

Nieuwe ontwikkelingen binnen de biochemische diagnostiek naar het feochromocytoom

Different strategies in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma

T.E. Osinga

Samenvatting

Feochromocytomen zijn zeldzame neuro-endocriene tumoren die catecholamines maken en uitscheiden. De afbraakproducten hiervan kunnen worden gemeten in het plasma en de urine als metanefrine, normetanefrine en 3-methoxytyramine. Op 3 februari 2016 promoveerde mw. T.E. Osinga aan de Rijksuniversiteit Groningen. Haar proefschrift is gericht op verbetering van de diagnostiek naar deze zeldzame tumoren door aanpassingen van de bestaande methoden en het ontwikkelen van nieuwe technieken.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2016;13:141-3)

Summary

Pheochromocytoma are rare neuroendocrine tumors that are known for their catecholamine synthesis and secretion. The metabolic end-products can be measured in plasma and urine as metanephrine, normetanephrine and 3-methoxytyramine. On the 3rd of February 2016, T.E. Osinga successfully defended her dissertation at the University of Groningen. In the thesis, improvements for the current diagnostic methods for pheochromocytoma are described. In addition, new diagnostic tests are proposed to improve the diagnostic procedure for these rare tumors.

Inleiding

Feochromocytomen zijn zeldzame neuroendocriene tumoren die ontstaan uit de chromaffine cellen van het bijniemerg.¹ De gemiddelde jaarlijkse incidentie van feochromocytomen in Amerika is 1,35 per 100.000 volwassenen per jaar.² De incidentie in Nederland is onbekend. Als de tumor in een paraganglion ontstaat, dan wordt deze een paraganglioom genoemd. Feochromocytomen en paragangliomen kunnen spontaan ontstaan of als onderdeel van een genetisch tumorsyndroom. Bij ongeveer 40% van de patiënten met een feochromocytoom of paraganglioom wordt een genmutatie vastgesteld in één van de nu 21 bekende genen.⁵

De afbraakproducten van catecholamines, metanefrine (MN), normetanefrine (NMN) en 3-methoxytyramine (3-MT), kunnen worden gemeten in urine en

plasma en zijn verhoogd bij patiënten met een feochromocytoom of sympathisch paraganglioom. Een verhoging van de MN- en NMN-concentratie in plasma heeft een hoge sensitiviteit (98,6%) en specificiteit (89,3%) voor het aantonen van een feochromocytoom.³ Deze meting kan echter worden beïnvloed door pre-analytische factoren zoals de houding tijdens afname, bepaalde medicamenten en een adrenalectomie. Om het aantal fout-positieve uitslagen te beperken, wordt geadviseerd om patiënten 20-30 minuten te laten rusten voor het meten van plasmametanefrines.⁴

Evaluatie en optimalisering van de huidige diagnostiek naar feochromocytomen

Follow-up is erg belangrijk bij patiënten die een adrenalectomie hebben ondergaan in verband met een fe-

Correspondentie graag richten aan mw. T.E. Osinga, arts-onderzoeker, Faculteit Medische Wetenschappen/UMCG, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV, Groningen, tel.: 050 363 31 63, e-mailadres: t.osinga@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: feochromocytomen, metanefrines, paragangliomen

Keywords: metanephrines, paraganglioma, pheochromocytoma

ochromocytoom. Met name bij een genetische mutatie is er een verhoogd risico op het krijgen van een recidief tumor. Omdat onbekend was in hoeverre enkelzijdige of dubbelzijdige adrenalectomie de plasma- en urinemetanefrineconcentraties beïnvloeden, werd bij deze patiëntengroep onderzocht of de uitslagen verschilden van de referentiewaarden van gezonde mensen met 2 bijnieren. De plasma- en urine-MN-concentraties van 70 patiënten met een unilaterale adrenalectomie en 24 patiënten met een dubbelzijdige adrenalectomie na de behandeling vanwege een feochromocytoom bleken significant lager te zijn vergeleken met 120 mensen met 2 bijnieren. Daarnaast waren plasma- en urine-NMN-concentraties significant hoger bij mensen na unilaterale of bilaterale adrenalectomie in vergelijking met mensen met 2 bijnieren. Deze verandering van MN- en NMN-concentraties was langdurig, tot in ieder geval 5 jaar postoperatief. De verhoogde concentraties van NMN postoperatief is waarschijnlijk een compensatie-effect van norepinefrine door verminderde concentraties van epinefrine. De conclusie van dit onderzoek is dat de plasma- en urine-MN- en NMN-referentiewaarden moeten worden aangepast bij patiënten met maar 1 bijnier of patiënten zonder bijnieren. Dit om te voorkomen dat licht verhoogde NMN-uitslagen postoperatief als tumorrecidief worden geïnterpreteerd. Dit zou onnodige beeldvorming kunnen voorkomen. Daarentegen kunnen MN-waarden in de normale range al verhoogd zijn voor patiënten met 1 of geen bijnieren en dus al wijzen op een tumorrecidief.⁶

Nieuwe diagnostische technieken naar het feochromocytoom

Zoals eerder beschreven is de bepaling van metanefrines erg gevoelig voor het vaststellen van een feochromocytoom. De uitkomst is echter ook houdingsafhankelijk, waardoor patiënten op de prikpost 20-30 minuten in een liggende positie moeten verblijven voor de bloedafname. Als metanefrines ook in speeksel kunnen worden bepaald, zouden patiënten thuis liggend het speekselmonster kunnen afnemen en kunnen meenemen naar de polikliniek. In een pilotstudie met 10 gezonde personen werden de MN-, NMN- en 3-MT-concentraties in plasma vergeleken met de concentraties in speeksel. De monsters zijn vervolgens geanalyseerd met de vloeistofchromatografie met tandemmassaspectrometrie (LC-MS/MS)-techniek. LC-MS/MS is erg sensitief in het detecteren van stoffen in het bloed, omdat er zowel op basis van

de molecuulmassa als op basis van de massa van 2 producten kan worden gekwantificeerd (het molecuul wordt kapotgeschoten en de reststoffen hiervan worden ook gemeten). In de studie is ook gekeken naar het effect van een aantal pre-analytische factoren zoals het gebruiken van een wattenstaafje, de houding tijdens afname en eten op de speekselmetanefrineconcentratie. De resultaten van deze studie laten zien dat metanefrineconcentraties met voldoende precisie te meten zijn in speeksel.⁷

Dopamineproductie bij hoofd-halsparagangliomen

Hoofd-halsparagangliomen zijn paragangliomen die uitgaan van de parasymphatische paraganglia in het hoofd-halsgebied. In tegenstelling tot de sympathische paragangliomen en de feochromocytomen wordt maar in 19,4-28% van de hoofd-halsparagangliomen een verhoogde dopamineproductie gevonden.^{8,9} Dit uit zich meestal in een verhoging van het plasma-3-MT. Omdat dopamine ook wordt opgenomen in bloedplaatjes, zou deze dopamineconcentratie een nieuwe marker kunnen zijn om dopamineproductie bij patiënten met een hoofd-halsparaganglioom vast te stellen. De concentratie van dopamine in bloedplaatjes en plasma-3-MT werd gelijktijdig gemeten bij 36 patiënten met een hoofd-halsparaganglioom en vergeleken met concentraties gemeten in een gezonde populatie. De plasma-3-MT-concentratie was niet verschillend tussen beide groepen. Zes (16,7%) patiënten met een hoofd-halsparaganglioom hadden een verhoogde dopamineconcentratie in bloedplaatjes, terwijl maar bij 3 patiënten (8,3%) een verhoogde plasma-3-MT-concentratie werd vastgesteld. Dit onderzoek heeft aangetoond dat de dopamineconcentratie in bloedplaatjes verhoogd is bij patiënten met een hoofd-halsparaganglioom vergeleken met gezonde controles. Mogelijk is de dopamineconcentratie in bloedplaatjes een nieuwe biomarker voor dopamineproducerende paragangliomen.¹⁰

Conclusie

De studies beschreven in dit proefschrift hebben bijgedragen aan het verbeteren van de diagnostiek naar feochromocytomen en paragangliomen. Gebruik van speeksel in plaats van bloedmonsters maakt het diagnostische proces voor deze patiënten gemakkelijker. Toekomstig vervolgonderzoek bij grotere groepen patiënten en gezonde controles moet de plaats van de bepaling van metanefrines in speeksel voor de klini-

sche praktijk uitwijzen. Op dit moment worden in samenwerking met het Radboudumc in Nijmegen en de National Institutes of Health in Bethesda Amerika patiënten en gezonde controles geïncludeerd in een vervolgstudie.

Referenties

1. Kimura N, Chetty R, Capella C, et al. Extra-adrenal paraganglioma: carotid body, jugulotympanic, vagal, laryngeal, aortico-pulmonary. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press 2004;159-61.
2. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, et al. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983;58:802-4.
3. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.
4. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-42.
5. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer* 2014;14:108-19.
6. Osinga TE, Van den Eijnden MH, Kema IP, et al. Unilateral and bilateral adrenalectomy for pheochromocytoma requires adjustment of urinary and plasma metanephrine reference ranges. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1076-83.
7. Osinga TE, Van der Horst-Schrivers AN, van Faassen M, et al. Mass spectrometric quantification of salivary metanephrines-A study in healthy subjects. *Clin Biochem* 2016 [Epub ahead of print].
8. Van der Horst-Schrivers AN, Osinga TE, Kema IP, et al. Dopamine excess in patients with head and neck paragangliomas. *Anticancer Res* 2010;30:5153-8.
9. Van Duinen N, Steenvoorden D, Kema IP, et al. Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:209-14.
10. Osinga TE, Van der Horst-Schrivers AN, Van Faassen M, et al. Dopamine concentration in blood platelets is elevated in patients with head and neck paragangliomas. *Clin Chem Lab Med* 2015 [Epub ahead of print].

Ontvangen 16 maart 2016, geaccepteerd 18 april 2016.