

Volné plazmatické metanefriny a jejich využití v diagnostice feochromocytomu

Stejskal D.^{1,2}, Lačňák B.¹, Václavík J.¹, Zuber R.²

¹Interní oddělení Nemocnice Šternberk

²Oddělení laboratorní medicíny Nemocnice Šternberk

SOUHRN

V práci jsou prezentovány současné názory na laboratorní diagnostiku feochromocytomu. Za diagnostickou metodu volby je považováno stanovení volných metanefrinů v plazmě; současné stanovení dalších metabolitů a katecholaminů se při preanalytické a analytické standardizaci nejeví jako smysluplné. Vzhledem k možné falešné pozitivitě výsledků se doporučuje provádět asi u 20 % pacientů s podezřením na feochromocytom supresní klonidinový test se stanovením volného normetanefrinu v plazmě. Autoři prezentují vlastní diagnostický algoritmus, který rutinně využívají na svém pracovišti.

Klíčová slova: metanefriny, feochromocytom, kyselina vanilmandlová, katecholaminy, hypertenze.

SUMMARY

Stejskal D., Lačňák B., Václavík J., Zuber R.: Free Plasma Metanephrines and their Utilization in Diagnostics of Pheochromocytoma

The authors present actual opinions on laboratory pheochromocytoma diagnosis. The best diagnostic method is free plasma metanephrines analysis; synchronous measurement of additional metabolites and catecholamines with pre-analytical and analytical standardisation is not optimal. With regard to possible false results positivity it can be recommended perform clonidine suppression testing with analysis of free plasma normetanephrine for about 20% patients with suspicion for pheochromocytoma. The authors present their own diagnostic algorithm which they routinely use in their hospital.

Key words: metanephrines, pheochromocytoma, vanilmandelic acid, catecholamines, hypertension.

Úvod

Feochromocytomy jsou nádory s nízkou incidencí (1,6–8/100 000 osob/rok), které produkují katecholaminy. Zpravidla vznikají ve tkáni dřene nadledvin (85–90 %), méně často v extraadrenální chromafinní tkáni (10 až 15 %). Většinou jsou benigní, pouze asi 10–15 % bývá maligních (1, 2).

Nadprodukce katecholaminů nádorem vede často ke zvýšení krevního tlaku, případně i jiným příznakům z nadbytku katecholaminů – nejčastěji bolestem hlavy, pocení, palpitacím, kolapsovým stavům se střídáním hypotenze s hypertenzí, někdy i blednutí, arytmiím, nervozitě, úzkosti, úbytku hmotnosti či zrakovým problémům. Feochromocytomy jsou jednou z příčin sekundární hypertenze (vyskytují se u 0,05–0,5 % pacientů s trvalou hypertenzí). Zhruba polovina pacientů s feochromocytomem může však mít pouze paroxysmální hypertenzi nebo jsou normotenzní (1, 2).

Pokud je feochromocytom správně diagnostikován, může být úspěšně odstraněn a vyléčen až v 90 % případů. V případě, že tyto tumory nejsou diagnostikovány či zůstanou neléčeny, mohou mít devastující důsledky a končit až smrtí v důsledku maligní hypertenze, srdečního selhání, infarktu myokardu, arytmií, cévní mozkové příhody nebo metastáz (1, 9). Zásadní význam proto má včasná diagnostika, která je založena na biochemickém průkazu nadprodukce katecholaminů či jejich metabolitů v krvi a moči (1, 2, 10, 11).

Diagnostika feochromocytomu

Základem diagnostiky feochromocytomu je laboratorní vyšetření (průkaz nadprodukce katecholaminů nebo jejich metabolitů tumorem). Laboratorní vyšetření však bývá spojeno s řadou problémů, které mohou ztížit jeho interpretaci. Jde především o skutečnost, že katecholaminy jsou produkovány sympatickým nervovým systémem i dřeni nadledvin a jejich zvýšení nemusí být specifické pouze pro přítomnost feochromocytomu. Diagnostiku navíc ztěžuje „atypické chování“ některých feochromocytomů, které vylučují katecholaminy pouze epizodicky nebo neprodukují katecholaminy v dostatečném množství tak (tzv. němé feochromocytomy), aby vedly ke klinické manifestaci nebo pozitivitě běžně používaných laboratorních testů. Správné stanovení katecholaminů také klade vyšší nároky na personální i technické vybavení laboratorního komplementu a samotná vyšetření mohou být zatížena řadou preanalytických i analytických interferencí, které je zapotřebí znát a pokud možno eliminovat (1, 8, 9, 24, 25, 26, 27, 28).

Běžná radiodiagnostická vyšetření (sonografie, CT, NMR, MIBG scintigrafie nebo scintigrafie s octreotidem) mají nižší diagnostickou efektivitu než laboratorní vyšetření a běžně se používají až ke confirmaci laboratorního nálezu (lokalizace tumoru). V USA je dostupný pro tuto diagnostiku PET s 6-[18 F] fluorodopaminem, který se vyznačuje vyšší efektivitou než dříve uvedená radiodiagnostická vyšetření (1, 3, 27, 28).

Metabolismus katecholaminů

Hlavní místo syntézy katecholaminů je dřevň nadledvin a sympatické neurony (dřevň produkuje především adrenalin). Feochromocytomy (stejně jako dřevň) produkují noradrenalin (NA) i adrenalin (A) přímo do krve. Sympatické neurony naopak přímo metabolizují většinu z nich uvolněného NA. U feochromocytomů obvykle převažuje syntéza noradrenalinu; ojediněle může převládat produkce adrenalinu.

A i NA jsou metabolizovány dvěma hlavními cestami: oxidativní deaminací a oxidací na kyselinu vanilmandlovou (VMA) a O-methylací na metanefriny (někdy jsou nazývány v písemnictví synonymem nefriny), metanefrin – MN a normetanefrin – NMN.

Produkce metanefrinů přitom představuje proces probíhající téměř výhradně uvnitř chromafinní tkáně, a to trvale a nezávisle na uvolňování katecholaminů z této tkáně (i ze zásobních vezikul do oběhu), což má pro diagnostiku feochromocytomu zásadní význam. Obecně se uznává, že feochromocytomy jsou běžně odpovědné za více než 94% zvýšení plazmatické koncentrace metanefrinů (8, 9).

O-methylací vznikají volné metanefriny, které jsou dále metabolizovány monoaminoxidázou na VMA nebo sulfotransferázou na konjugované metanefriny (více než 97% močových metanefrinů je konjugováno s glukuronidem nebo sulfátem; ke konjugaci dochází obvykle v gastrointestinálním traktu). Konjugované metanefriny (NMN a MN) jsou uvolňovány z cirkulace poměrně pomalu a jejich clearance závisí na renálních funkcích. Hodnoty celkových metanefrinů (konjugované + volné metanefriny) v plazmě bývají proto zvýšeny u osob s renální insuficiencí (na rozdíl od volných metanefrinů, jejichž koncentrace nebývá renálními funkcemi ovlivněna).

Zcela zásadní význam má skutečnost, že volné metanefriny jsou produkovány do oběhu i tehdy, pokud nedochází k uvolňování katecholaminů (např. u tzv. němého feochromocytomu).

Stanovení volných plazmatických metanefrinů

Uvedená fakta byla na počátku 90. let impulsem pro vývoj metodik na stanovení volných metanefrinů v plazmě, od nichž se očekávala větší robustnost, diagnostická efektivita a nižší procento teoretických interferencí a interakcí než u jiných, dříve používaných diagnostických testů (stanovení adrenalinu, noradrenalinu, kyseliny vanilmandlové, celkových nebo konjugovaných metanefrinů).

Tyto předpoklady byly potvrzeny řadou experimentálních i klinických studií, ve kterých byla prokázána nejvyšší diagnostická efektivita volných metanefrinů pro diagnostiku feochromocytomu, která se blížila 100%, a to i pro „němé“ a hereditární formy feochromocytomu, což jsou případy, kdy bývají hodnoty jiných ukazatelů často falešně negativní. Typickým ukazatelem s nízkou senzitivitou je např. stanovení kyseliny vanilmandlové nebo katecholaminů v moči – tabulka 1 (3, 5, 6, 7, 12, 13, 14, 15).

Table 1. Sensitivity and specificity of laboratory markers in hereditary and sporadic pheochromocytoma diagnosis (3)

	Sensitivity [%]		Specificity [%]	
	hereditary	sporadic	hereditary	sporadic
Plasma:				
Free nephines	97	99	96	82
Catecholamines	69	92	89	72
Urine:				
Conjugated nephines	96	97	82	45
Catecholamines	79	91	96	75
Vanilmandelic acid	46	77	99	86

Možné preanalytické vlivy a rozdílná interpretace laboratorních výsledků

Při interpretaci výsledků se však nesmí zapomínat ani na řadu syndromů a symptomů, které jsou spojeny se zvýšením katecholaminů a jejich metabolitů, např. městnavá srdeční slabost, renovaskulární hypertenze, hypotenze, hypovolémie, hypoglykémie, šok, sepse, dumping syndrom, spánková apnoe, anxiózní neuróza, panická porucha, atp.

I z tohoto hlediska přináší stanovení volných metanefrinů velkou výhodu pro omezení falešně pozitivních nálezů. Někteří autoři popisují např. při stanovení katecholaminů v moči falešnou pozitivitu až v 50% (1, 3, 5, 6, 26).

I přes tato zjištění existuje stále řada publikací, ve kterých se prezentuje falešná pozitivita stanovení volných metanefrinů v plazmě. Jednou z možných příčin jsou podle našeho názoru pravděpodobně rozdílné přístupy v přípravě pacienta před vyšetřením, v použité modifikaci analytické metody i interpretaci výsledků. Některá centra např. neprovádějí kanylaci periferní žíly před náběrem, ani neomezují dietní vlivy; jiná centra naopak striktně doporučují odběr po 12hodinovém lačnění a zdůrazňují např. negativní vliv kofeinu v dietě.

Některá pracoviště před odběrem nevysazují terapii, jiná doporučují vysadit veškerou terapii, která není pro život pacienta nezbytná. Jde především o acetaminofen, tricyklická antidepresiva (jejich podávání vede až ve 45% k falešně pozitivním výsledkům; pravděpodobnou příčinou je reuptake monoaminů), betablokátoři (zvyšují hodnoty MN až u 13% pacientů) a některá další hypotenziva (např. fenoxymetamin, klonidin). Někde doporučují před odběrem minimálně 30minutové zklidnění, jinde provádějí odběr bezprostředně po několikaminutovém zklidnění.

Některá pracoviště také nepoužívají optimalizované modifikace HPLC-ECD metodik, ale využívají klasickou metodu podle Lenderse, která může být zatížena řadou lékových interakcí.

Z těchto důvodů bylo vytvořeno obecně aplikovatelné doporučení o existenci tzv. široké šedé zóny, které eliminuje preanalytické vlivy na minimum; horní hodnoty šedé zóny jsou přitom významně vyšší než běžně používané cut-off (16, 26, 27). Do šedé zóny spadají podle autorů z NIH (National Institute of Health, USA) jedinci s hodnotami NMN mezi 112–400 ng/l a MN mezi 61–236 ng/l. U nich je doporučeno provedení supresního klonidinového testu s následným měřením NMN a/nebo současné stanovení indexů NMN/NA a MN/A.

Do popisované šedé zóny bývá zařazeno až 20 % pacientů s feochromocytomem; zbylých 80 % mívá hodnoty vyšší než jsou horní meze šedé zóny (16, 26).

Podle citovaného doporučení mají jedinci s hodnotami volných plazmatických metanefrinů nad horní mezí šedé zóny s velmi vysokou pravděpodobností feochromocytom; osoby s hodnotami pod dolní mezí této zóny vylučují přítomnost feochromocytomu s téměř absolutní pravděpodobností (26).

Jiným diagnostickým přístupem, podle našeho názoru však náročnějším z hlediska přípravy pacienta a nákladů na laboratorní analýzy, je přístup, který využívá skupina z Mayo Clinic (Rochester, USA). Tato skupina na základě vlastních několikaletých zkušeností (ROC) používá také tzv. šedou zónu výsledků, jejíž horní limit se sice liší od norem NIH, ale je také vyšší než běžně používané mezní hodnoty. V případě zvýšení metanefrinů nad běžně používané cut-off, ale pod horní mez šedé zóny, doporučuje tato skupina vyšetření katecholaminů a jejich metabolitů v moči. V případě positivity močových katecholaminů je diagnóza vysoce suspektní, v případě negativity je nepravděpodobná. Hodnoty cut-off pro močové analýzy se přitom neliší od běžně publikovaných norem (HPLC-ECD) (26, 28).

V naší vlastní praxi jsme testovali oba přístupy, ale jednodušší, levnější a pro pacienty méně zatěžující je jednoznačně přístup skupiny z NIH. Navíc zde odpadá nutnost sběru moče, eventuálně hospitalizace (pro standardizaci odběru při sporných výsledcích).

Sami se však domníváme – a naše výsledky to částečně potvrzují (29, 30, 31) – že při dodržení standardního preanalytického postupu a využití optimální analytické metody lze šedou zónu výsledků významně zúžit.

Vyšší limitní hodnoty, prezentované v amerických doporučeních, jsou podle našeho názoru způsobeny především nedodržením standardních preanalytických a analytických vlivů (kanylace periferní žíly, zklidnění, dieta, režim, léčba, použitá metoda, atp.).

Diagnostická efektivita stanovení volných metanefrinů v plazmě

V roce 2004 byla publikována rešerše, ve které byly zpracovány výsledky všech významných studií zabývajících se diagnostickou efektivitou stanovení volných metanefrinů v plazmě při použití standardních cut-off. Senzitivita byla popisována mezi 96–100 % a specifita mezi 82–100 %, a to i pro pacienty s rizikem sporadického feochromocytomu. Z pohledu diagnostické efektivit volných metanefrinů lze říci, že pozitivní výsledek (zvýšení) má velmi vysokou pozitivní prediktivní hodnotu především u pacientů ve vysokém stupni rizika (pozitivní rodinná nebo osobní anamnéza, genetická predispozice, tumory nadledvin). Negativní výsledek (normální hodnota) má vynikající negativní prediktivní hodnotu u všech pacientů.

Negativní výsledek u pacienta ve vysokém riziku a samozřejmě pozitivní výsledek u málo rizikového jedince by však měl být vždy interpretován v kontextu s klinickým stavem a ostatními diagnostickými metodami (minimálně si tyto stavy zaslouží intenzivní sledování a opakování vyšetření). Zásadní výhodou sta-

novení volných plazmatických metanefrinů je však jejich vysoká specifita v diagnostice hereditárních a sporadických forem feochromocytomu (narozdíl od katecholaminů v plazmě nebo katecholaminů a jejich metabolitů v moči) (3, 4, 21, 25, 26, 28).

Velkým přínosem stanovení volných metanefrinů je především skutečnost, že náběr krve lze provádět po několikaminutovém zklidnění vleže po předchozí kanylaci periferní žíly a výsledky nebývají obvykle zkresleny předchozím příjmem potravy (mimo kofeinu) ani podávanou léčbou. Výjimku tvoří tricyklická antidepresiva, vysoké dávky acetaminofenu, betablokátorů a klonidinu, které by měly být u pacientů vysazeny (1, 2, 3, 4, 26). Naproti tomu je např. stanovení katecholaminů významně ovlivněno řadou preanalytických podmínek (fyzický i psychický stres, hypovolémie, hypotenze, hypoglykémie, prolaps mitrální chlopně, stimulace glukagonem, inzulinem, potravou, terapií), které vyžadují před náběrem přísnou režimovou standardizaci a dlouhodobý klid na lůžku (12 i více hodin vleže, dietní a terapeutická intervence) a často vedou k falešné pozitivitě výsledků, např. při stanovení katecholaminů až v 50 % (1, 3, 4).

Při stanovení volných metanefrinů není také obvykle zapotřebí využívat v takovém počtu další zatěžující funkční testy. Pouze v ojedinělých nejasných případech (podezření na falešnou pozitivitu výsledků) doporučuje skupina z NIH provedení klonidinového supresního testu s měřením NMN v plazmě. Pokles hodnot NMN o více než 50 % a jejich návrat do „normálních“ mezí se považuje za 3 hodiny po podání 0,3 mg klonidinu za známku nepotvrzující (vylučující) feochromocytom (26).

V tomto kontextu se také hovoří o možnosti využití indexu NMN/NA a MN/A; zdá se, že využití těchto indexů lze aplikovat u pacientů s podezřením na falešnou pozitivitu hodnot volných metanefrinů v plazmě (např. mírné zvýšení u málo rizikových jedinců). Všichni jedinci se zvýšenými hodnotami nefrinů a indexy NMN/NA > 0,52, respektive MN/A > 4,2 mají přítomný feochromocytom [26].

Z výše uvedeného vyplývá, že u všech pacientů lze stanovení volných plazmatických metanefrinů – narozdíl od některých případů vyšetření katecholaminů a močových metabolitů – provést i za ambulantních podmínek, což je v kontextu s ekonomickými hledisky také zásadní informací (26).

Analytické přístupy při diagnostice feochromocytomu

Méně diskutovaným, ale o to závažnějším problémem mohou být analytické obtíže při stanovení katecholaminů a jejich metabolitů.

Dříve se využívala spektrofotometrická stanovení celkových metanefrinů v moči, ale tato metoda je nyní považována za obsolentní (18, 19, 20).

Modernějším rutinním přístupem je využití chromatografického stanovení (HPLC) konjugovaných močových katecholaminů a metanefrinů s fluorescenční, nebo ještě lépe elektrochemickou detekcí (17, 22).

V roce 1993 bylo poprvé popsáno stanovení volných metanefrinů v plazmě metodou HPLC-ECD (18), což je

metoda, která je z hlediska výběru považována v současné době za rutinní a vhodnou; existuje řada modifikací, které byly popsány především pro zjednodušení přípravy vzorku a analytického postupu, zlepšení analytických charakteristik i eliminaci interferencí (23). V poslední době byly popsány metody na stanovení volných nefrinů založené na principu plynové chromatografie s hmotnostní detekcí (GC-MS). Rovněž spojení kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí nachází v této oblasti své uplatnění, jak dokládá LC-MS/MS systém s velkou průchodností vzorků (24).

Začátkem tohoto století se objevily na trhu také imunoanalytické soupravy (ELISA) na stanovení volných metanefrinů v plazmě, ale i katecholaminů a jejich metabolitů v moči. Tento analytický přístup má řadu příznivců, ale i odpůrců. Výhodou použití těchto metodik je dobrá korelace s chromatografickými metodami (HPLC-ECD, GC-MS) a existence externích kontrolních systémů (např. v Evropě UK NEQAS), minimální interference s léky, menší náročnost na personální i technické vybavení, menší časová náročnost a dostupnost prakticky v každé laboratoři.

Řada specialistů však použití imunoanalýzy při stanovení volných metanefrinů razantně odmítá. Důvodem je především malá zkušenost se vzájemnou porovnatelností obou metod (HPLC metody se provádějí na světě ve více než 90 % velkých laboratořích) a dále skutečnost, že zásadní práce o diagnostickém využití katecholaminů a metabolitů byly publikovány pouze za využití HPLC metodik. Při imunoanalýzách také mohou vznikat interference při extrakci katecholaminů nebo metabolitů z biologického materiálu (25).

Je však možné, že o imunoanalytických metodách budeme slyšet v blízké budoucnosti (analogie situace v toxikologii). Vzhledem k problémům s transportem vzorku a náročnosti HPLC-ECD je totiž stanovení těchto ukazatelů v periferních laboratořích, eventuálně s následující konfirmací pozitivních výsledků (pacientů) chromatografickou metodou, ve velkých centrech možná optimálním řešením vzniklé situace (je to řešení zcela jistě jednodušší než obsoletní, ale stále rutinně využívané samotné stanovení kyseliny vanilmandlové v moči).

Typ biologického materiálu pro náběr vzorku v diagnostice feochromocytomu

Při volbě vhodné diagnostické metody je nutno samozřejmě zohlednit i druh vyšetřovaného materiálu (moč, plazma), kdy se samozřejmě za optimální považuje plazma (odpadají problémy se sběrem moče, který je navíc obtížně standardizovatelný).

Optimálním postup při screeningu diagnostiky feochromocytomu

Jak bylo uvedeno výše, pro screening feochromocytomu je optimální stanovení volných metanefrinů v plazmě jako jediný samostatný test. Pouze v ojedinělých případech (mírné zvýšení metanefrinů v rámci šedé zóny) je doporučeno následně provádět klonidinový supresní test se stanovením NMN (vyšetření močových analytů v tomto případě nepovažujeme z výše uvedených důvodů za optimální) (26).

V případě nedostupnosti měření volných plazmatických metanefrinů je dalším nevhodnějším vstupním diagnostickým testem stanovení konjugovaných MN a NMN v moči, eventuálně v kombinaci se stanovením plazmatických katecholaminů HPLC-ECD (především při nálezu hraničních hodnot v moči) a s provedením klonidinového testu.

Skupina z Mayo Clinic naopak místo klonidinového testu doporučuje stanovení analytů ve sbírané moči, a to v případě mírného zvýšení hodnot volných metanefrinů v plazmě. Sami se však domníváme, že tento postup není optimální a doporučení NIH lépe vyhovuje našim podmínkám (1, 3, 4, 26, 27).

Scheme 1. Diagnostic algorithm in individuals with suspected pheochromocytoma (Sternberk hospital)

Principles

Fasting 12 h, no coffee; the cannulation of peripheral vein 30 min before sampling, horizontal position, rest regimen, sampling in supine position. No cyclic antidepressants or high doses of betalytic drugs, clonidine and acetaminophen

Choice 1 – screening of persons suspected to suffer from pheochromocytoma

Type of examination: outpatient

Before the analysis: with the applied therapy but limitation of the listed drugs, fasting (12h), without dietary restrictions, sampling after 30 min rest with previous cannulation of peripheral vein

Sampling: plasma with EDTA, the sample immediately to 4 °C bath, separation at 4 °C, freezing at -80 °C

Determination: free metanephrins (MN + NMN) by HPLC-ECD
In case of negative results (MN < 61, NMN < 112 ng/l): pheochromocytoma not confirmed → further observation

In case of negative results and values up to NMN < 400 or MN < 236 ng/l → choice 2

In case of positive results NMN > 400 or MN > 236 ng/l → choice 3

Choice 2 – uncertain results (metanephrins in the grey zone)

Type of examination: outpatient or hospitalization

Before the analysis: with the applied therapy but limitation of the listed drugs, fasting (12h), but without dietary restrictions, sampling after 30 min rest with previous cannulation of peripheral vein

Sampling: plasma with EDTA, the sample immediately to 4 °C bath, separation at 4 °C, freezing at -80 °C

Determination: free metanephrins (MN + NMN) by HPLC-ECD, catecholamines (A + NA) by HPLC-ECD with calculation of the MN/A index (< 4.2 is the normal value) and NA/NMN (< 0.52 is the normal value) and the clonidine test with measuring NMN (evaluation criteria is the combined decrease of NMN to normal values and the decrease to less than 50% value after the administration of 0.3 mg clonidine).

In case of negative results: pheochromocytoma not confirmed → observation

In case of positive results → choice 3

Choice 3 – confirmation of positive results

Determination: scinti MIBG, CT of adrenals with contrast, possibly NMR (extra-adrenal localization) or PET

Samotné stanovení kyseliny vanilmandlové lze považovat za obsoletní test pro nedostatečnou diagnostickou senzitivitu (1, 2, 3).

Vlastní zkušenosti s diagnostikou feochromocytomu

V naší nemocnici postupujeme u pacientů s podezřením na feochromocytom podle algoritmu, který vychází z doporučení NIH (schéma 1). Na základě několikaleťtých zkušeností se však domníváme, že při dodržení řádné preanalytické standardizace a při optimalizaci zvolené metody bude v budoucnu možno šedou zónu zúžit a vymezit provádění klonidinových testů pouze na ojedinělé nejasné případy, čímž dojde k dalšímu zjednodušení a významnému snížení nákladů (29, 30, 31).

V letech 2000–2004 jsme provedli unicentrickou průřezovou studii, která zahrnovala 612 probandů, pacientů nemocnic Olomouckého a Moravskoslezského kraje, vyšetřovaných pro rezistentní či výrazně akcelerovanou hypertenzi, paroxysmální hypertenzi, flushes nebo incidentalom nadledviny (32).

U všech probandů jsme vyšetřili katecholaminy v plazmě, volné plazmatické metanefriny, odpady konjugovaných metanefrinů, katecholaminů, dopaminu a kyseliny vanilmandlové do moči za 24 hodin (HPLC-ECD). Hodnoty močových parametrů jsme korigovali na hladiny kreatininu v moči.

U 16 probandů (2,6 %) jsme prokázali feochromocytom, u zbylých 596 probandů nebyla diagnóza potvrzena. Námi optimalizované hodnoty cut-off se podle předpokladů lišily od hodnot uváděných jinými pracovišti, což bylo podle našeho názoru dáno výběrem probandů, jejich preanalytickou přípravou a použitou modifikací metody. Nejlepší diagnostická efektivita byla prokázána u plazmatického metanefrinu (senzitivita 100%, specificita 96%) a normetanefrinu (senzitivita 100%, specificita 99%) i normetanefrinu v moči (senzitivita 100%, specificita 98%). Dobrou diagnostickou efektivitu vykazoval odpad metanefrinu (senzitivita 91%, specificita 100%) a kyseliny vanilmandlové do moči za 24 hodin (senzitivita 91%, specificita 94%). Diagnostická efektivita plazmatického adrenalinu (senzitivita 89%, specificita 81%) a močového adrenalinu (senzitivita 82%, specificita 94%) i plazmatického noradrenalinu (senzitivita 78%, specificita 93%) a močového noradrenalinu (senzitivita 91%, specificita 76%) byla nižší, u močového dopaminu (senzitivita 89%, specificita 45%, AUC 0,56) byla nedostatečná.

U močových parametrů nebyl v diagnostické efektivitě významný rozdíl mezi odpady katecholaminů za 24 hodin a hodnotami katecholaminů a metabolitů korigovaných na hladiny kreatininu (index katecholaminy/kreatinin).

Při použití algoritmu pracoviště NIH jsme zjistili, že všichni jedinci s feochromocytomem měli hodnoty plazmatických metanefrinů nad horní mez šedé zóny.

U 97 pacientů se pohybovaly hodnoty plazmatických metanefrinů v oblasti šedé zóny.

Po změření indexu plazmatický metanefrin/katecholamin (NMN/NA, MN/A) bylo zjištěno, že se tento index u všech pacientů pohyboval pod hodnotami cut-off (< 0,52, resp. < 4,2). Klonidinový test byl proveden pou-

ze u 11 pacientů; u všech s negativním nálezem. Nízký počet klonidinových testů byl způsoben dvěma faktory: jednak negativními hodnotami volných metanefrinů po korekci na katecholaminy, a jednak přechodnými problémy s dodávkou klonidinu do našeho zdravotnického zařízení.

Podstatným limitem naší pilotní studie byl poměrně nízký počet pacientů s prokázaným feochromocytomem. Jsme si vědomi skutečnosti, že námi zjištěné hodnoty diagnostické efektivity jsou díky těmto skutečnostem významně nadhodnoceny. I přesto se domníváme, že lze prohlásit, že byla potvrzena použitelnost algoritmu NIH v rutinní praxi běžné klinické laboratoře.

Závěr

Rozhodnutí o diagnóze feochromocytomu by mělo být založeno na pozitivním či negativním výsledku volných plazmatických metanefrinů. V případě, že je výsledek volných plazmatických metanefrinů v tzv. šedé zóně (asi u 20 % pacientů s feochromocytomem), přikláníme se k provedení klonidinového testu se stanovením koncentrace NMN v plazmě. Použití jediného diagnostického testu ke stanovení diagnózy je žádoucí rovněž z důvodu zjednodušení diagnostického algoritmu, možného ambulantního provedení i z ekonomických hledisek (21, 28).

Použité zkratky:

- A – adrenalin
- CT – počítačová tomografie
- HPLC-ECD – vysokoúčinná kapalinová chromatografie s elektrochemickou detekcí
- NA – noradrenalin
- NMN – normetanefrin
- NMR – nukleární magnetická rezonance
- PET – pozitronová emisní tomografie
- MN – metanefrin
- MIBG – metaiodobenzylguanidin
- VMA – kyselina vanilmandlová

Literatura

1. Pacak, K., Keiser, H., Eisenhofer, G. *Pheochromocytoma*. In De Groot, L. S., Jameson, J. L. *Textbook of Endocrinology*. 5th ed, Město : Nakladatel 2004 – v tisku.
2. Lenz, T., Gossmann, J., Schulte, K. L. et al. Diagnosis of Pheochromocytoma. *Clin. Lab.*, 2002, 48, p. 5–18.
3. Lenders, J. W., Pacak, K., Walther, M. M. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*, 2002, 287, p.1427–1434.
4. Eisenhofer, G., Lenders, J. W., Pacak, K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Front. Horm. Res.*, 2004, 31, p. 76–106.
5. Pacak, K., Linehan, W. M., Eisenhofer, G. et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med.*, 2001, 134, p. 315–329.

6. **Dluhy, R. G.** Pheochromocytoma – Death of an Axiom. *New Engl. J. Med.*, 2002, 346, p. 1486–1488.
7. **Eisenhofer, G., Keiser, H., Friberg, P. et al.** Plasma Metanephrines Are Markers of Pheochromocytoma Produced by Catechol-O-Methyltransferase Within Tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, p. 2175–2185.
8. **Eisenhofer, G., Huynh, T.T., Hiroi, M., et al.** Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Rev. Endocrinol. Metab. Dis.*, 2001, 2, p. 297–311.
9. **Brouwers, F. M., Lenders, J. W., Eisenhofer, G. et al.** Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2003, 4, p. 121–128.
10. **Bravo, E. L.** Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr. Rev.*, 1994, 15, p. 356–368.
11. **Manger, W. M., Gifford, R. W.** Pheochromocytoma: current diagnosis and management. *Cleve. Clin. J. Med.*, 1993, 60, p. 365–378.
12. **Baysal, B. E., Ferrell, R. E., Willett-Brozick, J. E. et al.** Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science*, 2000, 287, p. 848–851.
13. **Eisenhofer, G., Walther, M. M., Huynh, T. T. et al.** Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, p. 1999–2008.
14. **Neumann, H. P., Bausch, B., McWhinney, S. R. et al.** Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *New Engl. J. Med.*, 2002, 346, p. 1459–1466.
15. **Pacak, K., Eisenhofer, G., Ilias, I.** Diagnostic imaging of pheochromocytoma. *Front. Horm. Res.*, 2004, 31, p. 107–120.
16. **Ilias, I., Pacak, K.** Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, p. 479–491.
17. **Van der Hoorn, F. A., Boomsma, F., Manin't Veld, A. J. et al.** Determination of catecholamines in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 1989, 487, p. 17–28.
18. **Lenders, J. W., Eisenhofer, G., Armando, I., et al.** Determination of plasma metanephrines by liquid chromatography with electrochemical detection. *Clin. Chem.*, 1993, 39, p. 97–103.
19. **Pissano, J. J., Crout, R., Abraham, D.** Determination of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine. *Clin. Chim. Acta*, 1962, 7, p. 285–289.
20. **Pissano, J. J.** A simple analysis of normetanephrine and metanephrine in urine. *Clin. Chim. Acta*, 1960, 5, p. 406–414.
21. **Eisenhofer, G., Walther, M., Keiser, H. R. et al.** Plasma metanephrines: a novel and cost-effective test for pheochromocytoma. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2000, 33, p. 1157–1169.
22. **Pallant, A., Mathian, B., Prost, L., Theodore, C., Patricot, M. C.** Determination of plasma methoxyamines. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2000, 38, p. 513–517.
23. **Roden, M., Raffesberg, W. R., Bernroider, E., Niederle, B., Waldhäusl, W., Gasic, S.** Quantification of unconjugated metanephrines in human plasma without interference by acetaminophen. *Clinical Chemistry*, 2001, 47, p. 1061–1067.
24. **Lagerstedt, S. A., O'Kane, D. J., Singh, R. J.** Measurement of plasma free metanephrine and normetanephrine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for diagnosis of pheochromocytoma. *Clin. Chem.*, 2004, 50, p. 603–611.
25. **Sawka, A. M., Prebtani, A. P., Thabane, L. et al.** A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines ion the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocr. Disord.*, 2004, 4, p. 75–81.
26. **Eisenhofer, G., Goldstein, D. S., McClellan, M. W. et al.** Biochemical diagnosis pheochromocytoma: how to distinguish True-from False-positive test results. *JCEM*, 2003, 88, p. 2656–2666.
27. **Goldstein, D. S., Eisenhofer, G., Flynn, J. A. et al.** Diagnosis and localisation of pheochromocytoma. *Hypertension*, 2004, 43, p. 907–910.
28. **Sawka, A. M., Gafni, A., Thanabe, L. et al.** The economic implications of three biochemical screening algorithms for pheochromocytoma. *JCEM*, 2004, 89, p. 2859–2866.
29. **Stejskal, D., Zuber, R., Lacnak, B. et al.** Our experiences with pheochromocytoma diagnosis. *Endocrine Regulations*, 2003, 37, p. 127.
30. **Zuber, R., Stejskal, D., Lačňák, B.** Stanovení volných nefrinů v diagnostice feochromocytomu. In Sborník VI. kongresu ČSKB, *Pokroky v klinické biochemii*, Hradec Králové 2003, ISBN 80–239–1885–0, s. 42.
31. **Václavík, J., Stejskal, D., Lačňák, B.** Determination of free plasma metanephrines – a new golden standard in diagnosis of pheochromocytoma. *Scripta Medica* : Brno 2004, s. 70–73.
32. **Václavík, J., Lačňák, B., Hanák, V. et al.** Metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma – a new clinical experience. *Vnitř. Lék.*, 2005, 51, s. 623.

Do redakce došlo 21. 10. 2004.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. David Stejskal, Ph.D.
Nemocnice Šternberk
Jívavská 20
78516 Šternberk
e-mail: david.stejskal@quick.cz