

therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 286-97.

3. Blomström P, Blomström-Lundqvist C, Olsson SB, Fåhraeus T, Lühns C. Indikationer för utredning och behandling av patienter med Wolff-Parkinson-Whites syndrom. *Läkartidningen* 1990; 87: 31-4.
4. Kleinman CS, Copel JA, Weinstein EM, Santulli TV, Hobbins JC. In utero diagnosis and treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Semin Perinatol* 1985; 9: 113-29.
5. De Vore GR, Siassi B, Platt LD. The fetus with cardiac arrhythmias. In: Harrison M, Golbus, Filly, eds. *The unborn patient*. 2nd edition. Philadelphia: WB Sanders Company, 1991.
6. Naheed ZJ, Strasburger J, Deal BJ, Benson Jr DW, Gidding SS. Fetal tachycardia: Mechanisms and predictors of hydrops fetalis. *Pediatr Cardiol* 1996; 27: 1736-40.
7. Hallak M, Neerhof MG, Perry R, Huhta JC. Fetal supraventricular tachycardia and hydrops fetalis: Combined intensive, direct, and transplacental therapy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 523-5.
8. Kanzaki T, Murakami M, Kobayashi H, Takahashi S, Chiiba Y. Hemodynamic changes during cardioversion in utero: a case report of supraventricular tachycardia. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8: 37-44.
9. Engelhardt W, Grabitz RG, Funk A, von Bernuth G. Intrauterine therapy of fetal supraventricular tachycardia with digoxin and verapamil. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1993; 197: 99-103.
10. Flack NJ, Zosmer N, Bennett PR, Vaughan J, Fisk NM. Amiodarone given by three routes to terminate fetal atrial flutter associated with severe hydrops. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 714-6.
11. Matsumura LK, Born D, Kunii IS, Franco DB, Maciel RM. Outcome of thyroid function in newborns from mothers treated with amiodarone. *Thyroid* 1992; winter 2 (4): 279-81.
12. Nag AC, Lee ML, Shepard D. Effect of amiodarone on the expression of myosin isoforms and cellular growth of cardiac muscle cells in culture. *Circ Res* 1990; 67: 51-60.
13. Koos BJ, Mason BA, Ducsay CA. Cardiovascular responses to adenosine in fetal sheep. *Am J Physiol* 1993; 264: 526-32.
14. Kohl T, Tercanli S, Kececioğlu D, Holzgreve W. Direct fetal administration of adenosine for the termination of incessant supraventricular tachycardia. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 873-4.
15. Eronen M. Outcome of fetuses with heart-disease diagnosed in utero. *Arch Dis Child* 1997; 77: F41-46.

Feokromocytom

Mät metoxikatekolaminer i naturin och kromogranin i EDTA-plasma i första hand

Feokromocytom och paragangliom bör i första hand diagnostiseras genom mätning av metoxikatekolaminer i naturin och av kromogranin A i EDTA-plasma, till skillnad från vad som förordades i en artikel i *Läkartidningen* 21/98.

Peter Friberg redogör i *Läkartidningen* 21/98 [1] för en undersökning av 3-metylerade katekolaminer i plasma (med amerikansk nomenklatur benämnda metanefriner), vilka hävdas ge överlägsen diagnostisk information vid misstanke om feokromocytom jämfört med andra laboratorieundersökningar. Den diagnostiska sensitiviteten var 100 procent (dvs endera eller båda metoxikatekolaminerna förelåg i förhöjd koncentration), men den diagnostiska specificiteten var så låg som 85 procent (52 tumörfall, 191 referensindivider varav 51 med hypertoni) [2]. Han konkluderar att prov bör tas för sådana mätningar när misstanke föreligger om en tumör av detta slag. Vi ifrågasätter dessa slutsatser.

Katekolaminernas metabolism

Katekolaminerna adrenalin och noradrenalin metaboliseras via två principiellt skilda vägar. Dessa är å ena sidan metylering av 3-hydroxigruppen, vilket leder till uppkomst av 3-metylkatekolaminer (metoxikatekolaminer), å andra sidan oxidativ deaminering följt av oxidation till motsvarande karboxylsyra eller reduktion till glykolen. Den klassiska metabola slutprodukten är 4-hydroxi-3-metoximandelsyra (HMM) som vid fysiologiskt pH-värde föreligger som 4-hydroxi-3-metoximandelat. I äldre litteratur kallas den – felaktigt – för vanillinmandelsyra (VMA). Emellertid utgör även de metylerade katekolaminerna en stor del av utsöndringsprodukterna, och de föreligger till dels som konjugat (bl a sulfater), vilka bildas in vivo. I blodbanan cirkulerar såväl de metabolt aktiva katekolaminerna som deras 3-metylderivat, och en del av dem är konjugerade. Både okonjugerade och

DEBATT

”*Sammanfattningsvis bör utredningen av feokromocytom och relaterade tumörformer ske med dels biokemiska undersökningar, dels skintigrafiska undersökningar. Basen för de biokemiska undersökningarna är mätning av metoxikatekolaminer i urin, helst naturin, eventuellt tillsammans med mätning av lämplig peptidmarkör i plasma, till exempel kromogranin A.*”

Författare

GÖRAN LINDSTEDT

överläkare, professor, institutionen för laboratoriemedicin, avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

BERTIL KÅGEDAL

överläkare, universitetslektor, avdelningen för klinisk kemi, institutionen för biomedicin och kirurgi, Hälsouniversitetet, Linköping

HÅKAN AHLMAN

överläkare, professor, avdelningen för kirurgi, Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

BENGT E KARLBERG

överläkare, professor, avdelningen för medicin, institutionen för medicin och vård, Hälsouniversitetet, Linköping.

konjugerade katekolaminer och deras 3-metylderivat föreligger till dels bundna med låg affinitet till plasmaproteiner.

Diagnostiskt fördelaktigt mäta metoxikatekolaminer i natturnin

Peaston och medarbetare [3] redovisade 1996 resultat från mätning av urinutsöndringen nattetid av 3-metylderivat av såväl konjugerade som okonjugerade katekolaminer, bestämda med högtrycksvätskekromatografi (HPLC). Mätning av 3-metylnoradrenalin hade en diagnostisk sensitivitet av 100 procent och en diagnostisk specificitet av 99 procent för diagnosen feokromocytom (16 tumörfall, 190 referensindivider varav 166 med hypertoni). Mätning av dygnsutsöndringen, däremot, hade sämre diagnostiska egenskaper, vilket kan förväntas mot bakgrunden av den ökade katekolamininsöndringen hos uppegående individer utsatta för vardagens påfrestningar. Även om skillnaden i rapporterad diagnostisk specificitet mellan denna studie och den i referens 2 till dels kan förklaras av olikheter i referenspopulationerna, finns inga hållpunkter för att mätningen av nattutsöndringen av metoxikatekolaminer skulle ha sämre diagnostiska egenskaper än de som redovisas i referens 2 och citeras av Peter Friberg.

Specifik mätning av metoxikatekolaminer i urin med HPLC-teknik görs sedan flera år vid de kliniskt kemiska sjukhuslaboratorierna i Göteborg och Jönköping.

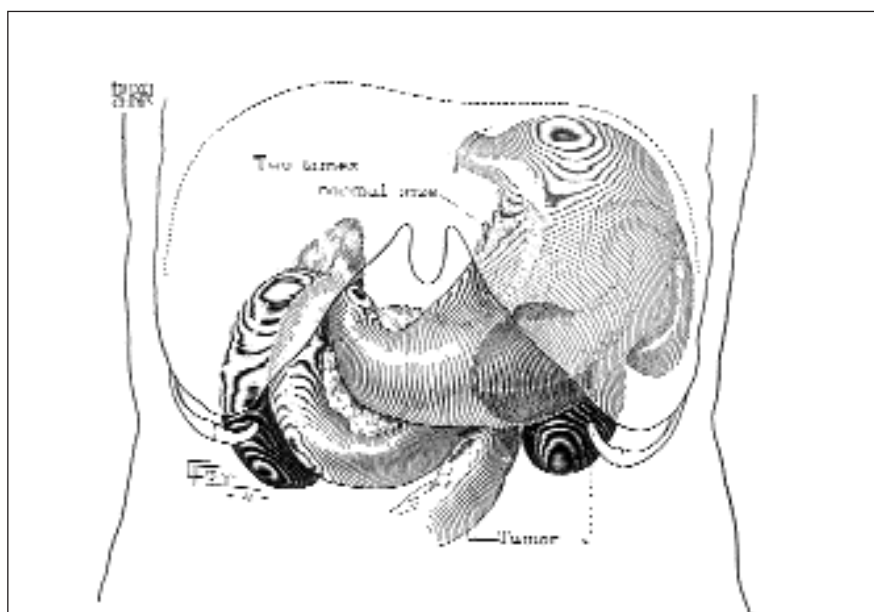
Fördelar med mätning av metoxikatekolaminer i urin framför mätning i plasma är:

- Mätning av metoxikatekolaminer i urin har minst lika god diagnostisk sensitivitet vid påvisning av feokromocytom som plasmamätning, och den diagnostiska specificiteten är sannolikt högre för urin än för plasma.

- Mätningarna finns allmänt tillgängliga i landet; de av Friberg rekommenderade plasmamätningarna görs i USA.

- Provtagning för urinmätning kan ske utan speciella förberedelser, exempelvis i hemmet, förutsatt att försiktighet iaktas med uppsamlingskärlens innehåll av saltsyra. Samling av natturnin föredras framför dygnsurin. Detta skall jämföras med att provtagning för plasmamätning måste ske under stressfria förhållanden sedan patienten vilat liggande i minst 20 minuter (längre tid är en fördel). Rören måste vara kylda i is och innehålla ett reduktionsmedel, och de bör centrifugeras inom 30 minuter. Detta ställer ytterligare krav på provtransport och provförvaring.

- Urinutsöndringen återspeglar produktionen av katekolaminerna och påverkas inte av nedsatt glomerulär filtration under jämviktstillstånd, medan



Sannolikt paragangliom nära den förstorade vänstra binjuren hos 30-årig kvinna med attacker av paroxysmal blodtrycksstegring. Illustration: E Fry, Mayo Clinic Art Studio, 1927 [3].

Feokromocytom anses ha beskrivits först av Fränkel 1866 [1], som redogjorde för en 18-årig kvinnlig patient som ett år tidigare börjat få kortvariga attacker av hjärtklappning, illamående, huvudvärk, ångest och svindel. Tillståndet förvärrades, och patienten avled efter en månads sjukhusvistelse. Vid obduktionen konstaterades bland annat en knytävsstor tumör i vänster binjure, en mindre tumör i den högra binjuren och struma. Ett sannolikt samband mellan feokromocytom och paroxysmal blodtrycksstegring beskrevs av Labbé och medarbetare 1922 [2], men först 1927 [3] beskrev Mayo ett avlägsnande av en tumör, sannolikt ett paragangliom, nära den förstorade vänstra binjuren hos en 30-årig kvinna med 1 1/2 års anamnes på paroxysmala attacker resulterade i normalisering av den kliniska bilden. Ovan ses tumörens relation till pankreas, och till vänster njure och binjure i detta fall.

Referenser

1. Fränkel F. Ein Fall von doppelseitigem, völig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* 1886; 103: 244-63.
2. Labbé M, Tinel J, Doumer. Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur surrénale. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* 1922; 46: 982-90.
3. Mayo CH. Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve. *JAMA* 1927; 89: 1047-50.

plasmahalten påverkas av nedsatt glomerulär filtration och blir förhöjd vid nedsatt njurfunktion.

- I många fall av feokromocytom är katekolamininsöndringen från tumören episodisk. Patienten kan lätt instrueras att samla urin för mätning av metoxikatekolaminer i samband med attacker och under de närmaste timmarna därefter. Upprepade provtagningar för natturnin är också enkla att genomföra. Blodprovstagning är inte lika enkel i samband med attack, och man riskerar att missa en insöndringstopp om diagnostiken baseras på blodprov.

Oavsett vilket provmaterial som analyseras kan förhöjda mätvärden förväntas vid andra sjukdomstillstånd förena-

de med ökad katekolamininsöndring, vilka således betraktas som falskt positiva resultat om patienten utreds för feokromocytom eller därmed besläktad neuroendokrin tumör [4-6].

Peptider från neuroendokrina celler

Neuroendokrina celler, liksom tumörer utgående från sådana celler, bildar såväl aminer som peptider. En viktig insöndringsprodukt av peptidnatur från feokromocytom är kromogranin A [7, 8]. Prov bör tas i EDTA-plasma med tanke på molekylens känslighet för proteolytisk nedbrytning. Mätningar görs sedan flera år vid de kliniskt kemiska sjukhuslaboratorierna i Göteborg och

Uppsala. Tolkningssvårigheter vid förhöjda mätvärden kan orsakas av att denna peptid liksom andra lågmolekylära äggviteämnen elimineras genom glomerulär filtration, varför det kan vara fördelaktigt att samtidigt mäta en peptid som inte bildas i neuroendokrina celler [7].

Även neuropeptid Y kan insöndras från neuroendokrina celler; för feokromocytom är den diagnostiska sensitiviteten lägre [8, 9]. Neuronspecifikt enolas har låg diagnostisk sensitivitet för benigna feokromocytom, något högre för maligna sådana [9].

Ytterligare tolkningssvårigheter vid peptidanalyser är för kromogranin A de höga värden som kan ses vid atrofisk gastrit med gastrinstimulering av ventrikelslemhinnan och för neuronspecifikt enolas risken för falskt positiva resultat om serumprovet innehåller sönderfallna röda blodkroppar (hemolys).

Sammansättning av patient- och referenspopulationerna

När man jämför diagnostisk sensitivitet och specificitet hos olika biokemiska metoder och visualiseringstekniker (avbildnings- eller imaging-tekniker) är det viktigt att relatera erhållna data till kliniska fynd. Kännedom om patientmaterialens sammansättning är därför oerhört betydelsefull för en rätt tolkning av resultaten. Vid studier av patienter med stora eller starkt symtomgivande tumörer erhålls som regel kraftiga förändringar av metaboliterna oavsett om de mäts i plasma eller i urin. I studier av feokromocytom/paragangliom med oktreotid- eller MIBG-skintigrafi anges hög frekvens korrekta resultat [10, 11], men för små tumörer som upptäcks vid släktundersökning av hereditär tumorsjukdom (multipel endokrin neoplasia typ II och Mb Recklinghausen) saknas motsvarande data. Av stort intresse vore därför prospektiva studier av feokromocytom/paragangliom där man före operationen mäter katekolaminer, metoxikatekolaminer och HMM i dygnsurin och natturin jämsides med metoxikatekolaminer och peptider som kromogranin A i plasma, och även utför skintigrafi med de nämnda teknikerna. Vid vissa centra i landet följs patienter med risk att utveckla hereditära feokromocytom longitudinellt. I sådana fall är det speciellt relevant att jämföra mätmetoderna med hög diagnostisk sensitivitet och specificitet. Vi skulle här välkomna ett samarbete med Peter Friberg.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis bör utredningen av feokromocytom och relaterade tumörformer ske med dels biokemiska

undersökningar, dels skintigrafiska undersökningar. Basen för de biokemiska undersökningarna är mätning av metoxikatekolaminer i urin, helst natturin, eventuellt tillsammans med mätning av lämplig peptidmarkör i plasma, till exempel kromogranin A. Provtagningen sker med hänsyn tagen till patientens symtom. Vid prospektiva studier, som släktutredningar, finns anledning att använda ett mer omfattande program, gärna på ett sätt som tillåter jämförelser mellan resultaten från skilda kliniska centra.

Referenser

1. Friberg P. Plasmametanefriner underlättar diagnostik av feokromocytom. *Läkartidningen* 1998; 95(21): 2482-5.
2. Lenders JWM, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1995; 123: 101-9.
3. Peaston RT, Lennard TWJ, Lai LC. Overnight excretion of urinary catecholamines and metabolites in the detection of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1378-84.
4. Krakoff LR. Searching for pheochromocytoma: a new and better test? *Ann Intern Med* 1995; 123: 150-1.
5. Bravo EL. Plasma or urinary metanephrines for the diagnosis of pheochromocytoma? That is the question. *Ann Intern Med* 1996; 125: 331-2.
6. Loh KC, Shlossberg AH, Abbott EC, Salisbury SR, Tan MH. Pheochromocytoma: a ten-year survey. *QJM* 1997; 90: 51-60.
7. Ahlman H, Wängberg B, Nilsson O, Johansson BG, Jacobsson A, Lindstedt G. Kromogranin A: en »ny» tumörmarkör. *Klinisk Kemi i Norden* 1996; 8(2): 45-52.
8. Stridsberg M, Husebye ES. Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 67-73.
9. Schlumberger M, Gicquel C, Lumbroso J, Tenenbaum F, Comoy E, Bosq J et al. Malignant pheochromocytoma: clinical, biological, histologic and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 631-42.
10. Kwekkeboom DJ, van Urk H, Pauw BK, Lamberts SW, Kooij PP, Hoogma RP et al. Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *J Nucl Med* 1993; 34: 873-8.
11. Tenenbaum F, Lumbroso J, Schlumberger M, Mure A, Plouin PF, Caillou B et al. Comparison of radiolabeled octreotide and metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1995; 36: 1-6.

TILLVÄXT



FAKTORER

Särtryck av en serie i Läkartidningen 1995

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i Läkartidningen 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprovning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag. Priset är 90 kronor. Vid köp av 11-50 ex 82 kronor, vid högre upplagor 77 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Tillväxtfaktorer

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet »Tillväxtfaktorer»

Telefax: 08-20 76 19