

Arterielle Hypertonie, Tachykardie und Schwitzen: Phäochromozytom – oder doch nicht?

Michael Christian Sulz^{a, b}, Markus Schmidli^a, Michael Brändle^c

^a Medizinische Klinik, Kantonales Spital Herisau

^b Medizinische Klinik A, Universitätsspital Basel


^c Fachbereich Endokrinologie/Diabetologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen

Hypertension, tachycardia and sweating: phaeochromocytoma – or perhaps not?

Summary

We report the case of a schizophrenic male with typical symptoms of phaeochromocytoma including tachycardia, sweating and hypertension. Diagnostic procedures revealed significantly increased urinary catecholamine excretion but no tumour localisation by CT and MIBG scintigraphy. Since the clonidine suppression test showed more than 50% lowering of plasma normetanephrine levels, pseudophaeochromocytoma was assumed. Pseudophaeochromocytoma was probably triggered by the patient's antipsychotic medication, including several neuroleptic drugs which raise catecholamine levels in plasma and urine. This case report would suggest that where patients display typical symptoms of phaeochromocytoma and catecholamine excess but no tumour can be identified, neuroleptic drugs may be considered as a potential cause.

Fallbeschreibung

Im September 2003 wurde uns ein 34-jähriger Patient mit bekannter schizophrener Psychose zur Hypertonieabklärung aus der Psychiatrischen Klinik zugewiesen. Seit fünf Monaten lagen ein arterieller Hypertonus und eine Tachykardie vor (Abb. 1 ); seit drei Monaten klagte der Patient über vermehrtes Schwitzen und eine

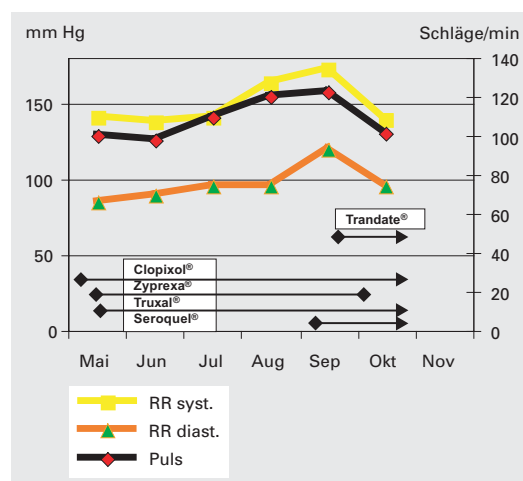


Abbildung 1.


Blutdruck und Herzfrequenz im Verlauf. Zunahme von Blutdruckwerten und Herzfrequenz parallel zur steigenden Anzahl der Psychopharmaka; deutlicher Abfall der Werte unter Trandate[®].

ungewollte Gewichtszunahme von ungefähr 10 kg. Im Eintrittsstatus betrug der Blutdruck 150/100 mm Hg, die Herzfrequenz 110/min, das Gewicht 108 kg bei einer Körpergrösse 178 cm, was einem Body-Mass-Index von 34,1 kg/m² entspricht. Die übrige klinische Untersuchung zeigte keine weiteren pathologischen Befunde, insbesondere keine aortalen Stenosegeräusche oder eine Blutdruckseitendifferenz.

Leberwerte, Nierenfunktionsparameter und Elektrolyte, TSH, Aldosteron, Renin und die Cortisolmenge im 24-Stunden-Urin bewegten sich im Normalbereich.

Im Rahmen der weiteren Abklärungen der arteriellen Hypertonie fielen im 24-Stunden-Sammelurin wiederholt deutlich erhöhte Noradrenalin (1218, 1394, 1081 nmol/24 h; Norm: <473 nmol/24 h) und Normetanephrinwerte (7151 nmol/24 h; Norm: 580–1930 nmol/24 h) auf. Die anderen Urinkatecholaminkonzentrationen (Adrenalin, Metanephrin, Dopamin und Vanillinmandelsäure) waren normal.

Aufgrund der Symptome, der arteriellen Hypertonie und der wiederholt erhöhten Katecholaminkonzentration im Urin stellten wir die Verdachtsdiagnose eines Phäochromozytoms.

Die thorako-abdomino-pelvine Computertomographie (CT) und die 123-Iod-meta-Iodobenzylguanidin-Szintigraphie (MIBG-Szintigraphie) im Rahmen der Phäochromozytom-Lokalisationsdiagnostik ergaben jedoch keine Hinweise auf ein Phäochromozytom. Aufgrund der Erfahrung, dass eine Phäochromozytomdiagnostik unter Umständen schwierig sein kann, war ein Phäochromozytom trotz negativer Bildgebung zwar unwahrscheinlich, aber auch nicht ganz ausgeschlossen. Deshalb wurde ein Clonidine-Hemmtest zur Bestimmung von Plasmanormetanephrin und Plasmametanephrin durchgeführt. Dabei fielen die Plasmanormetanephrinwerte nach der Einnahme von Clonidin im Vergleich zum Basalwert um mehr als 50% ab, womit ein Phäochromozytom praktisch ausgeschlossen werden konnte (Abb. 2 .

In Anbetracht der Psychopharmakamedikation des Patienten (Quetiapin [Seroquel[®]], Chlorprothixen [Truxal[®]], Zuclopenthixol [Clopixol[®]], Olanzapin [Zyprexa Velotab[®]], Biperiden [Akineton retard[®]]) dachten wir differentialdiagnostisch an die Möglichkeit eines medikamenten-

induzierten Pseudophäochromozytoms. Wegen der schweren Schizophrenie des Patienten konnten die Neuroleptika – nach Rücksprache mit den behandelnden Psychiatern – jedoch nicht sistiert werden. Deshalb wurde eine antihypertensive Therapie mit Labetalol (Trandate®) begonnen, woraufhin die erhöhten Blutdruckwerte und die Klinik regredient waren (Abb. 1).

Kommentar

In der vorliegenden Arbeit wird anhand eines Fallbeispiels aufgezeigt, dass die Phäochromozytomdiagnostik durch den Einfluss von Pharmaka – in diesem Fall von Psychopharmaka – auf die Labordiagnostik der Katecholamine erschwert werden kann.

Bei hohem klinischen Verdacht (arterielle Hypertonie, Tachykardie, Schwitzen und anfallartige Kopfschmerzen) auf ein Phäochromozytom sollte daher als erster Schritt eine Labordiagnostik mit Bestimmung der Katecholamine und ihrer Metaboliten im 24-Stunden-Urin durchgeführt werden (Abb. 3 [4]; in Anlehnung an Williams et al. [1]). Bekanntlich ist diese Labordiagnostik durch eine gute Sensitivität, aber eine relativ schlechte Spezifität gekennzeichnet. Bei niedriger Prävalenz (<0,1% aller Hypertoniker) tatsächlicher Tumoren bei auf Phäochromozytom untersuchten Patienten bedeutet eine relativ niedrige Spezifität eine vergleichsweise hohe Anzahl von falsch-positiven Laborbefunden [2]. Man spricht in solchen Fällen von sogenannten Pseudophäochromozytomen. Bevor also mit einer unnötigen kosten- und zeitintensiven Lokalisationsdiagnostik begonnen wird, sollten alle möglichen sich auf die Labordiagnostik auswirkenden Faktoren (vor allem falsch-positive Resultate) in Betracht gezogen werden. Es existieren zahlreiche solcher Faktoren (Tab. 1 [3]), wobei in dieser Arbeit nur auf die Be-

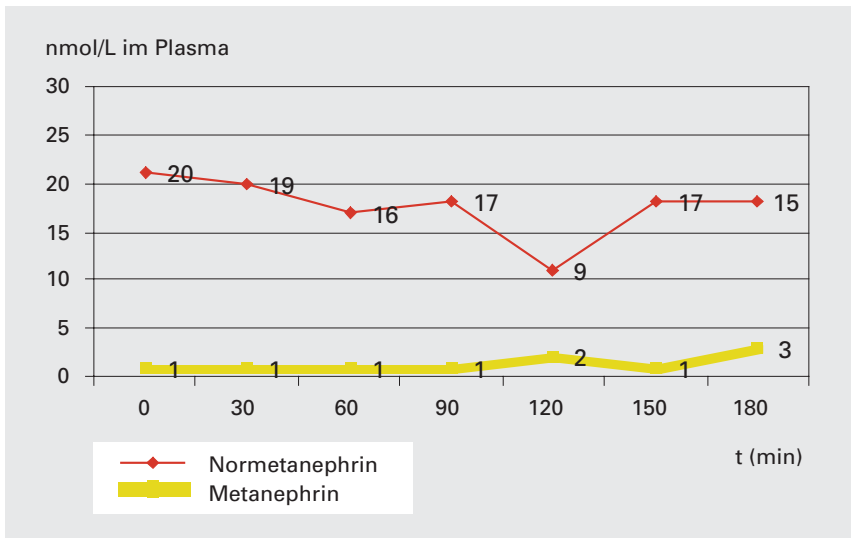


Abbildung 2. Resultate des Clonidin-Hemmtests. Abfall der Plasmanormetanephrinkonzentration nach der Gabe von 0,3 mg Clonidin per os von maximal 55% bei unveränderten Plasmametaneprinkonzentrationen.

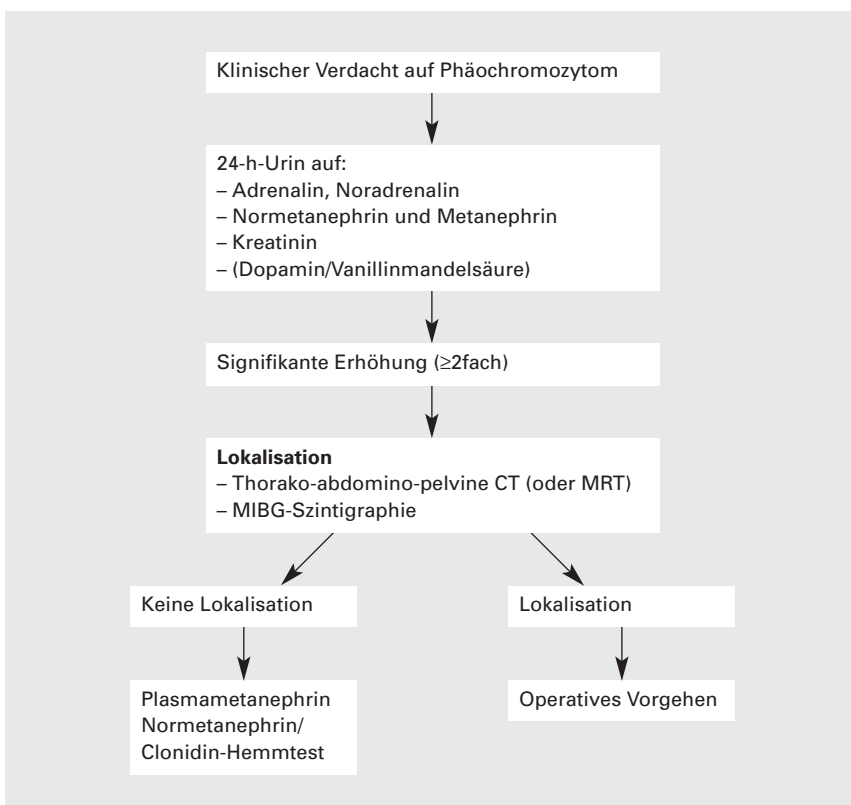


Abbildung 3. Algorithmus für die Phäochromozytomdiagnostik (in Anlehnung an Williams et al. [1]).

Tabelle 1. Beeinflussung der Katecholaminwerte durch externe und interne Faktoren [3].

1. Erhöhung der endogenen Katecholaminsekretion
Klinische Situationen
psychischer und physischer Stress
Operationen
Angiographie
Schlaganfall/Herzinfarkt
Hypoglykämie
Stimulantien (Nikotin, Koffein)
Pharmaka (Nitroglyzerin, Natriumnitroprussid, Theophyllin)
2. Exogene Zufuhr von Katecholaminen
Nasentropfen
Bronchodilatoren
Appetitzügler
Hustentropfen
3. Pharmaka mit Einfluss auf den Katecholaminmetabolismus
Alphamethyl-dopa
MAO-Hemmer
Phenothiazine
Levodopa
trizyklische Antidepressiva
Clozapin (Leponex®)

einflussung durch Pharmaka eingegangen wird. So konnten etwa Eisenhofer et al. zeigen, dass trizyklische Antidepressiva und Phenoxybenzamin bei Patienten ohne Phäochromozytom die beiden Medikamentengruppen waren, die am häufigsten mit falsch-positiven Laborresultaten assoziiert waren [2]. Patienten mit dieser Medikation wiesen 1,9–2,6mal höhere Normetanephrin- und Noradrenalin-Konzentrationen im Plasma oder im Urin auf, und es bestand eine 2,3–7,7mal höhere Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Resultate im Vergleich zu Patienten mit anderer oder ohne Medikation. Interessanterweise wurden Adrenalin und Metanephrin durch trizyklische Antidepressiva und Phenoxybenzamin nicht beeinflusst.

Bei Patienten mit einer Parkinsonmedikation (Levodopa/Carbidopa) wurden isoliert falschhohe Dopaminkonzentrationen im 24-Stunden-Urin gemessen, die sich nach dem Absetzen der Medikamente innert mehrerer Monate komplett normalisierten [4].

Weiterhin ist bekannt, dass Neuroleptika die gemessenen Katecholaminwerte erhöhen. Clozapin (z.B. Leponex®), ein atypisches Neuroleptikum aus der Wirkstoffklasse der trizyklischen Dihydrobenzodiazepinderivate, kann deutlich erhöhte Noradrenalin- und Normetanephrinwerte sowohl im Urin [5] als auch im Plasma [6, 7] verursachen. Die neuropharmakologischen Wirkmechanismen sind komplex; es wird unter anderem angenommen, dass die synaptische Wiederaufnahme von Noradrenalin über aktivierte Alpha-2-Adrenorezeptoren inhibiert wird [8]. Krentz et al. konnten in zwei von vier Fällen die Normalisierung der Urinkatecholaminkonzentrationen und die Regredienz bzw. Normalisierung der Klinik nach dem Absetzen von Clozapin zeigen [5].

In der Literatur fanden wir allerdings keine Angaben, dass die von unserem Patienten eingenommenen Psychopharmaka die Katecholaminwerte deutlich erhöhen können. Auch bei den Herstellerfirmen waren Nebenwirkungen dieser Art nicht bekannt. Aufgrund der sehr ähnlichen pharmakologischen Struktur der neueren Neuroleptika ist es aber denkbar, dass auch unter den eingenommenen Medikamenten erhöhte Noradrenalin- und Normetanephrinwerte im Urin gemessen werden können.

Aufgrund der schweren paranoiden Schizophrenie unseres Patienten war ein schrittweises Absetzen der vier Neuroleptika praktisch nicht möglich. So konnte das ursächlich beteiligte Medikament nicht genau eruiert werden. Allerdings gelang es uns nach Rücksprache mit den behandelnden Psychiatern, wenigstens eines der Medikamente – Olanzapin (Zyprexa®) – langsam auszuschleichen. Es schied als ursächliches Medikament für die Erhöhung der Katecholaminwerte aus, da erhöhte Katecholaminwerte auch danach noch im Urin festgestellt werden konnten.

Das Vorliegen eines mit Neuroleptika assoziierten Pseudophäochromozytoms war bei unserem Patienten wahrscheinlich, doch hätte aufgrund der typischen Klinik trotzdem ein echtes Phäochromozytom vorliegen können. Wie oben beschrieben, war die daraufhin durchgeführte Lokalisationsdiagnostik unauffällig. Die Kombination von CT und MIBG-Ganzkörperszintigraphie bietet eine relativ hohe Sensitivität (bis zu 98% für die CT) und Spezifität (bis zu 100% für die Szintigraphie) bei Patienten mit erhöhten Urinkatecholaminwerten [9]. Somit musste bei unserem Patienten ein Tumor im Sinne eines Phäochromozytoms als sehr unwahrscheinlich gelten.

Gerade in solchen diagnostisch schwierigen Fällen – bei pathologischen Laborresultaten, aber negativer Bildgebung – stellen die Bestimmung der Plasmametanephrin- und Plasmanormetanephrinwerte bzw. der Clonidin-Hemmtest zusätzliche Instrumente für eine weitergehende Differentialdiagnostik zwischen Pseudophäochromozytom und echtem Phäochromozytom dar (Abb. 3; in Anlehnung an Williams et al. [1]). Mindestens 24 Stunden vor Beginn des Tests sollte eine antihypertensive Therapie abgesetzt werden. Bei Testbeginn (0,3 mg Clonidin per os) und danach halbstündlich während drei Stunden werden Normetanephrin und Metanephrin oder Noradrenalin im Plasma bestimmt. Bei Patienten mit Phäochromozytom fallen die Plasmakatecholaminwerte nach der Gabe von Clonidin in der Regel nicht ab. Bei Patienten ohne Phäochromozytom hingegen sinken diese erfahrungsgemäss um mehr als 50% [10]. Eine neuere Arbeit belegte, dass die Bestimmung von Normetanephrin im Plasma nach der Verabreichung von Clonidin hinsichtlich der Differenzierung zwischen Phäochromozytom und Pseudophäochromozytom eine noch höhere Spezifität erlaubt als die Bestimmung von Noradrenalin [2]. In unserem Fallbeispiel betrug die Reduktion des Plasmanormetanephrinwertes nach Clonidin 55%; die Plasmametanephrinwerte blieben – wie in der Literatur [2] – unverändert (Abb. 3).

Das von uns festgestellte Pseudophäochromozytomsyndrom in Zusammenhang mit Truxal®, Clopixol® und Seroquel® wurde den entsprechenden Herstellerfirmen als mögliche Nebenwirkung gemeldet.

Zusammenfassung

Medikamente können die Messung der Katecholaminwerte beeinflussen und damit das Vorliegen eines Phäochromozytoms vortäuschen. Die Bestimmung der Normetanephrin- bzw. Metanephrinwerte im Plasma und/oder der Clonidin-Hemmtest können in schwierigen Fällen für die Unterscheidung zwischen einem Phäochromozytom und einem Pseudophäochromozytom sinnvoll sein.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Michael Brändle
Fachbereich Endokrinologie/
Diabetologie
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
michael.braendle@kssg.ch

Literatur

- 1 Williams RH, Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Wilson JD, et al. eds. Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition, W. B. Saunders; 2003. chapter 15, "Endocrine hypertension", p. 558.
- 2 Eisenhofer G, Goldstein DS, McClellan MW, Friberg P, Lenders JWM, Keiser HR et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. How distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2656-66.
- 3 Sheps SG, Jiang N-S, Klee GG, van Heerden JA. Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc* 1990;65:88-95.
- 4 Zendron L, Fehrenbach J, Taverna C, Krause M. Pitfalls in the diagnosis of phaeochromocytoma. *BMJ* 2004;328:629-30.
- 5 Krentz AJ, Mikhail S, Cantrell P. Pseudophaeochromocytoma syndrome associated with clozapine. *BMJ* 2001;322:1213.
- 6 Breier A, Buchanan R-W, Waltrip R-W, Listwak S, Holmes C, Goldstein D-S. The effect of clozapine on plasma norepinephrine: relationship to clinical efficacy. *Neuropsychopharmacology* 1994;10:1-7.
- 7 Fleischhaker C, Schulz E, Remschmidt H. Biogenic amines as predictors of response to clozapine treatment in early-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998;32:325-33.
- 8 Davidson M, Kahn RS, Stern RG, Hirschowitz J, Apter S, Knott P, et al. Treatment with clozapine and its effect on plasma haemovanillic acid and norepinephrine concentrations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1993;46:151-63.
- 9 Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991;40:544-56.
- 10 Grossman E, Goldstein DS, Hoffman A, Keiser HR. Glucagon and clonidine testing in the diagnosis of pheochromocytoma. *Hypertension* 1991;17:733-41.