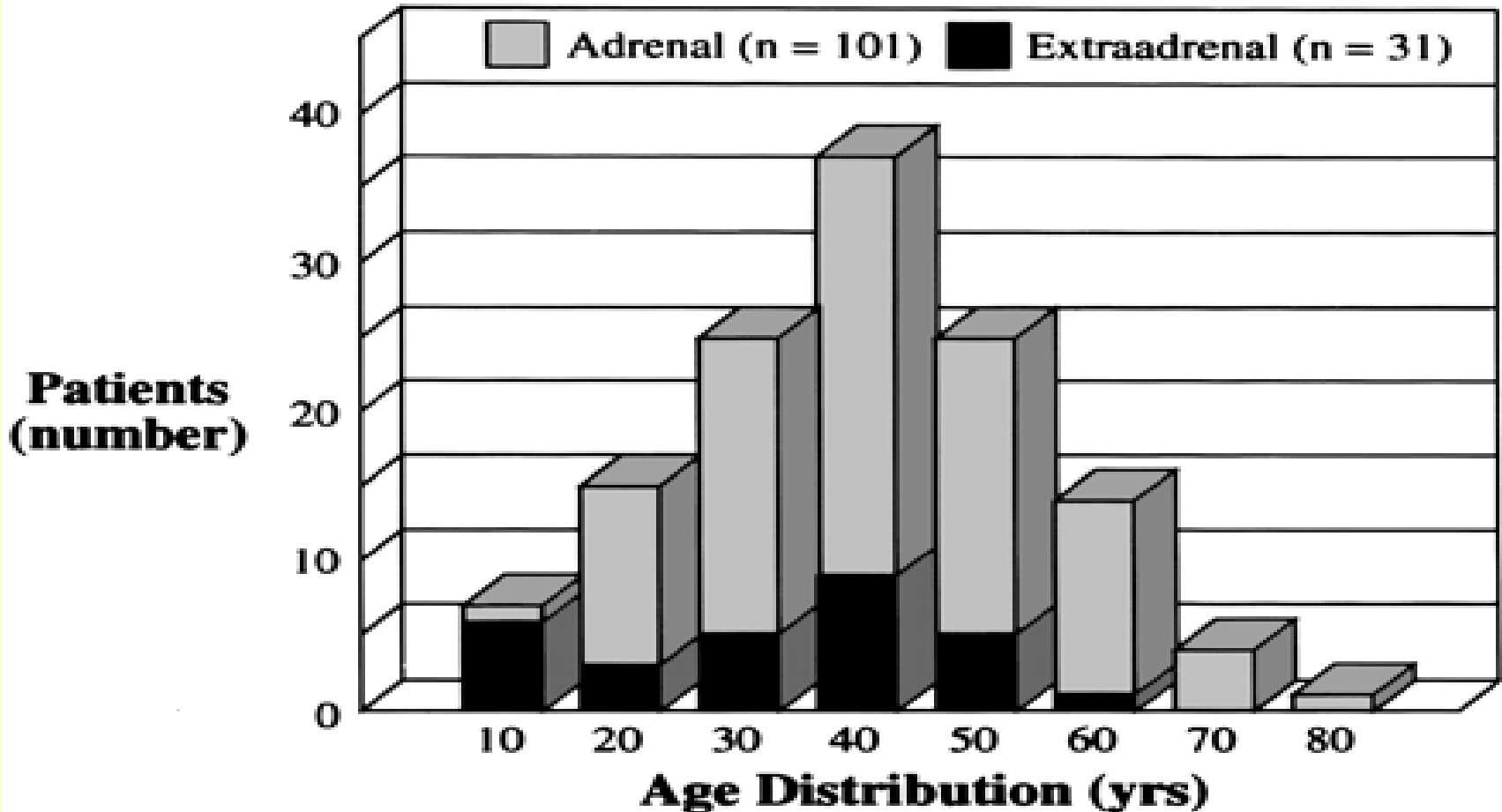


hereditäre Phäochromozytome / Paragangliome

Gen	Syndrom	Andere Manifestationen	Lifetime risk
RET	MEN 2a Sipple-Syndrom	med. SD-Karzinom prim. HPT	40% (3%)
RET	MEN 2b Gorlin-Syndrom	med. SD-Karzinom, mukosale Neurome, intestinale Ganglioneurome, marfanoider Habitus	40% (3%)
VHL	von Hippel-Lindau Syndrom	infratent. Hämangioblastome, retinale Angiome, Nierenzellkarzinom, Zysten in Nieren und Pankreas, Zystadenome	10-20% (5%)
NF1	Neurofibromatose Typ 1	Neurofibrome, Café-au-lait Flecken, Gliome, Knochenabnormalitäten, ZNS-Tumore	<5% (11%)
SDHD	fam. Phäochromozytom fam. Paragangliom	keine bekannt	unklar (<3%)
SDHB	fam. Phäochromozytom fam. Paragangliom	vermutlich Nierenzellkarzinom	unklar (50%)

Altersverteilung

PHEOCHROMOCYTOMA

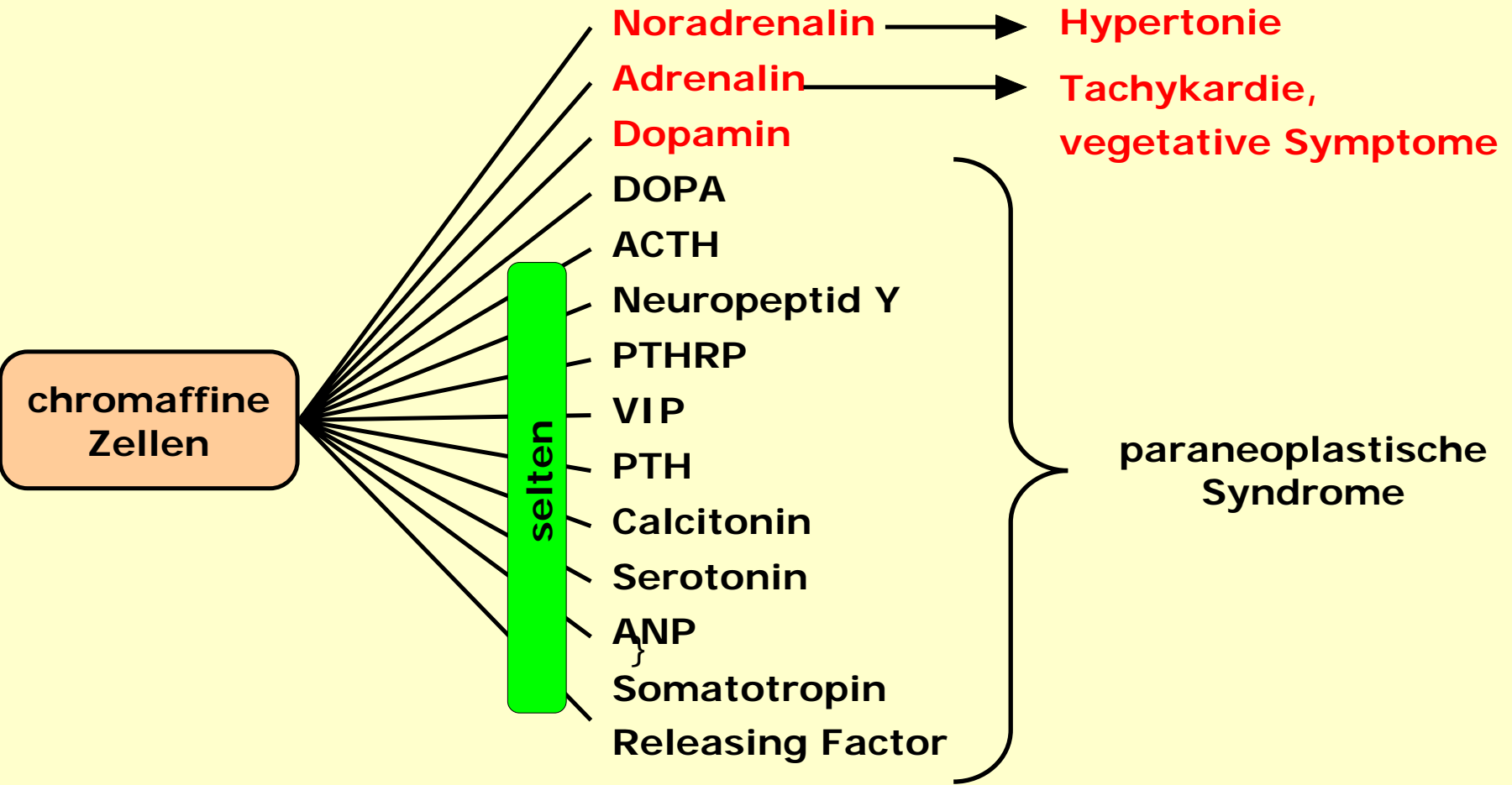


Bravo Endocrine Reviews 2003

extra-adrenal, hereditär, bilateral und maligne meist jünger

Universitätsklinikum
Erlangen

Hormone



Leitsymptom

- therapierefraktäre Hypertonie
- 50% Dauerhypertonie

typische Trias

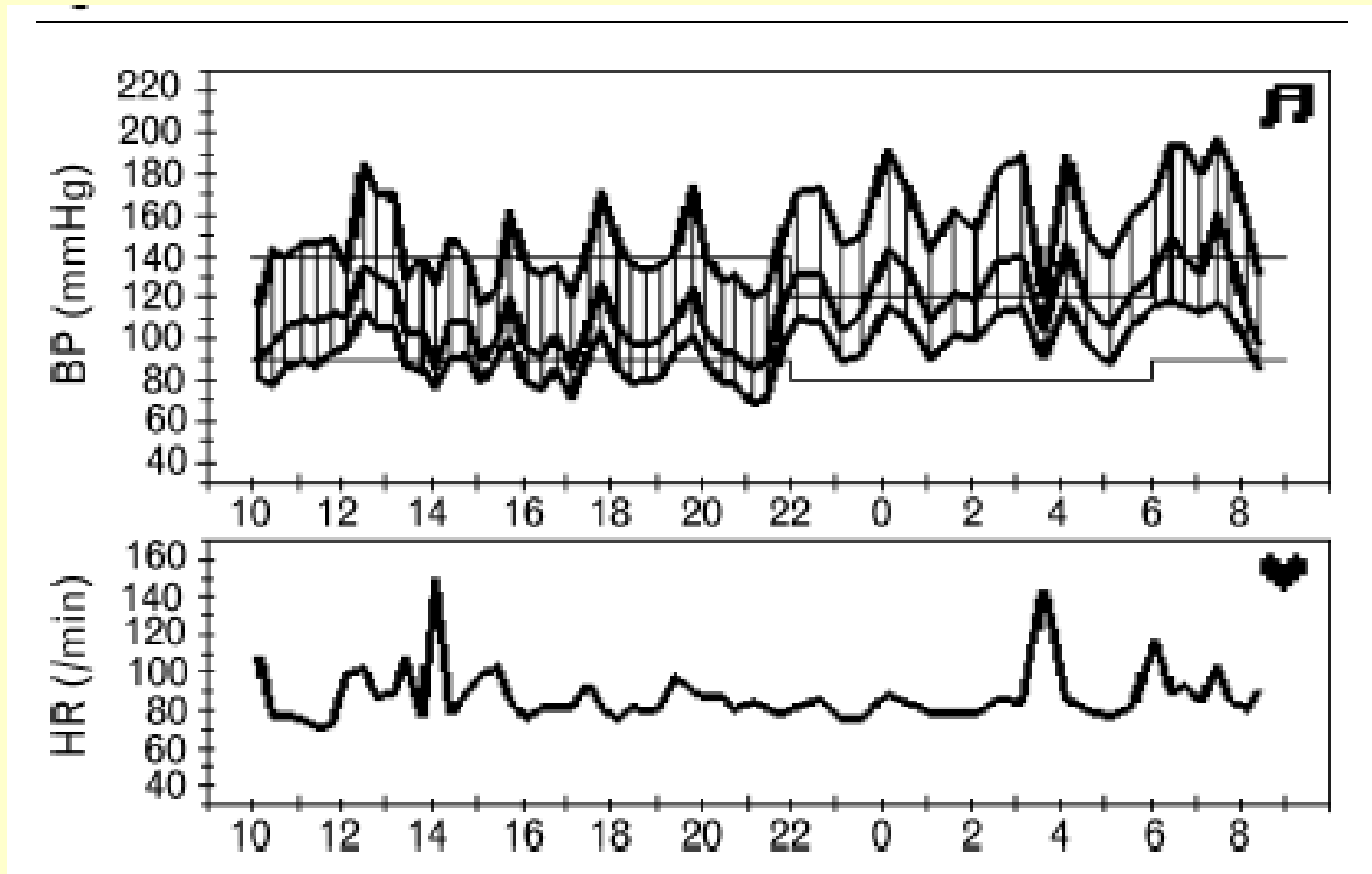
- Kopfschmerzen
- Schwitzen
- Tachykardien

Symptome

Symptom	Häufigkeit
Kopfschmerzen	60-90%
Palpitationen	50-70%
Schwitzen	55-75%
Blässe	40-45%
Nausea	20-40%
Flush-Symptomatik	10-20%
Gewichtsverlust	20-40%
Müdigkeit	25-40%
Angst, Panik	20-40%
permanente Hypertonie	50-60%
paroxysmale Hypertonie	30%
orthostatische Hypotension	10-50%
Hyperglykämie	40%

Lenders JWM, Lancet 2005

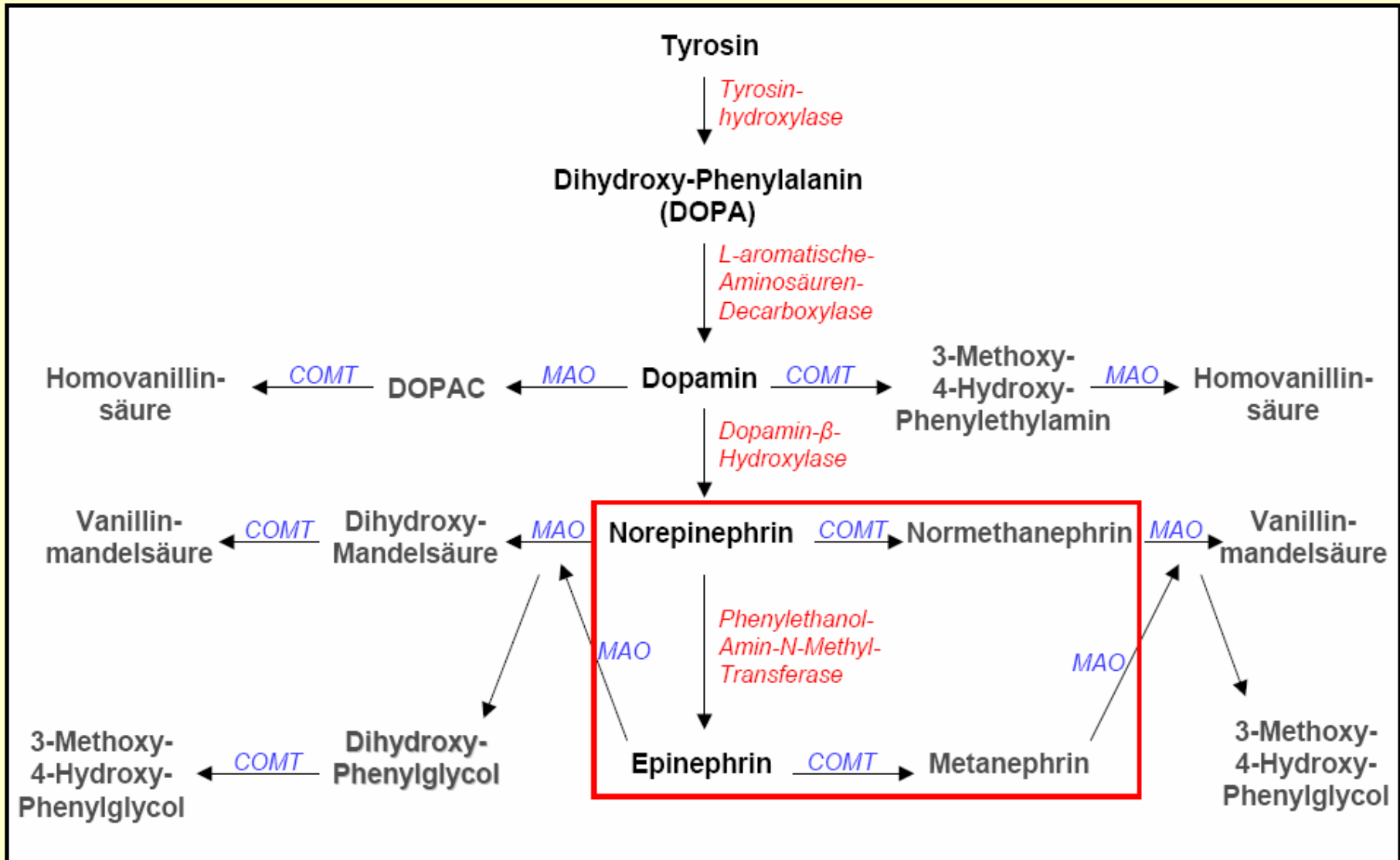
24h-Langzeitblutdruckmessung



Zelinka et al., J Hypertens 2005

„what to screen“

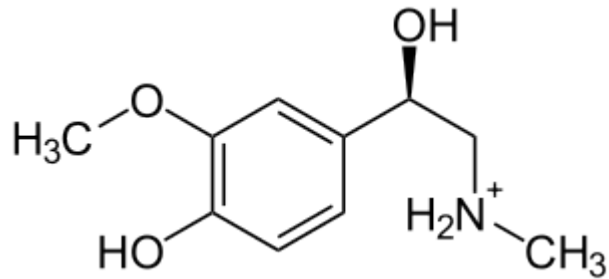
Katecholamine bzw. Abbauprodukte im Plasma und Urin



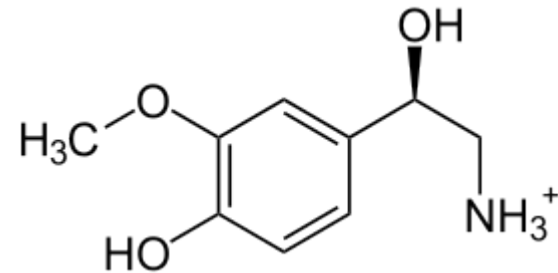
nur ca. 7% des Plasma Noradrenalins entstammen aus den Nebennieren (93% aus dem sympathischen Nervensystem)

„what to screen“

Metanephrin und Normetanephrin im Plasma



Metanephrin



Normetanephrin

- 2ml EDTA-Plasma
- umgehend zentrifugieren und Plasma sofort einfrieren

- stressfreie Abnahmebedingungen
- liegende Venenverweilkanüle, 20 Minuten Ruhepause, liegend
- 12h vor Abnahme kein Alkohol, Kaffee, Tee, Nikotin

Störfaktoren in der Labordiagnostik

- Stimulanzen (Koffein, Nikotin)
- Sympathomimetika (Amphetamine, Ephedrin)
- Levodopa
- α -Methyldopa
- MAO-Hemmer
- trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Sedativa
- Phenoxybenzamin
- Labetalol, Sotalol
- Paracetamol, Salicylate
- Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp

Lenders JWM, Lancet 2005

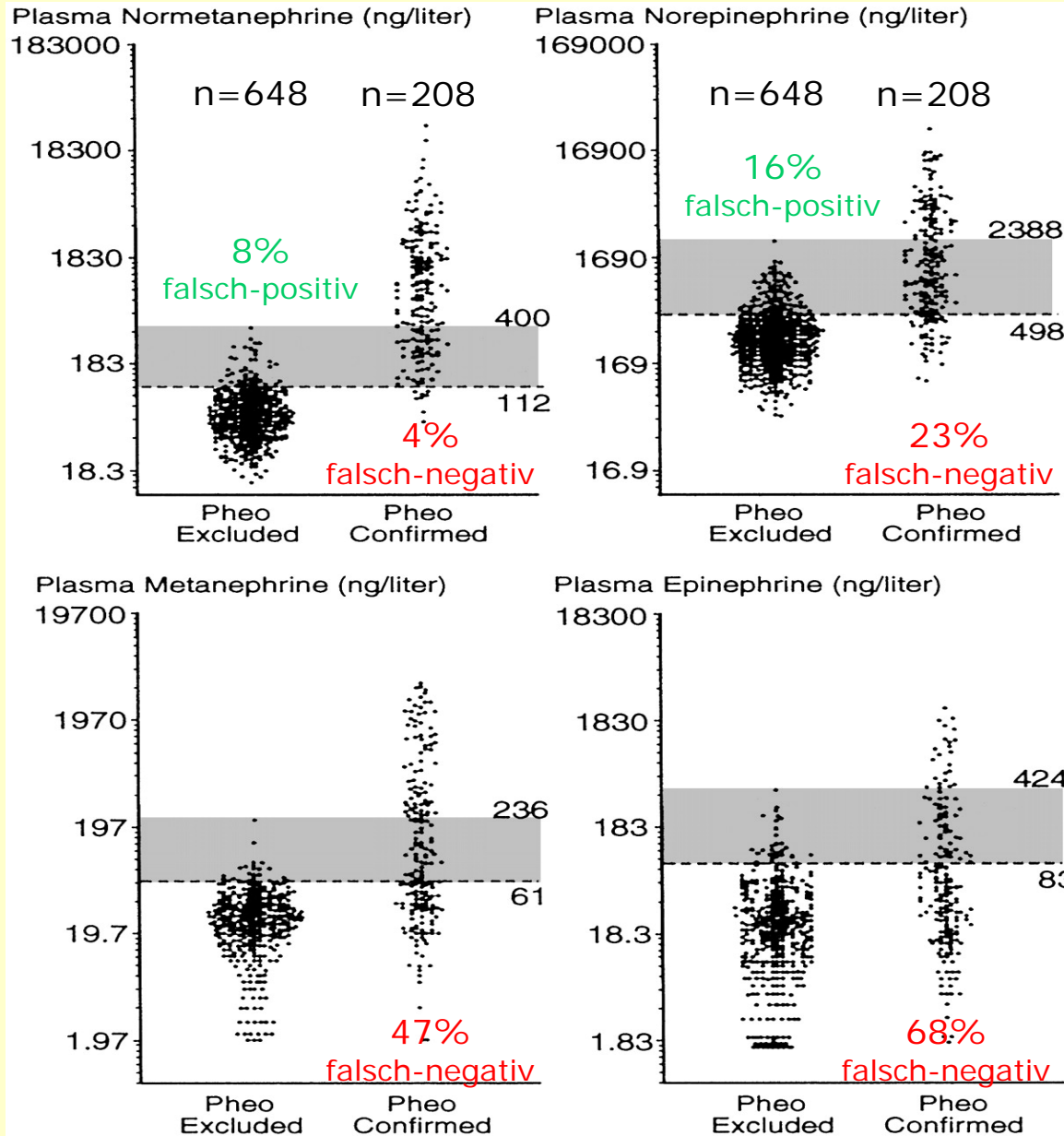
Störfaktoren in der Labordiagnostik

folgende (tyraminhaltige) Nahrungsmittel sollten gemieden werden:

- Bananen
- Kaffee / Tee
- Käse
- Mandeln
- Nüsse
- Vanille

„what to screen“

Metanephrin und Normetanephrin im Plasma



Eisenhofer G et al.,
J Clin Endocrinol Metab 2003

>4fach erhöht
Sens./Spez. ~100%

„what to screen“

Katecholamine im 24h-Sammelurin

Bestimmung	Wert	Einheit	Referenz
Auftrag 12328813 27.05.2008 13:11 Zentrallabor			
Urin - Sammelangaben			
☐ ● Sammelvolumen	2650	ml	
☐ ● Sammelzeit	24	h	
Katecholamine			
☐ ● U-Kreatinin	52.5	mg/dl	
☐ ● U-Adrenalin/l	1.5	ug/l	
☐ ● U-Adrenalin/24h	4.0	ug/24h	4.0 - 20.0
☐ ● U-Noradrenalin/l	unterwegs	ug/l	
☐ ● U-Noradrenalin/24h	50.1	ug/24h	23.0 - 105.0
☐ ● U-Dopamin/l	80	ug/l	
☐ ● U-Dopamin/24h	212.0	ug/24h	190.0 - 450.0
☐ ● U-Vanillinmandelsäure/l	1.4	mg/l	
☐ ● U-Vanillinmandelsäure/24h	3.7	mg/24h	3.3 - 6.5
☐ ● U-Homovanillinsäure/l	2.2	mg/l	
☐ ● U-Homovanillinsäure/24h	5.8	mg/24h	2.0 - 7.4
☐ ● U-Metanephrin/l	32.9	ug/l	
☐ ● U-Metanephrin/24h	87.2	ug/24h	< 400
☐ ● U-Normetanephrin/l	93.3	ug/l	
☐ ● U-Normetanephrin/24h	247.2	ug/24h	< 800



- 10ml 20% Salzsäure
- lichtgeschützter Behälter

„what to screen“

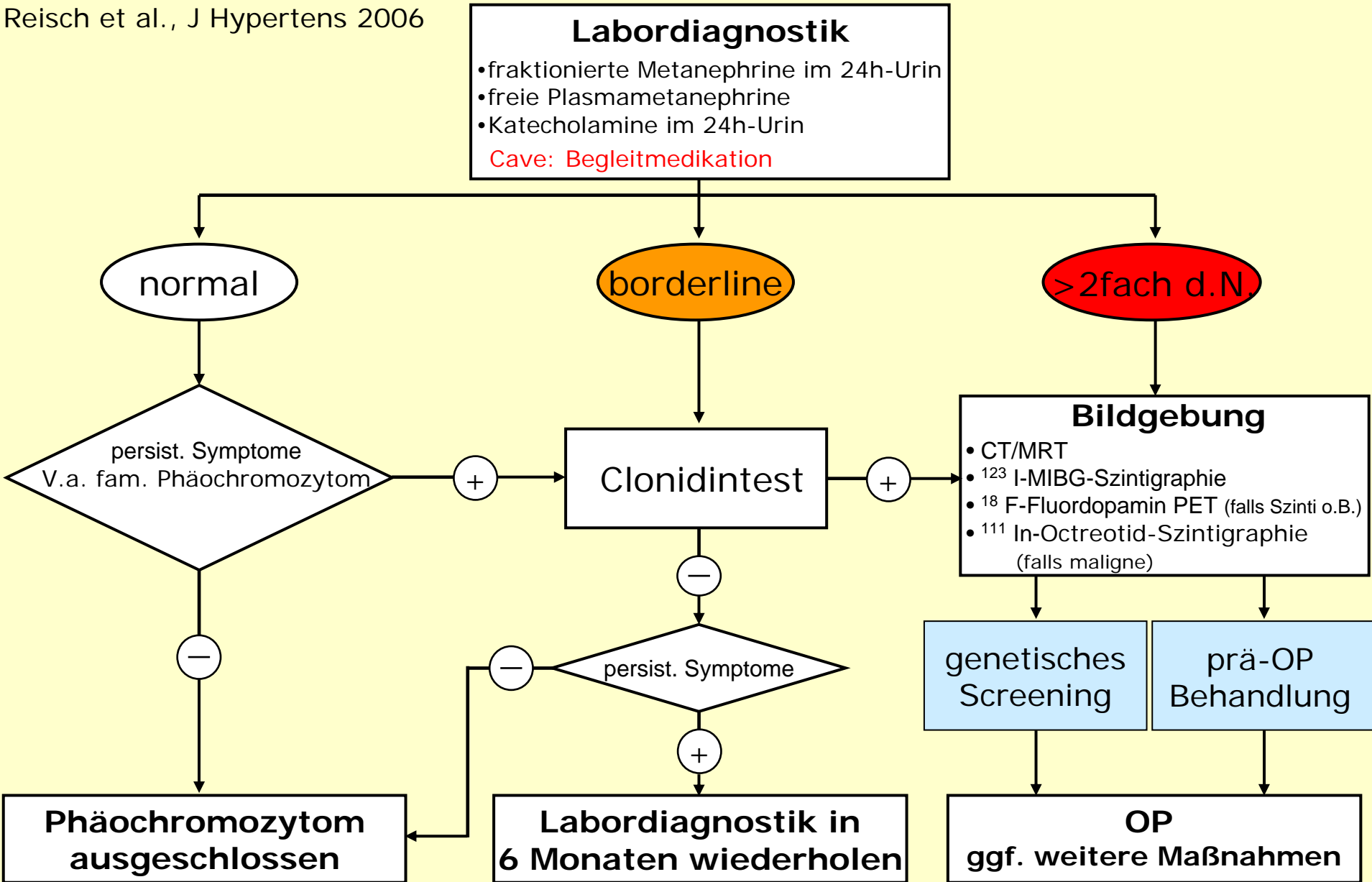
Sensitivität / Spezifität der Labordiagnostik

Parameter	Sensitivität	Spezifität
freie Metanephrine im Plasma	99%	89%
Katecholamine im Plasma	84%	81%
Katecholamine im Urin	86%	88%
Urin-Metanephrine (fraktioniert)	97%	69%
Urin-Metanephrine (gesamt)	77%	93%
Vanillinmandelsäure im Urin	64%	95%

Lenders et al. Lancet 2005

Diagnosestellung / Algorithmus

Reisch et al., J Hypertens 2006



Clonidin-Hemmtest

- venösen Zugang 30 Minuten vor Blutentnahme legen und spülen; Patient in liegender Position !
- Basalwerte (2malige Abnahme in 10 Minuten Abstand ungestaut durch den Zugang (1 Röhrchen vorab verwerfen, jeweils nachher erneut spülen!).
- 300µg Clonidin oral (z.B. Catapresan)
- Blutdruck nach Gabe wiederholt messen
- Plasmakatecholaminbestimmung nach 3h (fakultativ auch nach 1h und 2h)

Interpretation:

normal: Suppression der Plasmakatecholaminspiegel
(30-90% niedriger als Basalwerte)

pathologisch: Abfall der Plasmakatecholaminspiegel <10%

Sensitivität: 70-100%

Spezifität: 85-90%

Genetisches Screening „wann ???“

pos. FA
Alter <35 Jahre

extraadrenal

maligne

bilateral

- *VHL*
- *SDHB*
- *RET*
- *SDHD*

- *SDHB*
- *SDHD*
- *VHL*

- *SDHB*
- *VHL*

- *RET*
- *VHL*

falls negativ

- *SDHD*
- *RET*

- *SDHB*

Willenberg et al., Internist 2007

Genetisches Screening „wo ???“

Freiburg: internat. Register für Phäochromozytome und Paragangliome

Prof. Dr. Hartmut P. Neumann

Medizinische Universitätsklinik

Hugstetter Strasse 55

79106 Freiburg im Breisgau

Phone: +49 761 270-3363

Fax: +49 761 270-3778

E-Mail: hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

Phäochromozytom - Bildgebung

Technik	Sensitivität	Spezifität	Besonderheit
Sonographie	40-60%	?	einfaches Screening
CT	85-95%	65-75%	α -Blockade vor KM
MRT	88-100%	85-97%	bessere Lokalisation extra-adrenaler Phäos
MIBG	78-83%	97%	hohe Spezifität, hohe Kosten
DOPA-PET	100%	100%	nur in spezial. Zentren

Neumann HP et al., N Engl J Med 1993; Hoegerle et al., Radiology 2002

„whom to screen“

- klassische Symptome mit/oder ohne Hypertonie
- *therapierefraktäre Hypertonie (kontrovers diskutiert)*
- paradoxer Blutdruckanstieg bei Operationen/Narkosen
- Patienten mit paroxysmaler Hypertonie
- familiäre Phäochromozytom/Paragangliomerkrankung
- Nebennierenzufallstumor

Kein routinemäßiges Screening bei

- **asymptomatischem Hypertoniker**

Differentialdiagnosen Phäochromozytom

Endocrine

Hyperthyroidism

Carcinoid

Hypoglycaemia

Medullary thyroid carcinoma

Mastocytosis

Menopausal syndrome

Cardiovascular

Heart failure

Arrhythmias

Ischaemic heart disease

Baroreflex failure

Neurological

Migraine

Stroke

Diencephalic epilepsy

Meningioma

Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS)

Miscellaneous

Porphyria

Panic disorder or anxiety

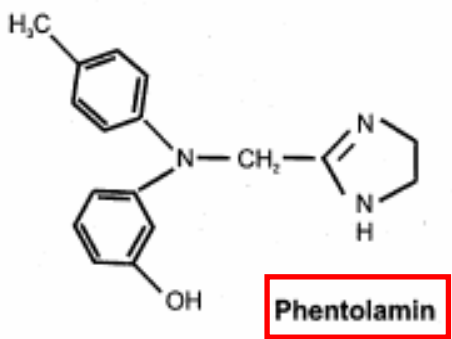
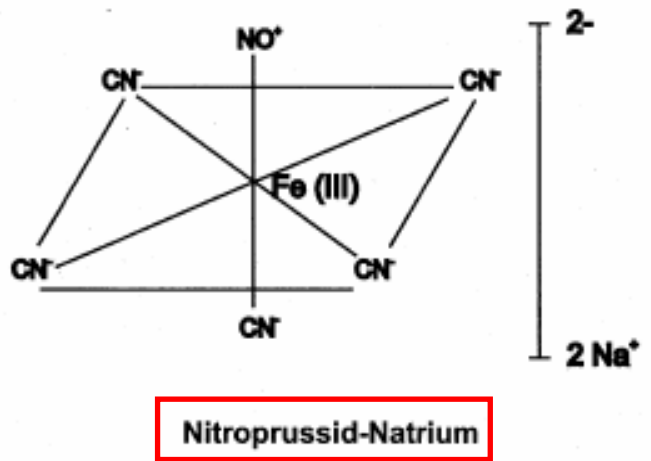
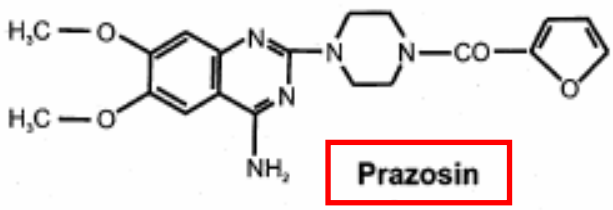
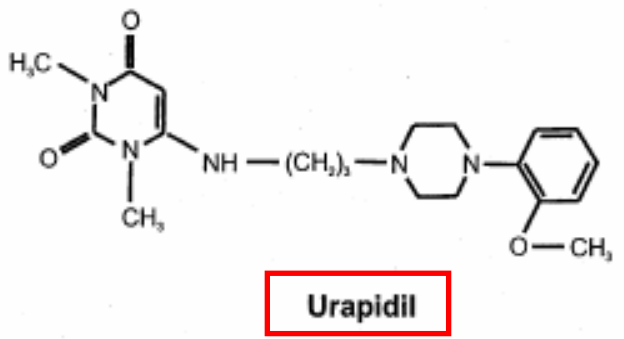
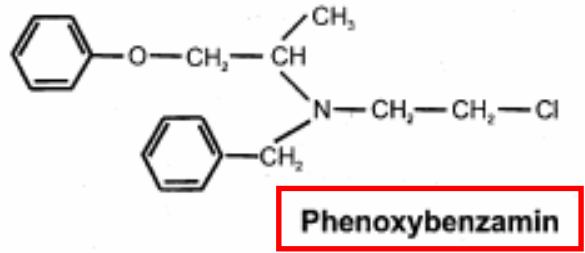
Factitious disorders (eg, from use of sympathomimetic drugs such as ephedrine)

Drug treatment (eg, monoamine oxidase inhibitors, sympathomimetic drugs, withdrawal of clonidine)

Illegal drugs (eg, cocaine)

Lenders JWM, Lancet 2005

Notfallmedikamente bei hypertensiver Krise



Outcome

- unter optimaler Vorbereitung liegt die perioperative Mortalität bei ~1%
- 50% sind postoperativ unverändert hyperten
- Rekurrenz ca. 17% (davon 50% mit Anhalt für Malignität)
 - adrenal: ~14%
 - sporadisch: ~ 13%
 - extra-adrenal: ~33%
 - hereditär: ~ 33%
- Rekurrenz in Rest-Nebenniere ca. 10%
- metachroner Tumor in kontralat. Nebenniere ca. 30% (hereditäre Form)
- follow-up mindestens 10 Jahre, hereditäre Formen lebenslang

malignes Phäochromozytom

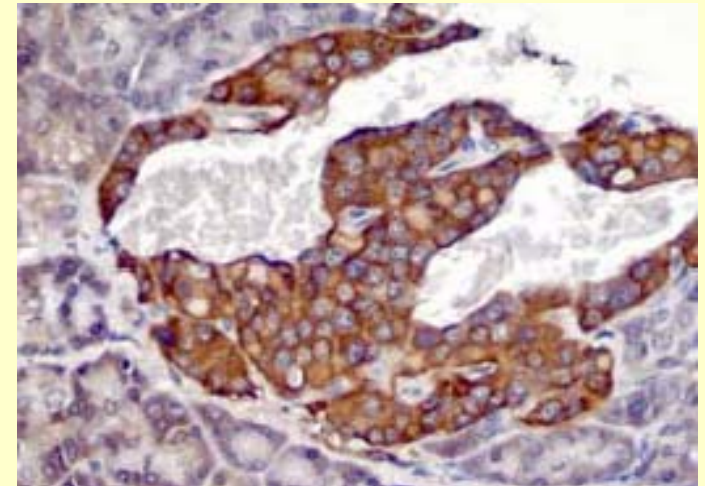
- Histologie erlaubt keine Unterscheidung zwischen benigne und maligne !
- Malignitätskriterien sind Invasivität und Metastasierung (meist Knochen, Leber, Lunge und Lymphknoten)
- unbehandelt liegt die 5 Jahresüberlebensrate bei ca. 50% (sehr variabel)
- keine effektive bzw. kurative Therapie bei Malignität
- bei ekzessiver Katecholaminbildung α -Methylparatyrosin (Demser)
- Strahlentherapie mit ^{131}I -MIBG (80% Besserung der Symptome, 5% komplette Remissionen, 30% Teilremissionen)
- Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbazin

Lehnert, Internist 2002

Chromogranin A als Tumormarker

- saures, hydrophiles Protein, welches in chromaffinen Granula neuroendokriner Zellen gebildet wird
- spezifischer und sensitiver Marker für neuroendokrine Tumore
- erhöhte Werte auch bei nicht hormonesezernierenden neuroendokrinen Tumoren
- enge Korrelation mit Tumoraktivität und –masse (Verlaufskontrolle)
- kein sinnvoller Marker zum Screening auf Phäochromozytom

- Phäochromozytom
- Gastrinom
- Insulinom
- Inselzelladenom und –karzinom
- Karzinoide
- Medulläres Schilddrüsenkarzinom
- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Hypophysenadenom



Therapiealgorithmus

Reisch et al., J Hypertens 2006

