

# Feokromocytom

Mindre risk missa allvarlig sjukdom om man mäter *fria* metanefriner i plasma

**Peter Fribergs artikel »Plasmametanefriner underlättar diagnostik av feokromocytom» i Läkartidningen 21/98 kritiserades i nr 44/98. Där hävdades att man i första hand bör mäta metoxikatekolaminer i natturnin och kromogranin i EDTA-plasma. Peter Friberg svarar här.**

Lindstedt och medarbetare ifrågasätter huruvida plasmabestämningar av metanefriner vid feokromocytom verkligen är bättre än motsvarande bestämningar i urin [1]. Jag vill hävda att plasmabestämningar av *fria* metanefriner är säkrare vid diagnostik av denna potentiellt livshotande sjukdom. Detta påstående har god experimentell förankring.

En missad feokromocytomdiagnos kan få mycket allvarliga konsekvenser. Det är därför särskilt viktigt att undvika falskt negativa resultat. Däremot kan ett enstaka falskt positivt analysresultat leda till ytterligare biokemisk, skintigrafisk och radiologisk testning för att utesluta ett eventuellt feokromocytom.

## Fria metanefriner kommer från tumören

De O-metylerade metaboliterna av noradrenalin och adrenalin, fritt normetanefrin och metanefrin, bildas under enzymatisk inverkan av enzymet katekol-O-metyltransferas (COMT). De metaboliseras därefter snabbt till sulfatkonjugerade komplex, som finns i både plasma och urin i koncentrationer som är betydligt högre än nivåerna av fria metanefriner. Drygt 90 procent av fria plasmametanefriner hos patienter med feokromocytom emanerar från metabolism av katekolaminer i tumörvävnaden (där också COMT finns) och inte från

metabolism av katekolaminer frisatta till cirkulationen [3]. De metoder som nu används för att bestämma metanefriner i urin involverar hydrolys av sulfatkonjugerade komplex, vilka ger koncentrationer på mer än 20 gånger de nivåer man erhåller för fria metanefriner [4]. Bestämningar av totala metanefriner i urin kommer därför att avspegla olika metaboliter från andra produktionslokaler än vad fria metanefriner gör, vilka emanerar främst från kromaffin tumörcellsvävnad. Därför är feokromocytomdiagnosen säkrare med analys av fria plasmametanefriner än med analys av totala metanefriner i urin.

## Få falskt negativa resultat med fria metanefriner

Tillsammans med de forskare jag samarbetar med i USA och Holland har drygt 100 patienter med verifierat feokromocytom dokumenterats. Därutöver har vi insamlat data från över 200 referenspersoner, de flesta med hypertonadrenerna kardiovaskulära sjukdomar. Vi har också undersökt ett 80-tal friska försökspersoner. Avseende biokemisk testning är vårt patientmaterial med feokromocytom det hittills största som insamlats. Bland dessa patienter har vi funnit endast en som haft normala fria plasmametanefriner, dvs ett falskt negativt resultat. Tumören var emellertid mindre än 1 cm hos denna individ. Hos många av patienterna i vårt material med PAD-verifierade feokromocytom förelåg ingen ökning av vare sig katekolaminer eller totala metanefriner (konjugerade och okonjugerade) i urin, medan en tydlig ökning av fria plasmametanefriner kunde dokumenteras. Delar av detta material är tidigare publicerat [2].

Jag håller med Lindstedt och medarbetare om att det bästa vetenskapliga sättet är att prospektivt studera patienter med familjärt feokromocytom, utföra all biokemisk testning och därefter studera sensitivitet och specificitet, givet att ett bra referensmaterial utan tumör inkluderas. Inom ramen för mitt internationella samarbete har vi haft fem patienter med familjära feokromocytom där både plasma och urinkatekolaminer och totala metanefriner i urin samt vanillinmandelsyra var negativa. Emellertid hade sam-

## DEBATT

”Hos patienter med tydliga symtom föreligger sannolikt redan en betydande tumörstorlek, och i sådana fall är bestämningar av katekolaminer och totala konjugerade och okonjugerade metanefriner i plasma och urin oftast positiva. Utmaningen består emellertid i att påvisa tumörer tidigt i sjukdomsförloppet, dvs när de är av ringa storlek, innan allvarliga komplikationer inträffat.”

ma patienter en tydlig ökning av fritt normetanefrin i plasma. I ett senare skede blev även plasma- och urinkatekolaminer och deras respektive metylerade derivat positiva. Dessa få, men prospektiva fynd indikerar högre känslighet hos plasmabestämningar av fria metanefriner än motsvarande analyser av katekolaminer och metanefriner i urin.

Ett feokromocytom behöver ha en viss storlek för att kunna »synas» biokemiskt i plasma. I en nyligen publicerad studie [3] påvisade vi ett starkt samband mellan tumörstorlek och plasmakoncentrationer av fria metanefriner, vilket stod i skarp kontrast till en avsaknad av sådant förhållande mellan tumörstorlek och plasmakoncentrationer av noradrenalin respektive adrenalin. Detta understryker ytterligare det faktum att en ökning av fria plasmametanefriner är oberoende av den katekolaminfrisättning som kommer från tumörerna, eftersom O-metylering sker i tumörvävnaden.

## Finner »tysta» tumörer

Hos vissa patienter med feokromocytom kan tumörerna vara »tysta», icke aktiva. De insöndrar då inte katekolaminer till cirkulationen. Katekolaminanalyser i plasma och urin är då vanligtvis negativa. Däremot ser vi hos dessa individer en ökning av fria metanefriner i plasma, vilket antyder att tumörerna ak-

## Författare

PETER FRIBERG

tf professor/överläkare, avdelningen för klinisk fysiologi, hjärt-lunginstitutionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg.

tivt metaboliserar katekolaminer till fria metanefriner även om de inte ger ifrån sig katekolaminer till cirkulationen.

Hos en patient med en episodiskt aktiv tumör ökade plasmakoncentrationerna av noradrenalin nästan 5 gånger och av adrenalin mer än 80 gånger under en paroxysmal blodtrycksattack. Trots dessa kraftiga öknings av katekolaminerna steg inte plasmakoncentrationen av fritt metanefrin med mer än ca 6 procent av ökningen för adrenalin, och plasmakoncentrationen av fritt normetanefrin förblev oförändrad [3]. Det blir då inte nödvändigt, som Lindstedt och medarbetare hävdar, att samla urin i samband med attacker för bestämning av metylerade derivat av katekolaminer. Inte heller behövs någon blodprovstagning i samband med en attack.

Sammantaget ger dessa exempel en viktig bakgrund till varför bestämningar av fria metanefriner i plasma bör övervägas vid biokemisk diagnostik av feokromocytom.

Lindstedt refererar ett arbete av Peaston och medarbetare [5], vilket visade att totala metanefriner i natturn hade hög sensitivitet och specificitet, och menar att denna analysmetodik därmed kan räcka för biokemisk diagnostik av feokromocytom. Peastons resultat är intressanta. Studien var dock förhållandevis liten (endast 16 tumörfall) och retrospektiv i sin design, vilket gör att resultaten bör tolkas med försiktighet.

Diagnosen feokromocytom är viktig att ställa så tidigt som möjligt eftersom sjukdomen är potentiellt livshotande. Detta ställer särskilt höga krav på den biokemiska diagnostiken av små tumörer. I Peastons och medarbetares patientmaterial var tumörerna av ansevärd storlek. I sådana fall är biokemisk diagnostik tämligen enkel. Det är främst hos patienter med ännu små tumörer som bestämningar av fria metanefriner i plasma har sin klara fördel.

### Säkrare diagnos även vid njursvikt

Lindstedt påpekar helt riktigt att plasmavärderna av katekolaminer påverkas av nedsatt glomerulär filtration och således blir förhöjda vid nedsatt njurfunktion. Detta problem har uppmärksamats även av andra [6]. Även i dessa fall är diagnostik av feokromocytom via mätning av fria plasmametaneferiner sannolikt bättre än mätning av katekolaminer och totala metanefriner i urin/plasma. I vårt material diagnostiserades hos en patient med dialyskrävande njursvikt en expansivitet i ena binjuren, där PAD senare exkluderade feokromocytom. Innan binjuren avlägsnades uppmättes mycket höga nivåer av noradrenalin och adrenalin samt av totala metanefriner i patientens plasma; nivåerna

var ökade 5–10 gånger. Däremot var plasmavärderna av fritt metanefrin och normetanefrin normala. Dessa fynd talar för att totala metanefriner till största delen utsöndras via njurarna, medan fria metanefriner uteslutande inaktiveras via metabolism. Detta visar tydligt att bestämningar av fria metanefriner i plasma ger överlägset säkrare analysresultat än bestämningar av totala metanefriner för uteslutning av feokromocytom hos patienter med njursvikt.

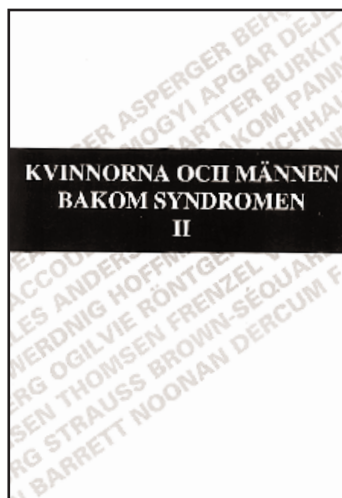
### Viktigast att utesluta tumör

Sammanfattningsvis är den biokemiska testningen för feokromocytom mycket viktig. Det viktigaste är att utesluta en tumör, dvs sensitiviteten i den testning som används skall vara mycket hög. Hos patienter med tydliga symtom föreligger sannolikt redan en betydande tumörstorlek, och i sådana fall är bestämningar av katekolaminer och totala konjugerade och okonjugerade metanefriner i plasma och urin oftast positiva. Utmaningen består emellertid i att påvisa tumörer tidigt i sjukdomsförloppet, dvs när de är av ringa storlek, innan allvarliga komplikationer inträffat. Här tror jag definitivt att plasmabestämningar av fria metanefriner kommer att få en alltmer betydande roll vid diagnostik av feokromocytom.

Att öka tillgängligheten för bestämningar av fria plasmametaneferiner blir därför viktigt. Metoden börjar få spridning i USA, och det torde inte vara några oöverstigliga problem för kolleger verksamma inom kliniskt kemiska avdelningar i Sverige att erbjuda analys av fria metanefriner i framtiden.

### Referenser

1. Friberg P. Plasmametaneferiner underlättar diagnostik av feokromocytom. *Läkartidningen* 1998; 95: 2482-5.
2. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemssen JJ, Friberg P, Jacobs MC et al. Plasma metaneferines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1995; 123: 101-9.
3. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, Mezey E, Hyunh TT, Hiremagalur B et al. Plasma metaneferines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2175-85.
4. Eisenhofer G, Friberg P, Pacak K, Goldstein DS, Murphy DL, Tsigos C et al. Plasma metadrenalines: do they provide useful information about sympatho-adrenal function and catecholamine metabolism? *Clin Sci (Colch)* 1995; 88: 533-42.
5. Peaston RT, Lennard TW, Lai LC. Overnight excretion of urinary catecholamines and metabolites in the detection of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1378-84.
6. Box JC, Braithwaite MD, Duncan T, Lucas G. Pheochromocytoma, chronic renal insufficiency, and hemodialysis: a combination leading to a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am Surg* 1997; 63: 314-6.



## Ännu en syndrombok!

• Boken "Männerna bakom syndromen" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männerna bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männerna bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*,  
Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19