

Inleiding

Door kleine patiëntenseries en wisselende klinische en biochemische manifestaties van pheochromocytomen bestaat er onzekerheid over de beste diagnostische benadering van patiënten met een mogelijk pheochromocytoom, rekening houdende met de sensitiviteit en specificiteit van de diverse diagnostische mogelijkheden. Gebaseerd op de weinige beschikbare literatuur stellen wij de volgende benadering voor.

De essentie van deze benadering is dat de kans zeer klein dient te zijn dat een pheochromocytoom gemist wordt, waarbij een gering aantal fout positieven onvermijdbaar is.

Van iedere patiënt bij wie een pheochromocytoom overwogen wordt, worden op gestandaardiseerde wijze plasma catecholamines ([nor]adrenaline, dopamine) en 2x 24h uitscheiding van (nor)adrenaline en metanefrines gemeten (zie protocol 1 en 2).

Eerdere onderzoeken lieten een vrij grote specificiteit en sensitiviteit van deze parameters zien:

TEST	REF. WAARDEN	SENS	SPEC	REF
plasma NA+A	<5.4 nmol/l	94%	97%	Bravo en Gifford 84
urine MN*	<10 µmol/24	79%	93%	idem
plasma NA	0.83-10.0 nmol/l (95% betrouwbaarheidsinterval)	82%	95%	Duncan et al 88
urine NA	66-924 nmol/24h (95% betrouwbaarheidsinterval)	100%	98%	
plasma NA	<6.95 nmol/l	67%	99%	Grossman et al 91
plasma A	<1.5 nmol/l (X + 3 SD)	72%	99%	
urine MN	<4.7 µmol/24h	86%	86%	

\* MN = metanefrine + normetanefrine

De vrij grote variatie in de door verschillende auteurs opgegeven sensitiviteit en specificiteit berust waarschijnlijk voor een groot deel op verschillend gedefinieerde controlegroepen. Daarnaast spelen verschillen in laboratoriummethoden een rol.

Op grond van bovenstaande studies voldoen de genoemde bepalingen indien zowel plasmaspiegels als urine-excreties lage c.q. zeer hoge waarden opleveren. Bij gering verhoogde plasma c.q. urinewaarden zijn echter farmacologische interventies nodig om de diagnose pheochromocytoom met grotere zekerheid te kunnen stellen dan wel te verwerpen (zie diagram).

Bij patiënten met slechts weinig verhoogde plasma waarden wordt als eerste een glucagonstimulatie-test voorgesteld indien de bloeddruk dit toelaat (zie protocol 3). Deze test bleek zeer specifiek maar niet zo sensitief in een groep hypertensieve patiënten (100% c.q. 81%; Grossman et al 91). Derhalve stelden Grossman et al voor om naast een glucagonstimulatie-test een aanvullende clonidine

suppressietest te doen gezien de grotere sensitiviteit (97%) van deze test. De combinatie van deze testen leverde in deze studie (n=50) een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 79%.

#### PROTOCOL 1: PLASMA CATECOLAMINES

Contraindicatie:: geen

#### Uitvoering:

1. alle antihypertensieve medicatie stop \$ 1 week. Indien antihypertensieve medicatie noodzakelijk is, kan phenoxybenzamine worden toegestaan. Bij voorkeur ook alle andere medicatie staken, in ieder geval alle gebruikte medicatie en dosering noteren.
2. nuchter. Twee dagen tevoren geen koffie, noten, bananen of alcohol.
3. veneuze katheter met heparineslot.
4. 30 minuten liggen in stoel
5. 2x 5 ml bloed (15 min. tussenpoos) afnemen in buis bevattende 100 µl van oplossing glutathion/EGTA (pH 6,5; glutathion 60 mg/ml, EGTA 90 mg/ml in 0,25 N NaOH) (verkrijgbaar op laboratorium Endocrinologie).
6. bloed direct rustig mengen en op ijs zetten
7. direct koud centrifugeren en plasma invriezen binnen 30 min. na afname

#### Bepalingsmethode catecholaminen in plasma:

HPLC en ECD (electrochemische detectie) na zuivering op een kationenwisselaar (Biorex 70) en concentratie middels vloeistof-vloeistof extractie. Referentiewaarden uit:

Endert E, Clin Chim Acta 96; 233-239 (1979).

Het betrof 20 ogenschijnlijk gezonde laboratoriummedewerkers (M/V 10/10), leeftijdsrange 20 - 50 jaar.

Na methode verandering per 01-01-1992 zijn de omrekeningsfactoren:

NA nieuw = oud - 50

A nieuw = 0.625 \* oud - 25

Interpretatie: referentiewaarden (x + 2SD) noradrenaline <3.25 nmol/l  
adrenaline <0.55 nmol/l

Ad.1: Cave (Tietz, 1983):

Verhoogde plasmawaarden van catecholamines bij: ajmaline, diazoxide, isoproterenol, MAO-remmers, nitroglycerine, phentolamine, theophylline.

Verlaagde plasmawaarden bij: fenothiazines, methyldopa

## PROTOCOL 2: VERZAMELING URINE CATECHOLAMINES

Contraindicatie: geen

### Uitvoering:

1. medicatie: alle antihypertensieve medicatie stoppen § 1 week m.u.v. phenoxybenzamine. Bij voorkeur ook alle andere medicatie staken, in ieder geval alle gebruikte medicatie en dosering noteren.
2. dieet: geen koffie, alcohol, noten, bananen gedurende 2 dagen tevoren en gedurende de 2 verzameldagen.
3. uitplassen om 9.00 u
4. 24 uurs urine opvangen (tweemaal) en verzamelen in 15 ml 6N HCL (verkrijgbaar bij laboratorium).
5. Bepalen:
  1. urine:
    - volume/24h
    - creatinine uitscheiding/24h
    - adrenaline/noradrenaline, metanefrine en normetafrine uitscheiding/24h\*
  2. bloed: creatinine concentratie\*\*

### Bepalingsmethode adrenaline en noradrenaline in urine:

HPLC en ECD (electrochemische detectie) na zuivering op een kationenwisselaar (Biorex 70) en concentratie middels vloeistof-vloeistof extractie.

Referentiewaarden komen uit de eigen laboratoriumpraktijk; d.w.z. aanvragen voor catecholaminen in urine zonder vervolgaanvraag (aanname is dus: geen phaeochromocytoom).

### Bepalingsmethode metanefrine en normetafrine in urine:

HPLC en ECD (electrochemische detectie) na zure hydrolyse en na zuivering op een kationwisselaar (Biorex 70) en een anionwisselaar (AG1-X2).

Referentie waarden komen uit de eigen laboratoriumpraktijk; d.w.z. aanvragen voor catecholaminen in urine zonder vervolgaanvraag (aanname is dus: geen phaeochromocytoom).

### Interpretatie:

Referentiewaarden (bij normale creatinine klaring):

- noradrenaline < 890 nmol/24h
- adrenaline < 275 nmol/24h
- normetanefrines < 2.20 µmol/24h
- metanefrines < 0.50 µmol/24h

Ad 1: Cave (Tietz 1983):

Verhoogde waarden bij: Isoproterenol, levodopa, nitro- glycerine, reserpine, theophylline, MAO remmers, hydra-lazine.

Verlaagde waarden bij: clonidine, guanethidine, ouabaine, reserpine, bretylium, röntgen-contrastmiddelen.

Ad 5: \* = Dopamine en 3-MOT (3-methoxy - 0-tyramine) worden in de gebruikte bepaling afzonderlijk meegemeten.

\*\* = De uitscheiding van catecholamines wordt beïnvloed door de nierfunctie (ref.4).

### PROTOCOL 3: GIUCAGON STIMULATIE TEST (na overleg afdeling Endocrinologie)

Contraindicatie: - bloeddruk >160/100 mmHg  
- coronarialijden, decompensatio cordis

Uitvoering:

1. alle antihypertensieve medicatie stop gedurende 1 week. Phenoxybenzamine is bij noodzaak tot antihypertensieve behandeling eventueel toegelaten.
2. nuchter
3. liggen in stoel
4. insertie veneuze katheter met heparine slot
5. cold pressor test:
  - bloeddruk meten (dinamap)
  - hand in smeltend ijs gedurende 1 min.
  - na 1 min:
    - hand uit het ijs
    - dan bloeddruk meten
6. 30 min. laten liggen; RR/polsfrequentie meten à 5 min.
7. t=-30, t=-15 en t=0 Baseline bloedmonster voor adrenaline/noradrenaline
8. t=0: Glucagon 1 mg i.v. (Glucagon pro injectione, Lilly, Nieuwegein) in 15-30 seconden. Arts blijft gedurende 10 minuten na de injectie aanwezig.
9. RR/polsfrequentie meten á 1 min. gedurende 10 min.
10. t=1,2,3 min bloedmonster voor adrenaline/noradrenaline
11. Phenoxybenzamine (5mg voor intraveneuze toediening) in voorraad houden voor evt. hypertensieve crisis.

Interpretatie: Positieve test indien:

plasma catecholamines drievoudig stijgen of stijgen >11.5 nmol/l (Bravo et al. 84).

Ad 5: De reden om de cold pressor test te doen is het feit dat dat in de literatuur als additioneel wenselijk maar niet essentieel criterium voor een positieve glucagon stimulatie test gehanteerd wordt een bloeddruk stijging van tenminste 25/15 mmHg boven de uitslag van de cold pressor test (7).

#### PROTOCOL 4: CLONIDINE SUPPRESSIETEST (na overleg afdeling Endocrinologie)

- Contraindicatie:
- recent gebruik van clonidine (\$ 1 week) (Burriss en d'Angelo 82)
  - hypotensie (RR < 110/70 mmHg)

Uitvoering:

1. alle antihypertensiva stop \$ 1 week m.u.v. phenoxybenzamine
2. nuchter
3. liggen in stoel
4. insertie veneuze catheter
5. 30 minuten wachten of glugagontest > 60 min. geleden
6. T=-15 en T=0: Baseline bloedmonster voor noradrenaline
7. T=0: Clonidine 0.3 mg (2 tabl. à 0.15 mg) per os (Catapressan, Boehringer Ingelheim). Arts is oproepbaar.
8. gedurende 3 uur registratie RR en pols à 5 min (dinamap)
9. na 3 uur opnieuw bloedafname voor noradrenaline
10. infuussysteem met 500 ml 0.65% NaCl staat klaar

Interpretatie: (zie Grossman et al. 91) Positieve test indien:

- a) minder dan 50% reductie van de plasmaspiegel van noradrenaline én
- b) na 3 uur plasma noradrenaline > 2.75 nmol/l

## REFERENTIES

1. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW, Steward BH. Circulation and urinary catecholamines in pheochromocytoma. *N.Engl.J.Med*, 1979; 301: 682-686.
2. Bravo EL, Tarazi RC, Fouad F, Vidt DG, Gifford RW. Clonidine-suppression test. A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N.Engl.J.Med*, 1981; 305: 623-626.
3. Bravo EL, Gifford RW. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. *N.Eng.J.Med*, 1984; 311: 1298-1303.
4. Buines AD, Craan A, Chan W, Morgenov N. Tubular secretion and metabolism of dopamine, norepinephrine, methoxytyramine and normetanephrine by the rat kidney. *J.Pharmacol.Exp.Ther*, 1979; 208: 144-147.
5. Burris, J.F, d'Angelo, L.J. Complications of clonidine suppression test for phaeochromocytoma. *N.Eng.J.Med*, 1982; 307: 756-757.
6. Duncan MW, Compton P, Lazarus L, Smythe GS. Measurement of norepinephrine and 3,4 - dihydroxyphenylglycol in urine and plasma for the diagnosis of pheochromocytoma. *N.Eng.J.Med*, 1988; 319: 136-142.
7. Grossman E, Goldstein DS, Hoffman A, Keiser HR. Glucagon and clonidine testing in the diagnosis of pheochromocytoma. *Hypertension* 1991; 17: 733-741.
8. Sjoberg RJ, Scincie KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch.Int.Med*, 1992; 152: 1193-1197.
9. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine*, 1990; 70: 46-66.
10. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Saunders Company, New York, 1983.