

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

KOTANKO P

Phäochromozytom - Neues zur Genetik, Diagnostik und Therapie

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2002;
6 (Sonderheft 3), 52-54*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

PHÄOCHROMOZYTOM – NEUES ZUR GENETIK, DIAGNOSTIK UND THERAPIE

ZUSAMMENFASSUNG

Phäochromozytome sind Katecholamin-produzierende Tumoren, die in den meisten Fällen adrenal lokalisiert sind. Sie treten sporadisch oder im Rahmen von familiären Syndromen auf, 10 % sind maligne. Sie sind eine seltene Ursache des sekundären Hypertonus (0,1–0,2 %). Klinisch manifestieren sich Phäos in erster Linie durch resistenten Hypertonus und Hochdruckkrisen, Hyperhidrose, Kopfschmerzen, seltener durch orthostatische Hypotension. Die Messung von Katecholaminen und Metanephrinen im Plasma und Harn hat die höchste Sensitivität, CT und MR sind die bevorzugten bildgebenden Verfahren. Therapeutisch sollte nach sorgfältiger medikamentöser Vorbereitung die Entfernung des Phäos angestrebt werden. Die medikamentöse Therapie beinhaltet die Gabe von selektiven und nicht-selektiven Alpha-Blockern, Beta-Blockern, kombinierten Alpha- und Beta-Blockern sowie Kalziumantagonisten. Die Prognose ist nach erfolgreicher Operation gut. Bei malignen inoperablen Phäos ist eine Chemotherapie angezeigt.

EINLEITUNG

Die Seltenheit von Phäochromozytomen erfordert eine hohe klinische Aufmerksamkeit, um diejenigen Patienten aufgrund von Anamnese und klinischer Untersuchung zu identifizieren, bei denen eine weitere Diagnostik indiziert ist. In den letzten Jahren konnten große Fortschritte in der Erforschung der Genetik und Zellbiologie von Phäos gemacht werden. Die biochemische Diagnostik wurde durch HPLC-Methoden bereichert, moderne radiologische Verfahren (CT, MR, Szintigraphie, PET) erleichtern die Lokalisationsdiagnostik.

Epidemiologie

Die Prävalenz beträgt 0,1 bis 0,2 % aller Hypertoniker, die Inzidenz etwa 5 pro 100.000 Patienten-Jahre (bei Hochdruckkranken). Etwa 10 % der Phäos treten familiär auf.

Entwicklungsbiologie und Lokalisation

Die sympathogonischen Stammzellen aus dem Neuralrohr können sich entweder in Sympathoblasten differenzieren, welche sich in weiterer Folge zu sympathischen Ganglienzellen entwickeln oder Phäochromoblasten, welche sich zu chromaffinen Zellen entwickeln. Die chromaffinen Zellen besitzen die Fähigkeit, Katecholamine zu synthetisieren und zu speichern. Sie finden sich hauptsächlich im Nebennierenmark, jedoch auch in sympathischen Ganglien, Paraganglien und im Zuckerkandl'schen Ganglion. 10–15 % der Phäos bei Erwachsenen sind extraadrenal lokalisiert (Tabelle 1), meist entlang des gesamten sympathischen Grenzstrangs und – sehr selten – an völlig anderen Stellen. 85 % der extraadrenalen Phäochromozytome finden sich kaudal des Zwerchfells, die Hälfte in der oberen paraortalen Region. Die zweithäufigste Lokalisation ist zwischen den Nieren und der Bifurkation, je 10 % in der Harnblase und im Thorax, selten im Herzen, Kopf und Halsbereich. Extraadrenale Phäos sind häufiger maligne als adrenale Phäos.

Genetik

Ca. 10 % der Phäos treten im Rahmen von familiären Syndromen auf (siehe unten). Mit Phäos assoziierte Gene umfassen das RET-Proto-

Onkogen (multiple endokriner Neoplasie (MEN) Typ 2), das Tumor-Suppressor-Gen VHL (von Hippel-Lindau-Erkrankung), sowie die Gene für die Succinat-Dehydrogenase-Subunit D (SDHD) und Succinat-Dehydrogenase-Subunit B (SDHB). Bei einer umfassenden Studie konnte gezeigt werden, daß bei 66 von 271 Patienten mit nicht-syndromischem Phäo Keimbahnmutationen in einem dieser Gene vorlagen [1].

Biochemische Aspekte

Chromaffine Zellen synthetisieren Katecholamine aus Tyrosin über die Vorstufen Dopa und Dopamin. Noradrenalin ist das Endprodukt, ausgenommen im Nebennierenmark, wo mehr als 75 % des Noradrenalins in Adrenalin umgewandelt werden. Die meisten adrenalen Phäos sezernieren daher Adrenalin. Im Nebennierenmark existiert eine Co-Sekretion mit Dopamin-beta-Hydroxylase, Chromogranin A, B und C. Die kontinuierliche Freisetzung von großen Mengen Katecholamin führt in aller Regel zu einer dauernden Hypertonie mit wenigen Krisen, während bei zyklischer Freisetzung hypertensive Krisen gehäuft auftreten.

Klinik

Das klinische Bild entsteht durch das vorzugsweise sezernierte Katecholamin (Tabelle 1). Noradrenalin erzeugt in erster Linie alpha-medierte Symptome mit Vasokonstriktion und diastolischer Hypertonie, während Adrenalin in erster Linie beta-medierte Symptome mit Tachykardie, systolischer Hypertonie, Schwitzen und Tremor verursacht. Phäochromozytome, die große Mengen der vaso-

Tabelle 1: „Phäo-Pearls“

- Die 10er Regel: 10 % familiär, 10 % bilateral (adrenal), 10 % maligne, 10 % multipel, 10 % extra-adrenal, 10 % bei Kindern.
- Die 6 Hs: Hypertension, Headache, Hyperhidrosis, Heart consciousness, Hypermetabolism, Hyperglycemia. 95 % der Patienten haben Headache oder Hyperhidrosis oder Heart consciousness

dilatatorischen Präkursoren Dopamin und Dopa sezernieren, manifestieren sich nicht notwendigerweise mit Hypertonie.

Hämodynamisch bewirken hohe Noradrenalin Spiegel einen erhöhten peripheren Widerstand, eine Abnahme des Blutvolumens und eine hochnormale Herzfrequenz. Die nächtliche Blutdruckabsenkung fehlt häufig. Typische Symptome bei Phäochromozytom (Tabelle 1) sind: Hochdruck (über 90 %), orthostatische Hypotonie (10 bis 50 %), Kopfschmerzen (40 bis 80 %), Schweißneigung (40 bis 70 %), Palpitation und Tachykardie (45 bis 70 %), Blässe (40 %), Ängstlichkeit und Nervosität (20 bis 40 %), Übelkeit und Erbrechen (20 bis 40 %), Gewichtsverlust (60 bis 80 %) und hypertensive Fundusveränderungen (50 bis 70 %), seltener sind Tremor, Bauchschmerzen, Brustschmerzen, Polydypsie, Polyurie, Akrozyanose, Dyspnoe, Konvulsion und Bradykardie und Fieber. Paroxysmale Blutdruckspitzen können durch körperliche Aktivität, Vornüberbeugen, Wasserlassen, Stuhlgang, Einläufe, Anästhesie, Rauchen, abdominelle Untersuchung und schwangerschaftsbedingte Gebärmuttervergrößerung ausgelöst werden.

Eine Reihe von Medikamenten können paroxysmale Hochdruckkrisen auslösen, z. B. ACTH, Histamin, Opiate, Nikotin, trizyklische Anti-

depressiva, Serotonin-Reuptake-Hemmer oder Dopamin-Antagonisten. Die Häufigkeit von Hochdruckkrisen variiert zwischen mehrmals täglich und jährlich, meistens etwa einmal pro Woche. Patienten werden nicht selten als somatisiert-depressiv abgetan. Phäo-Episoden mit extremen Blutdruckwerten können zu Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, akutem Herzversagen oder Arrhythmie führen. Selten präsentiert sich ein Phäo als akutes Abdomen (Tumorruptur) und plötzlicher Tod bei minimalem Abdominaltrauma. Phäos in der Harnblase führen häufig nur während der Miktions zu Symptomen (auch Hämaturie).

Familiäre Syndrome

Eine Reihe monogenetischer Erkrankungen sind mit Phäochromozytom assoziiert, so die multiple endokrine Neoplasie (MEN) 2A, 2B, die von Hippel-Lindau-Erkrankung Typ 2, und die Neurofibromatose Typ 1 (Tabelle 2).

Malignes Phäo

10 % der adrenalen Phäos und 40 % der extra-adrenalen Phäos sind maligne. Das Tumorwachstum ist häufig langsam und ein langes Überleben ist möglich. Bei metastasierenden Phäos ist das Chromogranin A deutlich erhöht, ein Nachweis kann szintigraphisch (MIBG (Meta-¹²³Jodo-

Benzylguanidin) oder Octreotid) oder auch mittels PET (18-Fluoro-Deoxy-Glukose) erfolgen.

Biochemische Diagnose

Eine routinemäßige Phäo-Suche bei Hochdruckkranken ist nicht empfohlen. Die Bestimmung von Metanephrin und Normetanephrin im Plasma mittels HPLC ist der sensitivste Screeningtest für Phäos, inklusive bei Patienten mit familiären Syndromen oder Inzidentomen [3]. Bei 82 % der Phäos ist der Plasmametaneprinspiegel um zumindest das 5-fache der oberen Norm erhöht. Metanephrine sind bei Stress wenig erhöht (daher wenige falsch positive Resultate). Eine Reihe von Pharmaka beeinflussen den Nachweis von Katecholaminen und deren Metaboliten.

Die Methode inklusive umfangreicher Dokumentation (Referenzwerte etc.) ist online unter www.catecholamine.org/labprocedures verfügbar. Die Messung von Metanephrinen im Spontanharn (ausgedrückt in ng / mg Kreatinin) hat eine Sensitivität von 97 % und Spezifität von nahezu 100 % (cut-off 1.000 ng / mg Kreatinin). Im Clonidin-Suppressionstest (0,3 mg) sollte es ohne Phäo zu einer Abnahme auf unter 500 µg/ml Adrenalin und Noradrenalin kommen (oder einen relativen Rückgang von zumindest 40 %) [4]. Der Glucagon-Provokationstest hat eine gewisse

Tabelle 2: Familiäre Syndrome mit Phäochromocytom [2]

Syndrom	Tumoren	Genetik
MEN 2A	Medulläres Schilddrüsen-Ca; Phäo (50 %); Hyperparathyreoidismus	RET-Proto-Onkogen; 10q11.2, Cys ₆₃₄ →Arg (in ca. 85 %)
MEN 2B	Medulläres Schilddrüsen Ca; Phäo (50 %); Schleimhautneurinome	RET-Proto-Onkogen; 10q11.2, Met ₉₁₈ →Thr (in über 95 %)
V. Hippel-Lindau, Typ 2	Phäo (25 %); Netzhautangiome; ZNS-Hämangioblastome; Nierenzysten u. Nierenkarzinom; neuroendokrine Tumoren	VHL-Gen; 3p25-26, Codon 167 (in ca. 40 %)
Neurofibromatose Typ 1	Neurofibrome; Optikusgliom; Phäo (5 %); Karzinoid	17q11.1 in 90 %

Bedeutung bei normalen Plasmakatecholaminen und einem negativen Clonidin-Test.

Lokalisationsdiagnostik

In erster Linie mittels CT und MR. Die meisten Phäos haben einen DM von über 2 cm. Bei negativem CT oder MR ist eine Jod-131-MIBG-Szintigraphie indiziert, evtl. auch PET (insbesondere bei Metastasen).

Therapie

Eine Entfernung des Phäos wird im allgemeinen angestrebt. Präoperativ sollte eine Vorbereitung über zumindest eine Woche erfolgen.

Medikamentöse Therapie

Bei Hochdruckkrisen Alpha-Blocker (Phentolamin 2–5 mg i.v. alle 5 Minuten) bis der Blutdruck kontrolliert ist; bei extremer Tachykardie Beta-Blocker. Phenoxybenzamin ist der bevorzugte nicht-selektive Alpha-Blocker, beginnend mit Dosen von 10 mg täglich. Allerdings kann es aufgrund der präsynaptischen Alpha-2-Hemmung durch Phenoxybenz-

amin zu einer verstärkten Noradrenalinfreisetzung mit Tachykardie kommen, was den Einsatz von Beta-Blockern erforderlich macht. Selektive Alpha-1-Blocker antagonisieren nur postsynaptische Alpha-1-Rezeptoren, so daß es seltener zu Tachykardien kommt. Eine kombinierte Blockade von Alpha- und Beta-Rezeptoren mittels Labetalol oder Carvedilol kann versucht werden, bei therapieresistentem Hochdruck Kalziumantagonisten. Prä- und intraoperativ kommt einem Volumsausgleich zur Vermeidung der Hypotension größte Bedeutung zu.

Der Langzeitverlauf ist im allgemeinen sehr gut, Rezidive können innerhalb von 10 Jahren bei etwa 14 % der Patienten auftreten [5]. Bei malignen Phäochromozytomen ist die Prognose schlecht, die besten Ergebnisse hat eine kombinierte Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbazin erbracht [6].

Bei Patienten mit Phäos im Rahmen der oben erwähnten familiären Syndrome ist eine lebenslange Observanz empfohlen.

Literatur:

1. Neumann HPH, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459–66.
2. Kaplan NM. *Clinical hypertension*. Lippincott Williams & Wilkins, London, 2002; 434–54.
3. Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 317–20.
4. Bravo EL, et al. Clonidine-suppression test. A useful id in the diagnosis of pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1981; 305: 623–6.
5. Plouin PF, et al. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 1997; 29: 1133–9.
6. Tato A et al. Malignant pheochromocytoma, still a therapeutic challenge. *Am J Hypertension* 1997; 10: 479–81.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Peter Kotanko
Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder
A-8020 Graz, Marschallgasse 12
E-mail: kotanko1@eunet.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)