

## LABORDIAGNOSTIK VON PHÄOCHROMOZYTOM UND NEUROBLASTOM

### PHÄOCHROMOZYTOM

Phäochromozytome sind meistens benigne adrenomedulläre Tumore, die vermehrt die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin produzieren. Phäochromozytome treten überwiegend sporadisch auf, sie können als Inzidentalom und Paragangliom entdeckt werden, seltener gibt es eine familiäre Häufung des Phäochromozytoms. Die Labordiagnostik des Phäochromozytoms wird in Kooperation mit dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Dresden mittels Flüssigchromatographie-Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) durchgeführt.

(siehe Höppner W et al. Dtsch Arztebl. 2001, 98: 39; Lenders JWM et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab 2014, 99: 1915-1942 und Eisenhofer G, persönliche Mitteilungen)

#### 1) Labordiagnostik bei Verdacht auf bzw. zum Ausschluss eines Phäochromozytoms/Paraganglioms mittels Messung von Metanephrin, Normetanephrin und 3-Methoxytyramin

- Präanalytik: Nahrungskarenz über Nacht (mind. 8 h). Bei Kindern: Beschränkung auf Milch, Muttermilch, Milchnahrung für Neugeborene und Kleinkinder, Weißbrot, Reiswafel (pur, ohne zusätzliche Zutaten), weißer Reis (pur, nur gekocht), Spaghetti/Nudeln (pur, nur gekocht), Butter, Zucker und Salz ab 8h vor der Blutabnahme möglich.
- Blutabnahme nach 30-minütiger Liegendpositionierung des Patienten **in ruhiger, stressfreier Umgebung** (Lithium-Heparinat-Plasma, mind. 2ml)
- Methode der Wahl: Messung der freien Metanephrine (Metanephrin mit Referenzbereich  $\leq 84$  pg/mL, Normetanephrin, 3-Methoxytyramin mit Referenzbereich  $\leq 16$  pg/mL) im **Lithium-Heparinat-Plasma** mittels LC-MS/MS. Achtung, die Referenzbereichsgrenze für Normetanephrin erhöht sich von  $\leq 111$  pg/mL im Alter von 18 Jahren auf  $\leq 190$  pg/mL im Alter über 59 Jahren!
- Alternative Methode: Messung von Metanephrin und Normetanephrin im angesäuerten 24h Sammelurin (Sammelmenge beachten und dokumentieren). Diagnostische Sensitivität und Spezifität sind ggf. 3-4% niedriger als im Plasma!

- Die Aufnahme Amin-reicher Nahrungsmittel (Nüsse, Wein, Käse, Fisch) sollte 12h vor und während der Urinsammlung vermieden werden.

#### 2) Labormedizinische Konfirmationsdiagnostik eines Phäochromozytoms

- Durchführung eines Clonidin-Suppressionstests nur bei initial leicht oder moderat erhöhten Normetanephrin-Konzentrationen im Plasma-Test: Das Ergebnis ist als pathologisch zu interpretieren bei weniger als 40% Suppression der Normetanephrin-Basiskonzentration nach Clonidingabe. Bei einer Clonidin-supprimierten Normetanephrin-Konzentration unterhalb der oberen Referenzbereichsgrenze wird der Test als nicht-pathologisch gewertet.
- Bei pathologischem Urin-Erstbefund nachfolgend Bestimmung der freien Metanephrine und von 3-Methoxytyramin im Plasma unter strikter Einhaltung der Präanalytik.

#### 3) Potentielle Störfaktoren der labormedizinischen Untersuchung

- Bestimmte Medikamente (Trizyklische Antidepressiva, Monoamin-Oxidase-Hemmer, Sympathomimetika) können zu falsch positiven Ergebnissen führen. Das Absetzen oder Ersetzen potentiell interferierender Medikation obliegt dem behandelnden Arzt.
- Tests auf Vorliegen eines catecholamin-produzierenden Tumors in der Notaufnahme sind häufig stressbedingt falsch positiv und sollten vermieden werden.

#### 4) Biomarker mit unzureichender diagnostischer Validität

- Die Messung der Konzentrationen von Vanillinmandelsäure (VMS) und Homovanillinsäure (HVS) im Urin sowie von Katecholaminen (Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin) im Plasma und im Urin sind zur validen labormedizinischen Diagnostik von Phäochromozytomen und Paragangliomen nicht geeignet.



## LABORDIAGNOSTIK VON PHÄOCHROMOZYTOM UND NEUROBLASTOM

**Department für Diagnostik  
Institut für Laboratoriumsmedizin,  
Klinische Chemie und Molekulare  
Diagnostik (ILM)  
Direktor:  
Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Thiery**

Paul-List-Straße 13-15; Haus T  
04103 Leipzig  
Telefon: 0341 9722200  
www.ilm.uniklinik-leipzig.de

### NEUROBLASTOM

Das Neuroblastom ist eine maligne Erkrankung des sympathischen Nervensystems und der häufigste extrakranielle solide Tumor im Kindesalter. Neuroblastome können überall dort auftreten wo sich sympathisches Gewebe findet: Nebennieren, zervikaler, thorakaler und abdomineller Grenzstrang und Paraganglien, nicht aber im Gehirn. Die Labordiagnostik des Neuroblastoms wird in Kooperation mit dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Dresden mittels HPLC durchgeführt.

(Siehe AWMF 8/2011; nach Cangemi G et al., *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:E170-2; Franscini LC et al 2015, *Pediatr Blood Cancer* 62(4):587; Latke P, Eisenhofer G, persönliche Mitteilungen)

#### 1) Messung von **Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäure**

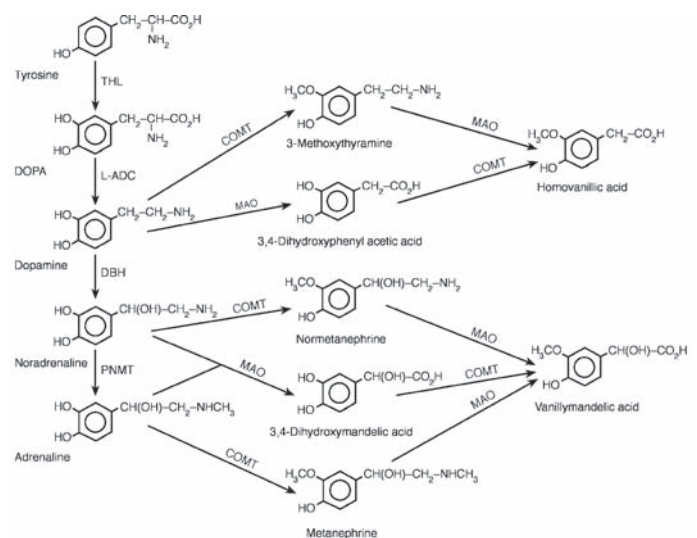
Präanalytik Kinder: Spontanurin einfrieren und eingefroren in das Zentrallabor versenden.

Methode: Bestimmung von Vanillinmandelsäure (VMS) und Homovanillinsäure (HVS) im Spontanurin in Relation zur Kreatininkonzentration im Urin, bei Kreatininkonzentrationen < 1 mmol/L wird eine Wiederholung empfohlen!

Eine zusätzliche Bestimmung der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) kann hilfreich sein.

#### 2) **Alternative Biomarker**

Die massenspektrometrische Bestimmung von 3-Methoxytyramin und Normetanephrin im Lithium-Heparinat-Plasma bietet sich heute als Alternative an. Altersangepasste Referenzwerte liegen vor. In einer in Dresden durchgeführten Studie zu diagnostischer Sensitivität und Spezifität, in der 96 Patienten mit Neuroblastom eingeschlossen wurden, zeigten beide Plasma-Biomarker ihre potentielle Überlegenheit gegenüber VMS und HVS im Urin (Sensitivität 97,9% vs. 91,0%, Spezifität 95,1% vs. 84,8%). Grundsätzlich gelten die gleichen präanalytischen Bedingungen wie für die Phäochromozytom-Diagnostik.



Metabolismus der Katecholamine (nach Peaston RT und Weinkove C, *Ann Clin Biochem* 2004; 41:18): COMT: Catechol-O-Methyltransferase; MAO: Monoaminoxidase; THL: Tyrosinhydroxylase; LADC: DOPA Decarboxylase; DHB: Dopamin beta-Hydroxylase; PNMT: Phenolamin N-Methyltransferase

### REDAKTION

Prof. Dr. rer. nat. Juergen Kratzsch  
Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische  
Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM),  
Universitätsklinikum Leipzig;  
Paul-List Str.13-15, 04103 Leipzig  
juergen.kratzsch@medizin.uni-leipzig.de

