

Phäochromozytome und funktionelle Paragangliome

Roman Trepp, Felix Kühn, Christoph Stettler

Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Inselspital, Universitätsspital Bern

Quintessenz

- Phäochromozytome entstammen den Nebennieren, funktionelle Paragangliome den sympathischen Ganglien des Grenzstranges.
- Typische Symptome («6 P»): Pressure, pain, perspiration, palpitation, pallor, paroxysms.
- Indikationen zum Screening: verdächtige Symptomatik, arterielle Hypertonie mit Therapieresistenz und/oder Alter unter 30 Jahren und/oder paradoxem Anstieg unter Betablocker oder Metoclopramid, adrenales Inzidentalom, genetische Prädisposition.
- Zuerst die biochemische Diagnostik (24h-Urin auf Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Metanephrin und Normetanephrin und/oder Plasma auf Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Metanephrin, Normetanephrin und Methoxytyramin), dann die bildgebende (MRI/CT Abdomen, ggf. MIBG-Szintigraphie, MRI/CT von Hals und Thorax, PET-CT, Octreotid-Szintigraphie).
- Präoperative Vorbereitung: Alphablocker Phenoxybenzamin in ansteigender Dosierung (alternativ auch Kalziumantagonist möglich) und Volumenrepletion, Zielblutdruck sitzend systolisch 110–120 mm Hg, leichte Orthostase um 20 mm Hg sowie Gewichtszunahme von 2 bis 3 kg.
- Indikationen zum genetischen Screening: Alter unter 40–50 Jahren, bilaterale Phäochromozytome, funktionelle Paragangliome, positive Familienanamnese, Metastasen, auf assoziiertes genetisches Syndrom verdächtige Befunde.
- Malignität ist durch den Nachweis von Metastasen definiert, welche sich in ca. 10% der Fälle finden, teilweise erst im Langzeitverlauf.

Einleitung



Roman Trepp

Katecholaminproduzierende Tumoren lassen sich in zwei Gruppen unterteilen, die adrenal lokalisierten Phäochromozytome und die von den sympathischen Ganglien des Grenzstrangs ausgehenden funktionellen Paragangliome. Nur ein Teil der sympathischen Paragangliome ist funktionell und produziert Katecholamine in relevanten Mengen. Die meist im Hals- und Kopfbereich lokalisierten parasymphatischen Paragangliome sind fast immer nichtfunktionell. Um Missverständnisse zu vermeiden, sprechen wir von Phäochromozytom, wenn der katecholaminproduzierende Tumor in der Nebenniere lokalisiert ist, und von funktionellem Paragangliom, wenn er ausserhalb liegt.

Die jährliche Inzidenz von Phäochromozytomen und funktionellen Paragangliomen liegt bei nur knapp 1 pro 100 000 Einwohner; entsprechend wird in der Literatur eine gewisse Vorselektion empfohlen, bevor man weitergehende Abklärungen verordnet. In der Regel wird in

folgenden Situationen die Suche nach einem katecholaminproduzierenden Tumor durchgeführt:

- verdächtige Symptomatik (siehe weiter unten);
- arterielle Hypertonie mit Therapieresistenz (mehr als drei Antihypertensiva), Alter unter 30 Jahren und/oder paradoxem Blutdruckanstieg unter Betablocker oder Metoclopramid;
- adrenales Inzidentalom;
- genetische Prädisposition.

Selbst mit dieser Vorselektion lässt sich nur in ca. 1 von 300 Fällen ein Phäochromozytom oder ein funktionelles Paragangliom nachweisen, da die ersten drei Kriterien eine niedrige Vortestwahrscheinlichkeit aufweisen. Eine moderate bis hohe Vortestwahrscheinlichkeit besteht bei genetischer Prädisposition bzw. positiver Familienanamnese sowie bei Kombination einer suggestiven Symptomatik und verdächtiger Bildgebung.

Klinik

Fallbeispiel (Teil 1)

Ein 42-jähriger Mann wies sich selbst auf den Notfall zu. Er hatte zuvor bei der Arbeit plötzlich pochenden Herzschlag und Kopfschmerzen verspürt, daraufhin entwickelte er krampfartige Magenschmerzen mit Übelkeit und mehrmaligem Erbrechen. In den letzten fünf Jahren hatte er etwa zweimal pro Jahr gleiche Episoden gehabt, öfters auch nächtliches Aufwachen wegen pochenden Herzschlags.

Er hatte sich deshalb bereits kürzlich einmal auf der Notfallstation vorgestellt. Die damalige Episode war als Panikattacke beurteilt worden. EKG und Troponin waren zu diesem Zeitpunkt negativ gewesen, wenngleich das Troponin im Verlauf leicht, aber nicht signifikant innerhalb des Referenzbereiches angestiegen war. Eine damalige 24h-Urinsammlung auf Porphyrinmetabolite fiel unauffällig aus, eine abdominale Bildgebung war bisher nicht durchgeführt worden.

Beim jetzigen Eintritt fanden sich eine Sinustachykardie von 108/min, eine Blutdruckerhöhung auf 193/86 mm Hg, eine gemischte Säure-Base-Störung bei deutlicher Hyperventilation und Laktatakkumulation (ABGA: pH 7,7, pCO₂ 13 mm Hg, Bikarbonat 16 mmol/l, pO₂ 117 mm Hg, Lactat von 7,6 mmol/l), ein positives Troponin sowie eine im Verlauf bis 409 U/l ansteigende Kreatinkinase. Das EKG zeigte neu inferiore Q-Zacken, die vor einem Monat nicht vorhanden gewesen waren. Mittels eines Angio-CT des Thorax wurden Lungenembolien ausgeschlossen.

Die klassische Trias von anfallartigen Kopfschmerzen, Schweissausbrüchen und tachykarden Palpitationen

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

findet sich nur bei etwa einem Viertel der Patienten. Schweissausbrüche und Palpitationen in Assoziation mit Angst-/Nervositätszuständen sowie pektanginös anmutenden Beschwerden sind klinisch meist nicht eindeutig von den häufigeren Panikattacken zu differenzieren. Das Fehlen offensichtlicher psychosozialer Auslöser lässt einen hier eher an die Möglichkeit einer somatischen Ursache denken.

Im angloamerikanischen Sprachraum werden die Symptome von Phäochromozytomen und funktionellen Paragangliomen als «6 P» zusammengefasst:

1. Pressure
2. Pain (head, chest, abdominal)
3. Perspiration
4. Palpitation
5. Pallor
6. Paroxysms

Zumindest eines dieser sechs Symptome lässt sich bei den meisten Patienten eruieren, entsprechend ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei vollständig asymptomatischen Patienten gering. Infolge der zunehmend aus anderen Indikationen durchgeführten abdominalen Bildgebungen werden Phäochromozytome und funktionelle Paragangliome allerdings zunehmend auch in asymptomatischen Frühstadien entdeckt.

Bei 90% der Patienten findet sich eine arterielle Hypertonie, jedoch nur in der Hälfte der Fälle von anfallartigem Charakter. Selten kann – vor allem bei dopaminsezernierenden Tumoren – auch eine (orthostatische) Hypotonie im Vordergrund stehen.

Als typisch gilt das Erblassen während eines Anfalls, wobei selten auch ein Flush infolge zeitgleicher Sekretion biogener Amine oder aktiver Peptide auftreten kann. Gelegentlich lassen sich provozierende Umstände eruieren, beispielsweise eine Erhöhung des intraabdominalen Drucks beim Stuhlgang oder bei tiefer Palpation des Abdomens. Auch während Anästhesie, invasiver diagnostischer Eingriffe oder Operationen kann es zu einer vermehrten Katecholaminsekretion kommen. Bei funktionellen Paragangliomen finden sich in gewissen Fällen speziell lokalisationsbezogene Anfallsauslöser (so betreuten wir in den letzten Jahren zweimal Patienten mit miktionsabhängigen Krisen bei einem Tumor in der Blasenwand). Als klassische medikamentöse Anfallsauslöser sind vor allem Betablocker und Metoclopramid bekannt. Die paradoxen Blutdruckanstiege bei Verabreichung von Betablockern ohne vorgängige Alphablockade erklären sich durch den Wegfall der via β_2 -Rezeptoren vermittelten Vasodilatation, welche sonst der α -Rezeptoren-vermittelten Vaso-konstriktion entgegenwirkt. Metoclopramid kann über Stimulation von Dopamin- und/oder Serotoninrezeptoren eine verstärkte Katecholaminsekretion von Phäochromozytomen und funktionellen Paragangliomen provozieren.

Gefürchtet sind die seltenen, aber potentiell letalen Kardiomyopathien mit fokalen oder globalen Hypo-/A-/Dyskinesien der Ventrikelwände bei angiographischem Ausschluss einer Koronarischämie. Verdächtig kann ein mit den neueren hochsensitiven Assays gemessener Verlaufsanstieg des Troponins während bzw. nach einem Anfall sein, auch wenn sich der Anstieg wie im Fallbei-

spiel noch unterhalb der bezüglich Herzinfarkt verdächtigen Grenze befinden kann. Ähnlich wie bei der «Stress»-induzierten (sogenannten Takotsubo-)Kardiomyopathie sind die Veränderungen potentiell reversibel.

Biochemische Diagnostik

Auch bei Phäochromozytomen und funktionellen Paragangliomen soll die biochemische Abklärung der bildgebenden Diagnostik vorgehen. Dies begründet sich dadurch, dass die Diagnose allein bildgebend weder sicher bestätigt noch ausgeschlossen werden kann. Bei nicht ausreichend begründeter Bildgebung läuft man entsprechend Gefahr, die nicht unbedeutende Anzahl von *victims of modern imaging technology* ohne zugrundeliegende Erkrankung zu erhöhen.

Die beiden verfügbaren Routinetests zur biochemischen Diagnose sind die Untersuchung des angesäuerten 24h-Urins auf Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Metanephrin und Normetanephrin (die Vanillinmandelsäure sollte aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität nicht mehr gemessen werden) sowie die Messung von Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Metanephrin, Normetanephrin und Methoxytyramin im Plasma.

Trizyklische Antidepressiva, Carbi- und Levodopa sowie systemisch wirkende Sympathomimetika (Ephedrin, Pseudoephedrin, Amphetamine) können mit der Messung interferieren und sollten vor der Probengewinnung pausiert werden (Faustregel zwei Wochen). Gegebenenfalls sind auch anderweitige Medikamente (diskutiert werden unter anderem der nichtselektive Alphablocker Phenoxybenzamin), ernährungsbedingte Interferenzen und physiologische Stressreaktionen bei der Interpretation der Resultate zu berücksichtigen. Auch Kokain kann dosisabhängig zu deutlich erhöhten Katecholaminwerten führen und so die Diagnostik fehlerhaft machen.

Als Faustregel werden erst mehr als dreifach über dem oberen Referenzbereich liegende Resultate als klar pathologisch angesehen. Da Plasmametanephrine und -catecholamine eine höhere Sensitivität im Vergleich zur Urinmessung aufweisen und dadurch häufiger falsch positive Befunde resultieren, sind Vorbereitung und korrekte Probeentnahme hier noch wichtiger:

- während sechs Stunden vor Blutentnahme kein Kaffee, kein Tee, keine Schokolade, keine Bananen und keine Zigaretten;
- peripher-venösen Zugang legen, daraus nach 15–30 Minuten Liegen Heparinplasmarröhrchen auf Eis abnehmen;
- Probe innerhalb von 30 Minuten bei 4 °C zentrifugieren und anschliessend tiefgefrieren (oder direkt analysieren).


Ob der Urin- oder der Plasmamessung der Vorzug gegeben werden soll, wird kontrovers diskutiert. Eine Möglichkeit ist eine Differenzierung gemäss der Vortestwahrscheinlichkeit (siehe auch Einleitung), wobei nicht selten im Verlauf dann unabhängig davon doch beide Untersuchungsmethoden zum Zug kommen:

- geringe Vortestwahrscheinlichkeit: eher zuerst 24h-Urinmessung plus bei grenzwertigem Resultat ergänzend Plasmamessung;

Katecholamine	Abbauprodukte	Interpretation
Dopamin	⇒ Methoxytyramin	Assoziiert mit Malignität. Assoziiert mit SDHB-Mutation.
↓		
Noradrenalin	⇒ Normetanephrin	Eher funktionelles Paragangliom. Bei Phäochromozytom assoziiert mit VHL.
↓		
Adrenalin	⇒ Metanephrin	Eher Phäochromozytom. Assoziiert mit MEN2.

Abbildung 1
Katecholaminstoffwechsel.

- moderate Vortestwahrscheinlichkeit: eher zuerst Plasmamessung plus bei grenzwertigem Resultat ergänzende 24h-Urinmessung;
- hohe Vortestwahrscheinlichkeit: zeitgleich Plasma- und 24h-Urinmessung.

Die meisten Untersuchungen werden wie erwähnt bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit durchgeführt. Nicht selten müssen bei grenzwertigen Befunden und/oder anhaltendem Verdacht die Messungen wiederholt werden. Von der Verteilung der Katecholamine und ihrer Metaboliten können in gewissen Fällen Informationen zur möglichen Lokalisation und manchmal auch hinsichtlich mutmasslicher Dignität des Tumors abgeleitet werden (Abb. 1 ). Dopamin wird durch das Enzym Dopamin-β-Hydroxylase zu Noradrenalin umgewandelt, welches wiederum durch das Enzym Phenylethanolamin-N-Methyltransferase zu Adrenalin überführt wird. Die Induktion der Phenylethanolamin-N-Methyltransferase benötigt hohe lokale Glukokortikoidkonzentrationen, wie sie in erster Linie in den Nebennieren anzutreffen sind. Bei Phäochromozytomen finden sich entsprechend in der Regel signifikante Anstiege von Adrenalin und seines Abbauproduktes Metanephrin (eine Ausnahme bilden die nur gering Phenylethanolamin-N-Methyltransferase exprimierenden Phäochromozytome im Rahmen des Von-Hippel-Lindau-Syndroms); bei funktionellen Paragangliomen werden hingegen vor allem Noradrenalin und sein Abbauprodukt Normetanephrin gemessen. Mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors kann es zu vorwiegender Erhöhung von Dopamin bzw. seines Abbauproduktes Methoxytyramin kommen.

Das Chromogranin A hilft aufgrund seiner relativ geringen Spezifität zwar nur sehr eingeschränkt bei der Diagnosestellung, kann aber als Verlaufsparemeter gute Dienste leisten. Zu beachten gilt, dass der Marker unter anderem durch Protonenpumpenblocker und Niereninsuffizienz «falsch» erhöht sein kann.

Infolge der hohen Wertigkeit der oben genannten Routinetest werden weiterführende diagnostische Untersuchungsmöglichkeiten wie zum Beispiel der Clonidin-Suppressionstest oder der Glukagon-Provokationstest bei uns kaum mehr verwendet.

Bildgebende Diagnostik

Nach der biochemischen Diagnosestellung folgt die bildgebende Lokalisation. Etwa 85% der katecholaminproduzierenden Tumoren sind Phäochromozytome, 15% sind funktionelle Paragangliome, wobei von letz-

teren etwa $\frac{2}{3}$ abdominal bzw. $\frac{1}{3}$ extraabdominal lokalisiert sind.

Die bildgebende Suche beginnt mit einem MRI oder CT Abdomen. Die beiden Modalitäten haben wahrscheinlich eine vergleichbare diagnostische Wertigkeit; die Sensitivität liegt bei jeweils ca. 95%. Nicht als beweisend, aber als stark hinweisend für Phäochromozytome gelten eine Grösse über 3 cm, eine erhöhte Dichte im Nativ-CT (>20 Hounsfield-Einheiten), ein verzögerter «Washout» des CT-Kontrastmittels (<50% nach 10 Minuten), eine hohe Signalintensität im T2-gewichteten MRI, zystische und hämorrhagische Veränderungen sowie eine erhöhte Vaskularisierung.

Bei fehlendem Tumornachweis im abdominalen MRI oder CT muss sicherlich als Erstes die Korrektheit der vorangegangenen biochemischen Diagnose hinterfragt werden. Alternativ sind atypische Lokalisierungen in Betracht zu ziehen. Dabei – und auch bei nichtkonklusiven Befunden im MRI oder CT – kann die ^{123}I Jod-Metajodbenzylguanidin-(MIBG)-Szintigraphie zusätzliche Klärung bringen. MIBG ist in der Struktur ähnlich dem Noradrenalin und wird bevorzugt von adrenergem Gewebe aufgenommen. Bei anhaltend fehlendem Tumornachweis stellen MRI/CT von Hals und Thorax, PET-CT sowie eine Octreotid-Szintigraphie die weiteren Optionen in der Lokalisationsdiagnostik dar.

Die MIBG-Szintigraphie wird auch zur Suche nach allfälligen Metastasen bei grossen (ca. 10 cm und mehr) oder bilateralen Phäochromozytomen, bei funktionellen Paragangliomen und bei bekannter prädisponierender hereditärer Affektion empfohlen.

Fortsetzung Fallbeispiel (Teil 2)

Bei diesem Patienten führte – wie im Alltag nicht selten – eine zufällig in der Bildgebung gefundene adrenale Raumforderung auf die richtige Spur. Im zum Ausschluss von Lungenembolien durchgeführten Angio-CT des Thorax fand sich im Mitschnitt des oberen Abdomens ein 9,5 cm grosser solid-zystischer Nebennierentumor rechts:

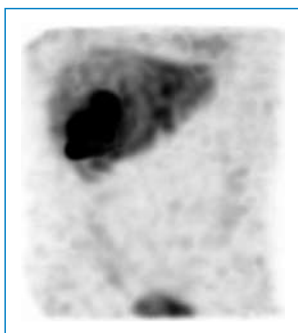


Aufgrund dieses Befundes wurden die anamnestischen und klinischen Angaben neu interpretiert, und es erfolgte ein Beizug der Endokrinologen. Bei in Anbetracht der Gesamtkonstellation und der bildmorphologischen Aspekte hochgradigem Verdacht auf ein Phäochromozytom wurden noch auf dem Notfall die Plasmametaneprine und -catecholamine abgenommen. Die Messungen be-

stätigten die Diagnose eines vorwiegend noradrenalin-, aber auch dopaminproduzierenden Phäochromozytoms:

	Resultat	Referenzbereich
Plasma		
Adrenalin	0,6 nmol/l	0,02–1,23
Noradrenalin	153 nmol/l	0,6–6,6
Dopamin	2,0 nmol/l	0,01–0,38
Metanephrin total/frei	16,6/0,8 nmol/l	0,47–9,61/0,03–0,85
Normetanephrin total/frei	813/94,1 nmol/l	1,5–26,2/0,04–1,4
Methoxytyramin total/frei	21,4/0,45 nmol/l	0,42–2,99/<0,06

Die präoperativ ergänzend durchgeführte MIBG-Szintigraphie zeigte eine starke Anreicherung im Tumor, blieb aber daneben ohne Nachweis weiterer suspekter Befunde:



Therapie

Die Therapie der Phäochromozytome und funktionellen Paragangliome ist primär die chirurgische Entfernung. Bis zu einer Grösse von 8 cm wird bei solitärem Tumor häufig laparoskopisch operiert, darüber und bei multiplen Befunden in der Regel offen.

Um perioperative Komplikationen zu vermeiden, ist eine gute Patientenvorbereitung essentiell. In der Regel werden dafür ca. 10–14 Tage benötigt, häufig kann die erste Hälfte noch im ambulanten Setting durchgeführt werden; die zweite Hälfte findet aufgrund der zunehmenden Orthostase-bedingten Sturzgefahr in der Regel stationär statt. Bezüglich medikamentöser Vorbereitung verwenden wir das in Kasten 1 aufgeführte Protokoll mit hauptsächlichlicher oder ausschliesslicher Verwendung des nichtselektiven Alphablockers Phenoxybenzamin. Andere Zentren verwenden alternative Protokolle mit anderen Alphablockern oder Kalziumantagonisten.

Infolge der adrenergischen vermittelten Vasokonstriktion sind die Patienten bei Diagnosestellung in aller Regel intravasal volumendepletiert. Zur Vermeidung perioperativer hämodynamischer Schwierigkeiten sollten sie deshalb vor der Operation grosszügig mittels Erhöhung der Trinkmenge rehydriert werden. Angestrebt wird dabei in der Regel eine Gewichtszunahme um 2–3 kg.

Auch bei optimaler Vorbereitung können perioperativ hypertone Krisen auftreten; Tumorgösse, Ausmass der Hormonproduktion sowie starke Manipulation am Tumor gelten hierfür als Risikofaktoren. Zur akuten Therapie eignen sich kurzwirksame intravenöse Präparate wie z.B.:

- der Alphablocker Phentolamin (Regitin®, evtl. initiale Testdosis von 1 mg, dann 5 mg bolusweise alle 5–15 Minuten oder kontinuierlich-intravenös mittels Perfusor) oder
- das Nitrat Nitroprussid (Nipruss®, 0,5–10,0 µg/kg/min, cave Zyanidvergiftung bei prolongierter Infusion in höherer Dosierung, deshalb Zugabe von 1 g Natriumthiosulfat pro 100 mg Nitroprussid, Monitoring Thiozyanatkonzentration und Vermeidung von prolongiert über 3 µg/kg/min dosierter Infusion). Nipruss® ist in der Schweiz derzeit nicht im Handel, kann aber z.B. aus Deutschland importiert werden.

Fortsetzung Fallbeispiel (Teil 3)

Noch auf der Notfallstation wurde mit der Alphablockade mit Phenoxybenzamin begonnen und anschliessend der Patient auf die Überwachungsstation verlegt. Aufgrund des Nicht-ST-Hebungsinfarkts wurde am Folgetag eine Linksherzkatheter-Untersuchung durchgeführt. Hierin fanden sich unauffällige Koronarien, aber eine deutlich reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion (EF um 25%) bei ausgedehnten basalen und midventrikulären Hypokinesien.

In den folgenden Tagen wurde die Alphablockade schrittweise in der Dosis gesteigert bei zunächst (aufgrund der deutlichen Herzinsuffizienz) vorsichtiger Rehydratation. In der Echokardiographie eine Woche nach Eintritt zeigte sich die kardiale Funktionseinschränkung erfreulicherweise weitestgehend normalisiert, so dass die Flüssigkeitszufuhr weiter gesteigert werden konnte. Zwei Wochen nach Eintritt wurde der Tumor komplikationslos über eine offene Laparotomie entfernt.

Postoperative Diagnostik und Nachsorge

Oft normalisiert sich der Blutdruck bereits unmittelbar postoperativ, so dass die antihypertensive Therapie sistiert bzw. zumindest deutlich reduziert werden kann.

Kasten 1. Mögliches Schema zur präoperativen Vorbereitung.

Alphablockade mit Phenoxybenzamin (Dibenzylan®*):

- Beginn mit 5 mg 1–1–1
- Erhöhung um 10–20 mg/d alle 2–3 Tage, bis Zielblutdruck erreicht, benötigte Dosis in der Regel um 1 mg/kg

Trinkmenge 3–4 Liter pro Tag

Bei persistierender Tachykardie allenfalls zusätzlich vorsichtige Betablockade ca. 2–3 Tage präoperativ (nicht selten auch erst perioperativ unter invasivem hämodynamischem Monitoring verabreicht):

- Propranolol (Inderal®) beginnend mit 10 mg 1–1–1
- Titration auf Zielpuls 60–80/min
- ggf. Wechsel auf Retardgalenik (z.B. Inderal® LA 80 mg)

Monitoring

- Gewicht täglich (Ziel: Zunahme um 2–3 kg)
- Blutdruck/Puls 2–3× täglich sitzend und stehend (Ziel sitzend systolisch 110–120 mm Hg, stehend 90–100 mm Hg bzw. leichte Orthostase mit Abfall vom Sitzen zum Stehen um 20 mm Hg, bei Abfall unter systolisch 90 mm Hg zunächst Trinkmenge und Kochsalzzufuhr erhöhen, bei Persistenz Medikation in der Dosis anpassen)

* Dibenzylan® ist in der Schweiz derzeit nicht im Handel, kann aber z.B. aus Deutschland importiert werden.

Allerdings kann es bei lange bestehender Hypertonie auch zu einer Fixierung trotz adäquater Tumorentfernung kommen. Bei komplikationslosem Verlauf wird eine erste klinische und biochemische (Katecholamine im Plasma und 24h-Urin sowie Chromogranin A) Verlaufskontrolle ca. 3–4 Wochen nach der Operation durchgeführt. Biochemische Kontrollen zu einem früheren Zeitpunkt sind mit Vorsicht zu interpretieren bzw. besser zu vermeiden, da die Katecholamine postoperativ teilweise bis zehn Tage erhöht bleiben können. Bezüglich der Katecholamin- und Chromogranin-A-Messungen gilt das Beachten derselben potentiellen Interferenzen wie bei der initialen Diagnostik.

Weiterhin werden bei uns auch die Möglichkeit einer genetischen Abklärung mit dem Patienten diskutiert und bei dessen Einverständnis eine entsprechende Kostengutsprache bei der Krankenkasse eingeholt. Prädisponierende Keimzellmutationen lassen sich bei ca. 20% der Patienten mit vermeintlich sporadisch aufgetretenem katecholaminproduzierendem Tumor nachweisen. Die Empfehlungen bezüglich genetischen Screenings variieren in der Literatur, die Evidenzlage ist hier bisher nicht vollumfänglich geklärt. Ein genetisches Screening wird insbesondere in folgenden Situationen empfohlen (allerdings gibt es durchaus auch Exponenten, welche ein generelles genetisches Screening empfehlen):

- Alter unter 40–50 Jahren;
- bilaterale Phäochromozytome oder funktionelle Paragangliome;
- Phäochromozytome oder funktionelle Paragangliome in der Familie;
- Metastasen/Malignität;
- weitere verdächtige Befunde (Tab. 1 ↩).

Wegen des Aufwands und der damit verbundenen Kosten sollte in unseren Augen die genetische Abklärung stufenweise beginnend mit der wahrscheinlichsten Mutation stattfinden. Bei typischem syndromalem Komplex (Tab. 1) wird zuerst diese Mutation gesucht. Für die übrigen Fälle ist in Tabelle 2 ↩ eine mögliche Entscheidungshilfe zusammengestellt.

Neue Studien zeigen, dass mittels immunhistochemischer Untersuchung des Tumors die Wahrnehmlich-

keit für SDH-Mutationen eingeschränkt werden kann. Ist der Befund im Schnittpräparat SDHB-positiv, können sowohl eine SDHB-, SDHC- wie auch SDHD-Mutation mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Histologisch kann zwar ein erhöhtes Malignitätspotential vermutet, jedoch nicht definitiv zwischen gut- und bösartig unterschieden werden. Ein malignes Phäochromozytom bzw. ein malignes funktionelles Paragangliom definiert sich alleine durch den Nachweis von Metastasen. Bei initial makro- und mikroskopisch komplett resezierten singulären Tumoren findet sich im Langzeitverlauf bei ca. 15% ein Rezidiv, die Hälfte davon im Sinne eines malignen Geschehens. Spätrezidive sind dabei bis 20 Jahre nach initial vermeintlich kurativer Operation beschrieben worden, entsprechend ist bei allen Patienten eine Langzeitbetreuung und -beobachtung sinnvoll. Ein höheres Rezidivrisiko haben Patienten mit genetischer Prädisposition, funktionellen Paragangliomen sowie histologisch erhöhtem Malignitätspotential.

Fortsetzung Fallbeispiel (Teil 4)

Der postoperative Verlauf gestaltete sich bei diesem Patienten komplikationslos, die antihypertensive Therapie konnte unmittelbar postoperativ sistiert werden. Die histologische Aufarbeitung ergab Hinweise für ein erhöhtes Malignitätspotential (ausgeprägte Kernpolymorphie, Gefässinvasionen, Einwachsen in die Kapsel und ins umgebende Fettgewebe), aber keinen Kapseldurchbruch und einen nur niedrigen Proliferationsindex unter 2%. Immunhistochemisch war das Präparat negativ für SDHB. In der ersten ambulanten Verlaufskontrolle drei Wochen postoperativ fanden sich sowohl klinisch wie auch labormässig im Plasma und 24h-Urin keine Hinweise für funktionell aktives Resttumorgewebe.

Aufgrund der Grösse des Tumors, des relativ jungen Alters des Patienten, der Histologie und der für SDHB negativen Immunhistochemie sowie der beiden noch im Primarschulalter sich befindenden Söhne des Patienten haben wir dem Patienten eine genetische Abklärung empfohlen (VHL → RET → SDHB → SDHD); diese steht zum jetzigen Zeitpunkt noch aus.

Tabelle 1. Assoziierte genetische Syndrome.

Syndrom	Klinik	Gen
Multiple endokrine Neoplasie (MEN) 2	Phäochromozytome (häufiger bilateral), medulläres Schilddrüsenkarzinom	RET
A	Primärer Hyperparathyroidismus	
B	Marfanoider Habitus, mukosale Neurinome	
Von Hippel-Lindau	Phäochromozytome (häufiger bilateral), funktionelle Paragangliome, retinale Angiome, zentralnervöse Hämangioblastome, endolymphatische Sack-Tumoren des Innenohrs, Nierenzellkarzinome, neuroendokrine Tumoren und Zysten des Pankreas	VHL
Neurofibromatose Typ 1	Phäochromozytome, Café-au-lait-Flecken, mukosale und kutane Neurofibrome, Lisch-Knötchen der Iris, Optikusgliome, ossäre und vaskuläre Dysplasien	NF1
Paragangliom-Syndrome	Funktionelle Paragangliome	SDH-B/C/D
Carney-Trias	Funktionelle Paragangliome, pulmonale Chordome und gastrointestinale Stromatumoren	Unbekannt

Tabelle 2. Mögliche Abklärungssequenz zur genetischen Stufendiagnostik.

Phänotyp	Genetik*
Phäochromozytome	
unilateral	RET/VHL** → SDHB → SDHD (→ SDHC)
bilateral	RET/VHL** → SDHD → SDHB (→ SDHC)
Funktionelle Paragangliome	
abdominal	SDHB → SDHD → VHL → RET (→ SDHC)
extraabdominal	SDHD → SDHC → SDHB → VHL (→ RET)
Metastasen/Malignität	SDHB → VHL → SDHD (→ SDHC → RET)

* Bei immunhistochemisch positivem Nachweis von SDHB kann auf die Suche nach SDH-Mutationen verzichtet werden.

** RET → VHL bei vorwiegend Adrenalin/Metanephrin produzierendem Tumor, VHL → RET bei vorwiegend Noradrenalin/Normetanephrin produzierendem Tumor.

Maligne Phäochromozytome und maligne funktionelle Paragangliome

Wie oben erwähnt, lässt leider weder die Biochemie noch die Histologie eine sichere Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen katecholaminproduzierenden Tumoren zu. Malignität ist einzig durch den Nachweis von Metastasen definiert. Metastasen finden sich in ca. 10% der Fälle, teilweise auch erst im Langzeitverlauf. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei malignen Verläufen um 50%, im Einzelfall lässt sich aber nur sehr schwer eine Prognose abgeben, da immer wieder auch Langzeitüberlebende anzutreffen sind und solide epidemiologische Aussagen aufgrund der kleinen Fallzahlen schwierig sind. Nach unserer Ansicht soll das genaue Therapievorgehen gerade deshalb interdisziplinär von Fall zu Fall entschieden werden. In der Regel ist die primäre Therapie auch bei Nachweis von Metastasen chirurgisch, um möglichst viel funktionell aktives Gewebe zu entfernen. An adjuvanten tumorspezifischen Optionen stehen ¹³¹Jod-MIBG-Therapie, DOTATOC-Radiopeptidtherapie, Chemoembolisation oder Radiofrequenzablation von Lebermetastasen, externe Radiotherapie, CVD-(Cyclophosphamid-, Vincristin- und Dacarbazin-)basierte Chemotherapie sowie der Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib zur Verfügung. Ein Teil dieser Therapien wird in Off-label-Indikation eingesetzt und sollte deshalb im Rahmen von Studienprotokollen durchgeführt werden. Zudem bedürfen sie teilweise einer separaten Kostengutsprache durch die Krankenkasse. Symptomatisch werden Alphablocker in Kombination mit Betablockern eingesetzt. Bei Einsatz des in der Schweiz derzeit nicht im Handel stehenden Dibenzyran®

(kann z.B. aus Deutschland importiert werden) sollte bei voraussichtlicher Langzeittherapie eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse eingeholt werden.

Verdankung

Wir danken Frau Dr. med. Rahel Sahli und Frau Dr. med. Julie Bucher, Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Inselspital, Universitätsspital Bern, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die konstruktiven Anregungen.

Korrespondenz:

Dr. med. Roman Trepp
 Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie
 und Klinische Ernährung
 Inselspital, Universitätsspital Bern
 CH-3010 Bern
[roman.trepp\[at\]insel.ch](mailto:roman.trepp[at]insel.ch)

Empfohlene Literatur

- Kudva YC, Sawka AM, Young WF. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4533–9.
- Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:479–91.
- Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4069–79.
- Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann H, Opocher G, Maher ER, Plouin PF; European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENS@T) Pheochromocytoma Working Group. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol.* 2006;65:699–705.
- van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:764–71.