

Diagnostik und Behandlung

Phäochromozytom

Prof. Dr. med. Henryk Zulewski^{a*}, Dr. pharm. Eric Grouzmann^{b*}

^a Abteilungsleiter, Endokrinologie und Diabetologie, Stadtspital Triemli, Zürich, und Department Biosystems Science and Engineering (D-BSSE), ETH Zürich und Medizinische Fakultät, Universität Basel; ^b Service de Biomédecine, Laboratoire des Catécholamines et Peptides, CHU Vaudois, Lausanne



Phäochromozytome gehören zu den endokrinen Störungen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko während hypertensiver Krisen. Sie können, selbst bei jungen Patienten, aufgrund einer massiven Katecholaminausschüttung, welche eine intrazerebrale Blutung und/oder einen Herzstillstand zur Folge haben kann, zum plötzlichen Herztod führen. Aufgrund dieses potentiell tödlichen Verlaufs ist eine Phäochromozytomdiagnostik, selbst beim geringen klinischen Verdacht, gerechtfertigt.

Einleitung

Bei einem Phäochromozytom handelt es sich um einen neuroendokrinen Tumor, der Katecholamine im Übermass produziert und von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks oder der sympathischen Paraganglien ausgeht. Bei letzterer Lokalisation werden die Tumore als Paragangliome bezeichnet [1]. Das klinische Bild ist bei beiden Katecholamin-sezernierenden Tumorarten sehr ähnlich und das initiale diagnostische Vorgehen identisch.

Phäochromozytome/Paragangliome (PPGL) gelten mit einer geschätzten Inzidenz von jährlich 0,8 Fällen pro 100 000 Personen als seltene Tumorarten [2]. Ihre tatsächliche Inzidenz wird jedoch mit Sicherheit unterschätzt, da nachgewiesen wurde, dass fast 50% der Tumoren erst bei einer Autopsie diagnostiziert werden [3]. Überdies weisen Patienten mit arterieller Hypertonie eine erhöhte PPGL-Inzidenz von 0,1–0,6% auf [4–6]. Eine wachsende Zahl von PPGL wird aufgrund des immer häufigeren Einsatzes bildgebender Verfahren zufällig in Form von Nebennieren-Inzidentalomen entdeckt. Die Prävalenz des Phäochromozytoms unter den Nebennieren-Inzidentalomen beträgt 5% und letztere machen bis zu 25% der Phäochromozytomfälle aus [7–9]. Bei 30–40% der Phäochromozytome liegt die Ursache in der Mutation eines Prädispositionsgens; sie treten hauptsächlich bei jungen Patienten unter 40 Jahren auf. Patienten mit einer Mutation des RET-Protoonkogens haben bei einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN 2) ein ca. 50%iges Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Phäochromozytom zu entwickeln. Die Unterscheidung zwischen Paragangliom und Phäochromozytom ist in Bezug auf das Malignitätsrisiko und die Gentests wichtig.

Das Ziel dieses Beitrags ist es, das differentialdiagnostische klinische Vorgehen zum Ausschluss oder zur Bestätigung von PPGL bei Patienten mit entsprechendem Verdacht aufzuzeigen. Die Diagnosestellung und die unabdingbare multidisziplinäre Betreuung von der Darstellung mittels bildgebender Verfahren bis hin zur Tumorresektion, wenn keine Metastasenbildung vorliegt, muss in entsprechenden Fachzentren erfolgen. Das letzte Kapitel ist der postoperativen Nachsorge der Patienten und der Kontrolle von Rezidiven gewidmet. Letztere sind immer möglich und umso häufiger, wenn der Tumor erblich bedingt ist.

Die klinische Präsentation von PPGL

Der Verdacht auf ein Phäochromozytom besteht im Allgemeinen bei Patienten mit schwer einstellbarer arterieller Hypertonie, bei denen die Ärzte nach einer sekundären Ursache suchen müssen, bei einem positiven biochemischen Diagnosetest im Falle eines zufällig entdeckten Nebennierentumors oder aufgrund eines familiären Syndroms. Die klassische Trias aus Kopfweg, Palpitationen und Schweissausbrüchen sowie eine Hypertonie treten sehr viel häufiger bei sporadischen PPGL (nicht durch Mutationen oder bekannte familiäre genetische Prädisposition erklärbar) als bei vererbaren Formen (Keimbahnmutationen) wie der MEN 2, dem von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS) oder dem Paragangliom-Syndrom Typ 4 mit Mutationen des SDHB-Gens auf [10]. Bei familiären Tumorsyndromen, bei denen sich die betroffenen Familienangehörigen regelmässig einmal jährlich einer Kontrolle unterziehen müssen, werden PPGL häufig in einem sehr frühen Entwicklungsstadium ohne die klassischen Symptome entdeckt.

* Die Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.



Henryk Zulewski



Eric Grouzmann

Eine übermässige Katecholaminsekretion und paroxysmale Hypertonie sind typisch für die Erkrankung, bei 10–20% der Hypertoniepatienten kann jedoch auch eine orthostatische Hypotonie bestehen [11]. Nichtsdestotrotz ist ein vergleichbarer Anteil der Patienten ohne Hypertonie ebenfalls von PPGL betroffen. Phäochromozytome der Nebenniere, die in Form von Inzidentalomen auftreten, werden jedoch erst später entdeckt und sind aufgrund einer vermehrten Umwandlung der Katecholamine innerhalb des Tumors in pharmakologisch inaktive Metanephine (siehe weiter unten) klinisch asymptomatisch. Weitere metabolische Auswirkungen von Phäochromozytomen wie Hyperglykämie, erhöhte Milchsäurewerte und Gewichtsverlust sind unspezifisch.

Eine Katecholaminsekretion kann durch verschiedene Stimuli wie die Induktionsphase der Anästhesie bei einem chirurgischen Eingriff, einen erhöhten intraabdominellen Druck (Husten oder Luftinsufflation bei einer geplanten laparoskopischen Untersuchung, erhöhter intraabdomineller Druck bei Schwangeren mit unerkanntem Phäochromozytom während der Wehen) [12] und Miktion bei einem Paragangliom der Harnblase ausgelöst werden. Zudem kann bei Patienten mit einem Phäochromozytom durch zahlreiche Medikamente wie Glukagon, Metoclopramid, Kontrastmittel, Betablocker oder trizyklische Antidepressiva eine hypertensive Krise ausgelöst werden [13].

In seltenen Fällen kann sich die Erkrankung auch in Form einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie äussern [12, 14]. Alle oben genannten klinischen Symptome sind Indikationen für die Durchführung biochemischer Tests zum Ausschluss eines Phäochromozytoms. Sie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Indikationen für die Durchführung eines biochemischen Tests.

Symptomatische Patienten

Kopfwahl, Schweissausbrüche, Tachykardie, Blässe

Therapierefraktäre Hypertonie gegenüber pharmakologischen Behandlungen (mit 3 Medikamenten, einschliesslich eines Diuretikums)

Unerklärliche Blutdruckschwankungen

Orthostatische Hypotonie, insbesondere bei Hypertoniepatienten

Plötzliche Hypertonie bei einem chirurgischen Eingriff oder Medikamenteneinnahme

Wiederholte unerklärliche oder mit einem harmlosen Ereignis assoziierte hypertensive Krisen

Asymptomatische Patienten

Nebennieren-Inzidentalom (25% der Tumore werden zufällig entdeckt)

Hereditäre Prädisposition

Kontrolle von Patienten, die bereits einen Tumor hatten, um ein Rezidiv auszuschliessen

Katecholaminsynthese und -metabolismus

Die Kenntnis des Katecholaminmetabolismus ist unerlässlich, um den geeignetsten Biomarker zum Ausschluss eines Tumors zu finden und später mögliche Erkrankungsrezidive zu kontrollieren [1].

Die Biosynthese und der Metabolismus der Katecholamine sind komplex und in Abbildung 1 detailliert dargestellt. In Kurzfassung wird das in den Nervenenden produzierte Noradrenalin (NA) hauptsächlich durch Monoaminoxidase (MAO) in einen inaktiven Metaboliten oxidiert, welcher passiv sezerniert wird. Das NA wird bei Stress durch Exozytose freigesetzt und durch spezifische Transporter von den Nervenzellen wieder aufgenommen. Durch die Expression von Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMTase) und Catechol-O-Methyltransferase (COMT) im Nebennierenmark werden zudem Adrenalin (A) und Metanephine produziert. Letztere diffundieren frei ins Blut. PPGL haben die Besonderheit, Katecholamine im Übermass zu produzieren, jedoch fehlt ihnen die Fähigkeit, diese zu oxidieren, wodurch ausschliesslich Metanephine synthetisiert werden. Aus den oben genannten Gründen kann es vorkommen, dass PPGL asymptomatisch bleiben (Inzidentalom), da sie ausschliesslich pharmakologisch inaktive Metanephine und wenige Katecholamine sezernieren. Während die Katecholamine intermittierend von den PPGL mit einer sehr kurzen Halbwertszeit (von ca. 2 Minuten) und in Konzentrationen, die mitunter von der endogenen Katecholaminproduktion des sympathoadrenergen Systems maskiert werden, in den Blutkreislauf freigesetzt werden, diffundieren die Metanephine mit einer sehr viel längeren Halbwertszeit passiv ins Blut. Aufgrund dieser Besonderheiten ist bei einem Verdacht auf PPGL theoretisch die Bestimmung der Metanephinkonzentration indiziert. Durch die Kombination der Enzyme COMT und MAO sowie weiterer Enzyme entsteht Vanillinmandelsäure (VMS), der Endmetabolit des enzymatischen Abbaus von NA und A, während Homovanillinsäure (HVS) das Abbauprodukt von DA ist.

Biochemische Diagnostik von PPGL

Lange vor den heutigen Erkenntnissen über den Katecholaminmetabolismus waren die Bestimmung der Katecholamine oder ihres Metaboliten (VMS) im Urin oder Blutplasma die einzigen verfügbaren Tests. Diese sind heute obsolet geworden und sollten nicht mehr angewendet werden, da sie falsch positive (bei Patienten, deren sympathoadrenerges System stimuliert ist: Panikattacken, Stress, Hyperhydrosis, Alkoholkonsum,

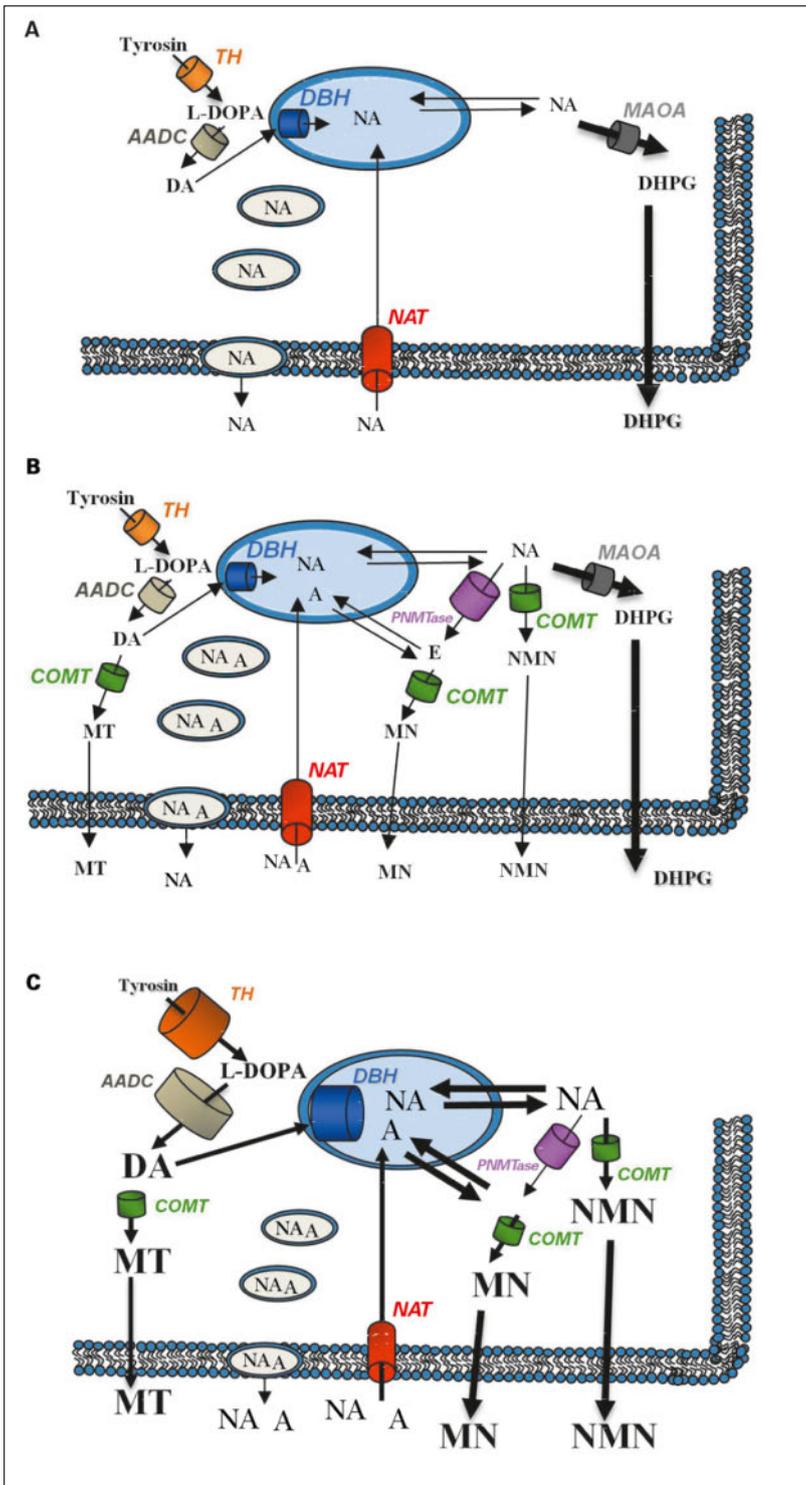


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Biosynthese und des Metabolismus der Katecholamine in (A) den sympathischen Nervenzellen, (B) im Nebennierenmark und (C) in einem Phäochromozytom.

Die Biosynthese von Katecholaminen beginnt mit der Umwandlung von Tyrosin in L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) durch Tyrosinhydroxylase (TH). L-DOPA wiederum wird mithilfe der Aromatischen-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) in Dopamin (DA) umgewandelt und in Vesikeln der sympathischen Nervenenden sowie der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks gespeichert. Durch die in den Vesikeln vorhandene Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH) wird DA in Noradrenalin (NA) umgewandelt. Ausschliesslich die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks können mithilfe von Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMTase) aus NA Adrenalin (A) synthetisieren. Es ist zu beachten, dass A und NA hauptsächlich in sekretorischen Granula vorkommen, um eine Sekretion «nach Bedarf» zu ermöglichen und somit die kardiovaskuläre und metabolische Homöostase aufrechtzuerhalten. Zwischen den Granula und dem Zellplasma besteht jedoch ein intensiver und beständiger Katecholamin-austausch. Die Wirkdauer der Katecholamine ist kurz und wird durch ihre Wiederaufnahme über spezifische Transporter (Noradrenalintransporter [NAT]) an der Oberfläche der Nervenendungen oder der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks reguliert. Es gibt zwei Hauptmechanismen, wie die Katecholamine durch Enzyme inaktiviert werden. Der erste besteht in der oxidativen Desaminierung des NA mithilfe von Monoaminoxidase (MAO) in 3,4-Dihydroxyphenylglycol (DHPG), ein pharmakologisch inaktives Molekül, in den noradrenergen Neuronen der sympathischen Nervenenden und des Nebennierenmarks. Der zweite Stoffwechselweg, der ausschliesslich im Nebennierenmark und in Phäochromozytomen existiert, besteht in der Inaktivierung des NA in Normetanephrin (NMN), von A in Metanephrin (MN) und von DA in Methoxythyramin (MT) mithilfe von COMT. Die sezernierten Metanephrine (NMN+MN+MT) können anschliessend mithilfe von Sulfotransferase 1A3 in der Darmwand sulfokonjugiert werden. Es ist wichtig anzumerken, dass Metanephrine, im Gegensatz zu Katecholaminen, welche ausschliesslich durch exozytotische Ereignisse sezerniert werden, nicht in Vesikeln gespeichert sind, sondern frei im Blutkreislauf zirkulieren. Überdies produzieren die entsprechenden Tumoren Katecholamine im Überschuss und exprimieren nur wenig MAO, woraus ein veränderter Metabolismus resultiert, bei dem die Katecholamine durch Catechol-O-Methyltransferase (COMT) inaktiviert werden. Dadurch kommt es zu einer Metanephrin-Überproduktion [15].

Schlafapnoesyndrom) und falsch negative Resultate (asymptomatische Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom, durch welches Katecholamine in Metanephrine verstoffwechselt werden, Patienten nach hypertensiver Krise mit kurzer Halbwertszeit der Katecholamine) ergeben können [17].

Infolgedessen wird die Bestimmung eines Parameters mit hohem negativen Vorhersagewert empfohlen, der eine entsprechende Sensitivität aufweist, um keinen Tumor zu übersehen. In klinischen Studien mehrerer unabhängiger Forschergruppen hat sich die Quantifizierung der Metanephrine als Test erster

Wahl zur Diagnose / zum Ausschluss von PPGL herauskristallisiert.

Urin oder Blutplasma testen?

Die Bestimmung von Metanephrinen im Urin

Eine 24-Stunden-Sammelurinprobe kann aufgrund der Schwierigkeit, den gesamten Urin von 24 Stunden zu erhalten, und aufgrund des Risikos, dass der Patient die Vorgehensweise bei einer Sammelurinprobe nicht verstanden hat, ein limitierender Faktor sein. Die Bestimmung des Metanephrin-Kreatinin-Quotienten kann die mit einer Sammelurinprobe verbundene Unsicherheit nur zum Teil ausräumen, sich jedoch als nützlich erweisen, wenn nur eine Spot-Urinprobe vorliegt. Anders als bei der Bestimmung des Katecholaminwerts müssen die Metanephrine nicht mit Säure stabilisiert werden. Für die Bestimmung von Metanephrinen im Urin sind die Ausstattung für eine Hochdruckflüssigkeitschromatographie kombiniert mit einer elektrochemischen Detektion (HPLC-EC) sowie qualifiziertes Personal zur Testdurchführung erforderlich.

Die Bestimmung von Metanephrinen im Blutplasma

Die Bestimmung von Metanephrinen im Blutplasma ist der Test mit der höchsten Spezifität und Sensitivität, erfordert jedoch eine Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (HPLC-MS/MS) zur Bestimmung des MT, da die Sensitivität des HPLC-EC dafür nicht ausreicht. Ein kritischer Faktor sind die präanalytischen Bedingungen. Wir empfehlen die Nüchternblutentnahme der Patienten, da eine Ernährung mit viel Kaffee, Schokolade, Bananen, Ananas, Nüssen und L-DOPA-reichem Getreide das Resultat der Gesamtmetanephrine und in geringerem Masse das der freien Metanephrine im Blutplasma verfälschen

kann. Um eine Stimulation des sympathischen Nervensystems zu vermeiden, müssen die Patienten 15–20 min vor der Blutentnahme liegen, um falsch positive Resultate auszuschliessen (Erhöhung der Normmetanephrinkonzentration [NMN] im Sitzen um 20%). Überdies müssen die Blutproben innerhalb von 30 min nach der Entnahme zentrifugiert werden, um den Abbau der freien Metanephrine zu verhindern. Alternativ können die Gesamtmetanephrine im Blutplasma (freie + sulfokonjugierte Metanephrine) bestimmt werden. Diese weisen eine lange Halbwertszeit auf und müssen nicht rasch zentrifugiert werden. Da die sulfokonjugierten Formen hingegen über die Nieren eliminiert werden, sollten diese ausschliesslich bei Patienten mit einer GFR von >60 ml/min und in Arztpraxen ohne Zentrifuge bestimmt werden [17].

Die Diagnostische Performance der Metanephrinbestimmung

Studien weisen auf eine gleichwertige diagnostische Performance der Bestimmung von freien Metanephrinen im Blutplasma und von Metanephrinen im Urin hin (Tab. 2). Die Sensitivität der Bestimmung freier Metanephrine im Blutplasma liegt bei ca. 89–100% mit einer Spezifität von 89–97%, während die Sensitivität der Bestimmung von Metanephrinen im Urin 95–97% mit einer Spezifität von 69–91% beträgt [18]. Die Bestimmung der Gesamtmetanephrine im Blutplasma derselben Blutprobe ist von Vorteil, um die anderen Resultate zu bestätigen und so die Spezifität der Tests zu verbessern sowie das Risiko falsch positiver Ergebnisse zu verringern, welche zusätzliche Kosten verursachen und für den Patienten Stress bedeuten [17].

In den Empfehlungen eines Expertenrates der «Endocrine Society» wird angegeben, der Sensitivität der Tests den höchsten Stellenwert einzuräumen, um keine PPGL zu übersehen [19]. Die Bestimmung der Metane-

Tabelle 2: Die diagnostische Performance der Metanephrinwerte beim Phäochromozytom. In der nachfolgenden Tabelle sind Studien an über 40 Patienten und 150 Kontrollpersonen aufgeführt. Die Metanephrinkonzentration wurde mittels LC-MS/MS oder HPLC-EC bestimmt. Studien, in denen die Metanephrinkonzentration mittels immunologischer Verfahren bestimmt wurde, sind in dieser Tabelle nicht angegeben.

Studie	Messwert	Diagnostische Performance	
		Sensitivität % (n)	Spezifität % (n)
Lenders et al. [24]	MNP	99 (211/214)	89 (567/644)
	MNU	97 (102/105)	69 (310/452)
Giovanella et al. [25]	MNP	95 (42/44)	95 (140/148)
Perry et al. [26]	MNU	97 (99/102)	91 (368/404)
Grouzmann et al. [17]	MNP	96 (44/46)	89 (102/114)
	MNU	95 (38/40)	86 (121/140)
Daerr et al. [27]	MNP	94 (58/62)	97 (425/438)
	MNU	95 (55/58)	80 (352/439)
Weismann et al. [28]	MNP	98 (53/54)	100 (286/287)

MNU = Metanephrine im Urin, MNP = Metanephrine im Plasma, LC-MS/MS = Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung, HPLC-EC = Hochdruckflüssigkeitschromatographie kombiniert mit elektrochemischer Detektion.

phrine im Blutplasma scheint dieses Kriterium zu erfüllen, jedoch auf Kosten einer Spezifität von 86–100% mit einem Risiko von bis zu 14% falsch positiver Ergebnisse. Bei der Bestimmung der Metanephrine im Urin ist die oben genannte Problematik noch stärker ausgeprägt, da bei dieser Methode noch mehr falsch positive Resultate zustande kommen als bei der Bestimmung der Metanephrine im Urin. Daher kann die Suche nach den Ursachen für falsch positive Resultate für Ärzte ein Fass ohne Boden sein und sie sollten sich diesbezüglich an Spezialisten wenden, die den wahrscheinlichen Grund für eine Erhöhung der zirkulierenden Metanephrene erklären oder zusätzliche Tests zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Verdachtsdiagnose durchführen können.

Pharmakologische Ursachen für falsch positive Resultate

Wenn ein analytisches Problem aufgrund einer nicht aussagekräftigen Methode ausgeschlossen werden kann, sind die häufigsten Ursachen für falsch positive Resultate mit der Einnahme von Medikamenten wie polyzyklischen Antidepressiva oder Medikamenten und Substanzen, welche den Sympathikus stimulieren (Amphetamine, Kokain, Koffein, Nikotin) verbunden, welche die Katecholaminwiederaufnahme in den Nervenzellen beeinflussen [19]. Auch MAO-Hemmer können für falsch positive Resultate verantwortlich sein. Ferner sind Antihypertensiva, einschliesslich Kalziumantagonisten und Alpha-1-Blockern eine mögliche Ursache für falsch positive Metanephrinwerte, im Gegensatz zu Diuretika und Medikamenten, welche das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen und sich nicht auf die Metanephrinkonzentration auswirken.

Diese pharmakologischen Interferenzen sind umso problematischer, da eine grosse interindividuelle Variabilität im aminergen Ansprechen auf die oben genannten Medikamente besteht. Daher wird dringend empfohlen, dem Labor eine Liste der Medikamente vorzulegen, die der Patient einnimmt, um ein eventuelles falsch positives Resultat korrekt interpretieren zu können. In diesem Fall empfehlen wir, wenn es der klinische Zustand erlaubt, die Analysen nach Absetzen der unter Verdacht stehenden Behandlung oder nachdem diese durch eine andere Therapie substituiert wurde, zu wiederholen.

Auch die Referenzbereiche sind bei der Auswertung der Laborwerte problematisch. So beträgt beispielsweise der oberste Grenzwert der Mayo Clinic für NMN im Blutplasma, unabhängig von der untersuchten Population, 0,9 nmol/l mit 20% falsch positiven Ergebnissen. Dies bedeutet, dass bei einer Vortestwahrscheinlichkeit für PPGL von 0,5%, der therapierefraktären Hypertoniker

in der Allgemeinbevölkerung lediglich einer von 200 Patienten an der Erkrankung leiden dürfte, während bei der Laborbestimmung 39 von 40 Patienten ungerechtfertigterweise positiv getestet werden. Im «Centre Hospitalier Universitaire Vaudois» (CHUV) verfolgen wir einen anderen Ansatz, basierend auf der Bestimmung von Referenzwerten in Übereinstimmung mit der klinischen Anamnese, aufgrund derer der Arzt die Laboruntersuchungen verordnet hat. So haben wir bei therapierefraktären Hypertonikern den oberen NMN-Grenzwert unter 1,39 nmol/l und bei Patienten mit asymptomatischem Inzidentalom auf 0,71 nmol/l festgelegt. Auf diese Weise konnten die falsch positiven Ergebnisse um die Hälfte verringert werden. Überdies ermöglicht die kombinierte Bestimmung der freien und Gesamtmetanephrene im Blutplasma eine Verbesserung der Spezifität der Diagnostik, indem der zweite Test zur Bestätigung eines positiven Erstresultats genutzt wird [17].

Wenn der Test trotz alledem eine Metanephrinkonzentration in der Grauzone ergibt (Werte unter, jedoch nahe dem obersten Grenzwert), kann noch immer ein dynamischer Clonidin-Suppressionstest durchgeführt werden (Clonidin hemmt die neuronale NA-Sekretion, indem es die Alpha-2-Adrenorezeptoren stimuliert). Eine Abnahme der NMN-Konzentration von weniger als 40% drei Stunden nach Clonidingabe und ein NMN-Wert von weiterhin über 0,7 nmol/l sagt mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 96% PPGL vorher [20].

Der biochemische Phänotyp von Phäochromozytomen

Sporadische PPGL (ca. 2/3 der entdeckten Tumore) sezernieren sowohl MN als auch NMN. Bei einer relativ jungen Population hingegen ist die übermässige Sekretion von MN und NMN ein Indikator für eine MEN 2, bedingt durch eine Mutation des RET-Gens, während eine ausschliessliche NMN-Sekretion auf ein von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS) hinweist. Die gleichzeitige Produktion von NMN, MN und MT kann auf eine Neurofibromatose Typ 1 (NF1) hindeuten und eine isolierte Erhöhung von MT wird im seltenen Fall Dopaminproduzierender Paragangliome festgestellt. Eine NMN- und MT-Erhöhung bei normalem oder leicht erhöhtem MN ist mit einer Mutation des SDHB-Gens assoziiert, welche wiederum mit einem um das Fünffache erhöhten Risiko für metastasierende PPGL einhergeht [20].

Bildgebende Verfahren

Nach der biochemischen Diagnose von PPGL besteht der nächste Schritt in der Feststellung der Tumorlokalisierung. Obgleich sporadische Phäochromozytome, die

üblicherweise über 3 cm gross sind, mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) mit sehr hoher Sensitivität (98–100%) festgestellt werden können, ist es möglich, dass die Spezifität aufgrund der zunehmenden Inzidentalomprävalenz auf 70% sinkt. Dies ist einer der Gründe, weshalb wir es vorziehen, eine CT mit einer MIBG-Szintigraphie zu kombinieren (Spezifität von 95–100%) [21]. Bei Patienten mit biochemisch bestätigtem Phäochromozytom weist die MIBG-Szintigraphie eine hervorragende Spezifität auf und kann auch bei Patienten mit familiären Phäochromozytomen, wie dem MEN-2-Syndrom, bei denen es häufiger zu beidseitigen Manifestation kommt, sehr sinnvoll sein. Die MRT ist eine hervorragende Alternative, wenn (z.B. aufgrund einer Schwangerschaft) keine CT durchgeführt werden kann [16]. Bei Verdacht auf ein malignes Phäochromozytom stellt die FDG-PET eine hervorragende Alternative mit einer sehr guten Sensitivität und Spezifität dar.

Behandlung des Phäochromozytoms

Nach erfolgter biochemischer Diagnostik des Phäochromozytoms sollte rasch mit einer medikamentösen Behandlung begonnen werden. Die Behandlung verfolgt zwei Ziele. Zum einen geht es um die Therapie von Symptomen bei symptomatischen Patienten sowie um die Vermeidung der Konsequenzen einer potentiell fatalen Katecholaminausschüttung, die beispielsweise beim hämorrhagischen Phäochromozytom auftreten können. Zum anderen dient die Therapie der Operationsvorbereitung. Wie empfehlen das Phenoxybenzamin, einen irreversiblen Alpha-Rezeptor-Blocker, bei dem es auch eine sehr grosse Erfahrung gibt. Dieses entspricht auch den Empfehlungen von Experten der «Endocrine Society». Die Startdosis beträgt 10 mg/Tag mit einer Steigerung der Dosis alle 2–3 Tage um 20 mg bis zu einer Zieldosis von ca. 1 mg/kg Körpergewicht. Das Phenoxybenzamin ist jedoch in der Schweiz nicht routinemässig erhältlich und muss in der Apotheke bestellt werden, was 1–2 Tage dauern kann. Alternativ kann das Doxazosin, ein reversibler Alpha-Rezeptor-Blocker, verwendet werden, wobei hier die Startdosis bei 2 mg täglich liegt mit Erhöhung der Dosierung bis ca. 16 mg/Tag in 10–14 Tagen [22]. Drei Tage vor dem Eingriff kann zusätzlich ein Betablocker verabreicht werden, um eine eventuelle Tachykardie zu kontrollieren, welche bei der Gabe eines Alphablockers auftreten kann. Klinische Indikationen für eine effektive Hemmung der α -Adrenorezeptoren sind orthostatische Hypotonie und eine verstopfte Nase. Um das intravasculäre Volumen zu erhöhen, eine orthostatische Hypotonie und Schwindel zu verhindern, erhalten die Pa-

tienten eine salzhaltige Kost. Im Spital empfehlen wir Infusionen mit 2000 ml physiologischer NaCl-Lösung während 24–48 Stunden vor dem chirurgischen Eingriff. Aufgrund dieser Volumengabe, durch welche eine perioperative Hypotonie nach der Tumorresektion angesichts der noch bestehenden Hemmung der α -Adrenorezeptoren verhindert werden soll, nehmen die Patienten typischerweise 2 kg zu [16].

Die Behandlung erster Wahl bei Phäochromozytomen ist die chirurgische Tumorresektion, welche in Fachzentren mit Chirurgen und Anästhesieteams erfolgen sollte, die diesen Eingriff regelmässig durchführen. Die bevorzugte Operationsmethode ist ein laparoskopischer Eingriff, da dieser mit einer geringeren Morbidität und einem kürzeren Spitalaufenthalt assoziiert ist als eine offene Operation. Auch bei Patienten mit beidseitigem oder familiärem Phäochromozytom, welche ein erhöhtes Risiko für eine beidseitige Manifestation der Erkrankung bergen, ist ein minimalinvasiver Eingriff unter Erhaltung der Nebennierenrinde angezeigt, um die endogene Kortison- und Aldosteronsekretion zu erhalten.

Postoperative Überwachung

Phäochromozytome können mehrere Jahre nach ihrer chirurgischen Entfernung rezidivieren. Die Gesamtrezidivrate wird auf einen Fall jährlich pro 100 Patienten geschätzt, ist jedoch bei syndromatischen Fällen sehr viel höher [23]. Patienten mit einer Mutation des RET-Gens weisen ein 50%iges Risiko für die Entstehung eines Tumors auf, während solche mit einem Defekt des NF1-Gens, der Neurofibromatose Typ 1 verursacht, lediglich ein Risiko von 2% aufweisen, in ihrem Leben ein Phäochromozytom zu entwickeln. Folglich wird eine kontinuierliche Überwachung in Form einer jährlichen Bestimmung der freien Metanephriene im Blutplasma empfohlen. Die europäische Gesellschaft für Endokrinologie schlägt vor, 2–6 Wochen nach der Operation mit einer biochemischen Überwachung der Metanephrienkonzentration, inklusive Methoxythyramin, zu beginnen und die Patienten anschliessend jährlich zu kontrollieren. Dieser empfohlene Kontrollrhythmus ist willkürlich, da keine Langzeitstudien vorliegen, und sollte wahrscheinlich, entsprechend des jeweiligen Syndroms, an den zu erwartenden Wachstumsrhythmus des Tumors angepasst werden. Abbildung 2 zeigt die Entwicklung des freien Metanephriens im Blutplasma bei einer 31,3-jährigen Patientin, die mit 22,2 Jahren aufgrund eines Phäochromozytoms operiert (2006) und 5 Jahre später mit 27,2 Jahren erneut operiert wurde (2011). Die Konzentration des freien MN war zwischen den beiden Operationen schrittweise gestiegen und hat

Korrespondenz:
Dr. pharm. Eric Grouzmann
Service de Biomédecine
Laboratoire des Catécholamines et Peptides
CHU Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Eric.Grouzmann[at]chuv.ch

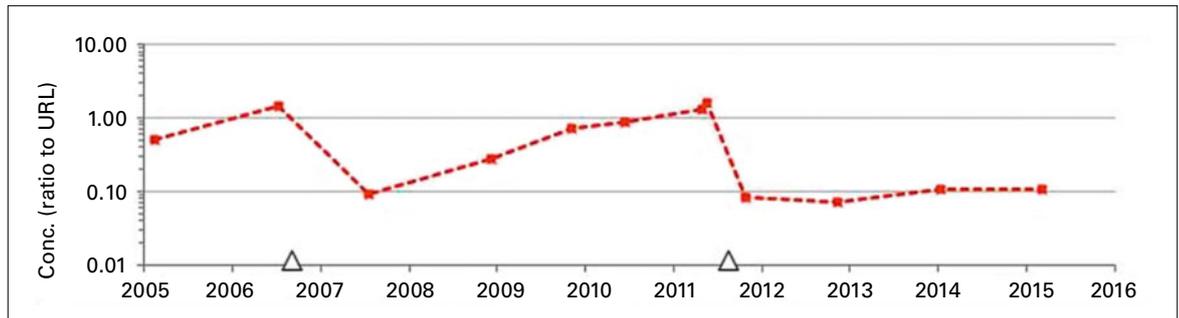


Abbildung 2: Kontrolle der Metanephrinkonzentration bei einer Patientin mit MEN-2-Syndrom. Die freie Metanephrinkonzentration im Blutplasma ist auf den obersten Grenzwert des Referenzbereichs («upper reference limit», [URL]) normiert. Die Dreiecke zeigen das Resektionsdatum des jeweiligen Tumors im Jahr 2006 und 2011 an.

sich als prädiktiv für das Rezidiv erwiesen, obgleich sie mehrfach unter dem obersten Grenzwert für einen positiven Test gelegen hatte und keine Symptome aufgetreten waren. Durch die frühzeitige Tumorbehandlung mittels laparoskopischer Enukleation im Jahr 2011 konnte die Nebenniere der Patientin erhalten werden. Die aktuellen Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie raten allen Patienten mit PPGL zu einem Gentest [18]. In der Schweiz werden Gentests derzeit routinemässig bei Verdacht auf das MEN-2-Syndrom durchgeführt, da uns die damit verbundenen Risiken der Entwicklung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms bekannt sind und aufgrund der hohen Penetranz dieser Mutation. Auf diese Weise können wir die Behandlung und Betreuung dieser

Patienten, einschliesslich des Screenings eventuell betroffener Familienangehöriger, entsprechend anpassen. Für alle anderen Mutationen, insbesondere erst vor Kurzem entdeckte, liegen uns jedoch keine derartigen Informationen vor und die klinische Betreuung der betroffenen Patienten unterscheidet sich mit oder ohne Gentests nicht, da in diesen Fällen keine unterschiedlichen Behandlungen existieren. Daher sollten die Folgen eines genetischen Tests mit dem Patienten ausführlich diskutiert werden, da der Nachweis einer Mutation das Lebensgefühl des Betroffenen substantiell beeinträchtigen und er zudem im Alltag auch auf erhebliche Probleme stossen kann, wenn er zum Beispiel eine Lebensversicherung und private Zusatzversicherung mit der Krankenkasse abschliessen will. In solchen Fällen kann es hilfreich sein, eine genetische Beratung zu Rate zu ziehen.

Das Wichtigste für die Praxis

- Das Phäochromozytom ist ein seltener, jedoch im Falle einer starken Katecholaminsekretion potentiell tödlicher Tumor.
- Patienten, die mit einer Symptomtrias, einem Nebennieren-Inzidentalom, einer Therapieresistenz gegenüber Antihypertensiva oder einem familiären Syndrom in die Konsultation kommen, sollten gescreent werden.
- Die Diagnosestellung erfolgt biochemisch anhand der Bestimmung der Metanephrinkonzentration, vorzugsweise im Blutplasma.
- Es wird empfohlen, sich an ein Fachlabor zu wenden, welches eigene Referenzwerte entsprechend des klinischen Zustands des Patienten festgelegt hat.
- Nach der Diagnosestellung ist die Lokalisation des Tumors zu bestimmen.
- Bei nicht metastasierenden Tumoren erfolgt eine chirurgische Behandlung.
- Zur Operationsvorbereitung des Patienten ist die Hemmung der α -Adrenorezeptoren durch die Gabe von Phenoxybenzamin oder Doxazosin erforderlich. Anschliessend erfolgt eine Hemmung der β -Adrenorezeptoren.
- 14 Tage nach der Operation wird die Metanephrinkonzentration im Blutplasma bestimmt, um sicherzugehen, dass die Biomarkerwerte wieder innerhalb des Referenzbereichs liegen.
- Für die Häufigkeit der biochemischen Kontrolluntersuchungen zur Feststellung eines möglichen PPGL-Rezidivs gibt es keine Richtwerte, wir empfehlen jedoch eine jährliche Kontrolle der Metanephrinkonzentration.

Perspektiven

Es fehlen nach wie vor Biomarker, um die 10% der Patienten mit metastasierenden PPGL frühzeitig aufzuspüren, für welche es bis dato keine Behandlung mit nachhaltigen Remissionschancen gibt. Solange kein biochemischer Biomarker gefunden wurde, der ein PPGL-Rezidiv mit höchstmöglicher Sensitivität nachweisen kann, wird weiterhin empirisch ein jährlicher Kontrollrhythmus beibehalten.

Verdankung

Wir möchten uns herzlich bei Herrn Dr. med. Karim Abid für seine Hilfe bei der Erstellung von Abbildung 1 bedanken. Ferner danken wir Herrn Professor Andreas Zollinger, Chefarzt des Instituts für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Stadtspitals Triemli, Zürich, für die hilfreichen Gespräche bei der Erstellung des Manuskripts.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.