A laboratóriumi diagnosztika eredményei az elmúlt 20 évben kórismézett 155 phaeochromocytoma/paraganglioma szindrómás beteg adatainak elemzése alapján

Balog Beatrice oh.[1] ▪ Tőke Judit dr.[1] ▪ Róna Kálmán dr.[2]
Szücs Nikolette dr.[1] ▪ Igaz Péter dr.[1] ▪ Pusztai Péter dr.[1]
Sármán Beatrix dr.[1] ▪ Gláz Edit dr.[1] ▪ Kiss Róbert dr.[1]
Patócs Attila dr.[1] ▪ Rácz Károly dr.[1] ▪ Tóth Miklós dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, [1]II. Belgyógyászati Klinika, [2]Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézet, Budapest

Bevezetés: A phaeochromocytoma-paraganglioma szindróma laboratóriumi kórismézése jelentős fejlődésen ment keresztül az utóbbi két évtizedben. *Célkitűzés:* Jelen vizsgálat célja, hogy retrospektív elemzéssel bemutassa és értékelje a Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinikán 1993–2013 között diagnosztizált phaeochromocytomás/paragangliomás betegek klinikai és laboratóriumi adatait. *Módszer:* A vizeletkatecholaminokat és metabolitjaikat nagy felbontású folyadékkromatográfiát követő elektrokémiai detektálással mérték 155 phaeochromocytoma-paraganglioma szindrómás (28,4%-uk örökletes hátterű) betegben és 170 nem phaeochromocytomás egyénben. A szérum-chromogranin-A-t immunradiometriás módszerrel vizsgálták. *Eredmények:* A 24 órás gyűjtött vizeletben a frakcionált metanephrinek szenzitivitása (93,2%) és specificitása (87,0%) meghaladta a katecholaminok (90,9% és 85,7%) és a szérum-chromogranin-A-meghatározás (88,7%, illetve 77,5%) hasonló értékeit. A vizeletnormetanephrin, illetve a szérum-chromogranin-A pozitív összefüggést mutatott a daganatátmérővel ($r = 0{,}552$, $p<0{,}0001$, illetve $r = 0{,}618$, $p<0{,}0001$). *Következtetések:* Az eredmények a vizelettel ürülő katecholaminmetabolitok meghatározásának jelentőségét igazolják a phaeochromocytoma-paraganglioma diagnosztikájában. A vizeletnormetanephrin és a szérum-chromogranin-A segíthet a tumortömeg és a progresszió megítélésében. Orv. Hetil., 2015, *156*(16), 626–635.

Kulcsszavak: phaeochromocytoma, paraganglioma, katecholaminürítés, chromogranin-A

Analysis of laboratory data of 155 patients with pheochromocytoma-paraganglioma syndrome diagnosed during the past 20 years

Introduction: Laboratory diagnosis of pheochromocytoma-paraganglioma syndrome has been markedly improved during the past two decades. *Aim:* Retrospective assessment of diagnostic utility of urinary catecholamines and their metabolites as well as serum chromogranin A in 155 patients diagnosed at the 2nd Department of Medicine, Semmelweis University. *Method:* Urinary catecholamines and metabolites were measured using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection in 155 patients with pheochromocytoma-paraganglioma (of whom 28.4% had hereditary background) and in 170 non-pheochromocytoma patients used as controls. Serum chromogranin A was measured by immunoradiometry. *Results:* Sensitivity (93.2%) and specificity (87.0%) of urinary fractionated metanephrines were higher than those of urinary catecholamines (90.9% vs. 85.7%, respectively) and serum chromogranin A (88.7% and 77.5%, respectively). Urinary normetanephrine and serum chromogranin A correlated positively with tumor size ($r = 0.552$, $p<0.0001$ and $r = 0.618$, $p<0.0001$, respectively). *Conclusions:* These data confirm the diagnostic utility of urinary catecholamines and their metabolites. Urinary normetanephrine and serum chromogranin A may help to estimate tumour mass and probably tumour progression.

Keywords: pheochromocytoma, paraganglioma, urinary catecholamine excretion, chromogranin A

Unauthenticated | Downloaded 06/13/25 10:30 AM UTC

Balog, B., Tőke, J., Róna, K., Szücs, N., Igaz, P., Pusztai, P., Sármán, B., Gláz, E., Kiss, R., Patócs, A., Rácz, K., Tóth, M. [Analysis of laboratory data of 155 patients with pheochromocytoma-paraganglioma syndrome diagnosed during the past 20 years]. Orv. Hetil., 2015, *156*(16), 626–635.

(Beérkezett: 2015. január 31.; elfogadva: 2015. február 27.)

Rövidítések

A = adrenalin; CgA = chromogranin-A; D = dopamin; HPLC = nagy felbontású folyadékkromatográfia; HVA = homovanillinsav; 5-HIAA = 5-hidroxi-indolecetsav; NA = noradrenalin; MAX = MYC-kel társult X-faktor; MEN2A = multiplex endokrin neoplasia 2A típus; MN = metanephrin; MTY = 3-metoxi-tiramin; NF1 = neurofibromatosis 1-es típusa; NMN = normetanephrin; PGL = paraganglioma, phaeo-PGL; phaeo-PGL = phaeochromocytoma-paraganglioma szindróma; RET = rearranged during transfection; SDHA = szukcinát-dehidrogenáz A alegység; SDHB = szukcinát-dehidrogenáz B alegység; SDHC = szukcinát-dehidrogenáz C alegység; SDHD = szukcinát-dehidrogenáz D alegység; TMEM127 = transzmembrán protein 127; VHL = von-Hippel–Lindau; VMA = vanillin-mandulasav

A phaeochromocytoma (phaeo) és a paraganglioma (PGL) kromaffinsejtekből kiinduló daganat, amelyekhez rendszerint fokozott katecholamintermelés társul [1, 2]. A daganatsejtek által szintetizált katecholaminok – adrenalin (A), noradrenalin (NA), dopamin (D) – szekréciós granulumokban tárolódnak, amelyekből különböző – eddig nem tisztázott – ingerek hatására degranulációval ürülnek. Ennek következménye, hogy a katecholaminok nyugalmi szérumszintjét nagyságrendekkel megemelve, rohamszerű, súlyos tüneteket okoznak [2]. A katecholamintúltermelés lehet állandó vagy időszakos.

A degranuláció mechanizmusától függetlenül a tárolt katecholaminok folyamatosan diffundálnak a citoplazmába a granulumokat határoló membránokon át. Ezt követően a katecholaminok lebontása már az idegsejtekben, phaeo-PGL esetében pedig már a daganatsejtekben megkezdődik [3]. Egyes becslések szerint a phaeochromocytomás betegekben képződő metanephrineknek (MN = metanephrin, NMN = normetanephrin) akár 94%-a is származhat az intratumoralis-intracitoplazmatikus metabolizmusból [3]. A katecholaminok metabolizmusában további fontos szereplő a máj, a béltraktus és a vesék. A legfontosabb metabolit az NMN, a 3-metoxi-tiramin (MTY) és a vanillin-mandulasav (VMA).

A katecholaminok szekréciós és metabolikus mechanizmusainak mélyebb megismerésének és az analitikai rendszerek fejlődésének köszönhetően, a még egy évtizeddel korábban is általánosan elfogadott nézettel szemben, ma már széles körben elfogadott, hogy a katecholaminmetabolitok (elsősorban az MN és NMN) kimutatása sokkal érzékenyebb módszer a phaeochromocytoma diagnosztikájában, mint az anyavegyületek mennyiségének meghatározása (A, NA) [4, 5, 6]. A metanephrinek a vizeletben kisebb részben szabad, nagyobb részben – emberben többnyire szulfáttal – konjugálva ürülnek.

A katecholaminok és metabolitjaik kimutatása történhet plazmából és vizeletből [6]. Ma már alig-alig használatos a vizeletmetanephrinek kromatográfiás kimutatása, ami az MN-t és NMN-t együtt mutatta ki (összmetanephrin). A korszerű módszerek (például nagy felbontású folyadékkromatográfia – HPLC) lehetővé teszik az MN és NMN külön-külön történő meghatározását (frakcionált metanephrinek). Bár a legújabb értékelések szerint a phaeochromocytoma igazolására a plazma szabadmetanephrin-koncentráció mérésének érzékenysége és talán a specificitása is magasabb, mint a vizelettel ürülő frakcionáltmetanephrin-meghatározásé, a különbség a plazmából történő meghatározás javára csak minimális és nem szignifikáns [6]. A különböző vizsgálatok a plazmaszabadmetanephrinek szenzitivitását jellemzően 90–100% (középértéken 98%), specificitását 79–100% (középértéken 87%) közöttinek adják meg [4, 6, 7]. 24 órás gyűjtésből származó vizeletminták vizsgálatának szenzitivitása 64–97% között változik, a katecholaminok típusától függően: vizelet-frakcionáltmetanephrinek (97% [95% CI 92%–99%]), vizeletkatecholaminok (86% [95% CI 80%–91%]), vizelet-összmetanephrin (77% [95% CI 68%–85%]), vizelet-VMA (64% [95% CI 55%–71%]) [8]. A vizsgálatok specificitása: VMA (95% [95% CI 93%–97%]), vizelet-összmetanephrin (93% [95% CI 89%–97%]); vizeletkatecholaminok (88% [95% CI 85%–91%]), vizelet-frakcionáltmetanephrinek (69% [95% CI 64%–72%]) [8].

Egyre több munkacsoport számol be a katecholaminmetabolitok tömegspektrometriás kimutatásának eredményeiről, ami várhatóan tovább növeli majd a vizsgálatok szenzitivitását és a specificitását is [6].

A phaeo-PGL laboratóriumi diagnosztikájának rendszeresen visszatérő kérdése, hogy megfelelőek-e a használt referenciatartományok [9]. A katecholaminok és metabolitjaik kimutatása napjainkban a legtöbb laboratóriumban HPLC-szétválasztást követően elektrokémiai detektálással történik. A reagensek gyártói által esetleg helytelenül megállapított referenciatartomány legsúlyosabb következménye az, ha emiatt a szenzitivitás romlik, azaz a szűrővizsgálat álnegatív eredménye alapján egészségesnek nyilvánítunk phaeo-PGL beteget. Bár a plazmára vonatkozó referenciatartományok jóval vitatottabbak, mint a vizeletre vonatkozó normálértékek [9], az utóbbira vonatkozóan is ajánlatos minden egyes labora-

Unauthenticated | Downloaded 06/13/25 10:30 AM UTC

tóriumnak házi referenciatartomány megállapításával igazolni a gyártó által megadott adatok helyességét.

Viszonylag kevés tanulmányban vizsgálták a katecholaminok és metabolitjaik, valamint a tumortömeg összefüggését [10, 11]. A National Institute of Health (USA) munkacsoportja szoros és szignifikáns összefüggést mutatott ki a plazma és a vizelet összegzett MN+NMN szintjeivel. A plazmában és a vizeletben mért katecholaminok (A és NA) koncentrációja ugyanakkor nem mutatott hasonló összefüggést [11].

A phaeo-PGL betegekben a daganatok egymástól jól elkülöníthető metabolikus fenotípusokra oszthatók. A besorolás során a katecholaminok intratumoralis szöveti koncentrációját és a vérplazma katecholamin(metabolit)-mennyiségét vizsgálva a tumor szekréciós profilja legtöbbször egyértelműen megállapítható [12]. Az ilyen jellegű osztályozás helyességét a daganatok fehérje-, gén- és mikro-RNS-expressziós mintázatának vizsgálatai is megerősítik [13, 14, 15]. A nem örökletes phaeo-PGL betegek 45,3%-a noradrenergiás, 49,5%-a adrenergiás, 5,2%-a dopaminergiás fenotípusú [12]. Az örökletes phaeo-PGL betegek között a *VHL* és a szukcinát-dehidrogenáz géndefektusos (*SDHx*) betegek rendszerint noradrenergiás, a *RET*, *NF1*, *TMEM127* és *MAX* génmutációval rendelkező egyének rendszerint adrenergiás fenotípusúak [12, 16].

Jelen közleményünk célja az, hogy klinikánkon az utóbbi húsz évben diagnosztizált phaeo-PGL betegek adatainak bemutatása mellett értékeljük a phaeo-PGL betegcsoport laboratóriumi diagnosztikájával szerzett tapasztalatainkat.

Betegek és módszer

Klinikai és laboratóriumi vizsgálatok

A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján 1993–2013 között diagnosztizált és/vagy követett 155 phaeo-PGL beteg (108 nő, 47 férfi) adatait dolgoztuk fel. Hat operált beteg kivételével az első műtétre 1993-ban vagy azt követően került sor. A vizsgált periódusban a klinikánkon diagnosztizált, illetve gondozott új phaeo-PGL betegek száma fokozatosan növekedett, az átlagos betegszám a két évtizeddel ezelőtti 2/év-ről 8–10/év-re emelkedett. A betegek átlagéletkora 44 (12–79) év (medián [minimum–maximum]) volt az első műtét, illetve nem operált betegek esetében az első katecholaminmeghatározás időpontjában.

1. táblázat | A phaeochromocytoma/paraganglioma lokalizációja*

Lokalizáció	Betegek száma
Kizárólag mellékvese	
• Bal	48
• Jobb	67
• Kétoldali	17
Extraadrenalis	
• Abdominalis	15
• Izolált mellkasi	0
• Izolált fej-nyaki	8
Összesen	*155*

*A teljes kórlefolyás során.

A kórismézés során a tumorok elhelyezkedésének meghatározásához a következő módszerek kombinációit alkalmaztuk: ultrahang, komputertomográfia, mágneses rezonanciás képalkotás, MIBG-szcintigráfia, alkalmanként szomatosztatinreceptor-szcintigráfia, 18-fluorodezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia. A primer (elsőként felismert) tumorok elhelyezkedését az *1. táblázatban* mutatjuk be, a lokalizációs diagnosztika eredményeit tovább részletezzük. 132 beteg (85%) esetében a daganatos betegség a mellékvesé(k)re korlátozódott. Az összes phaeo-PGL 11%-a kétoldali mellékvese-eredetű volt. Fej-nyaki érintettség 11 esetben (ebből izoláltan fej-nyaki 8 esetben) fordult elő.

A daganatok legnagyobb átmérőjét a képalkotó vizsgálatok és/vagy a patológiai leletben rögzített makroszkópos leírás adatai alapján határoztuk meg. Kétoldali mellékvesetumor, illetve multifokális betegség esetén a legnagyobb daganat átmérőjét vizsgáltuk. A legnagyobb tumorátmérő szélső értékei 10 mm (minimum) és 130 mm (maximum) voltak.

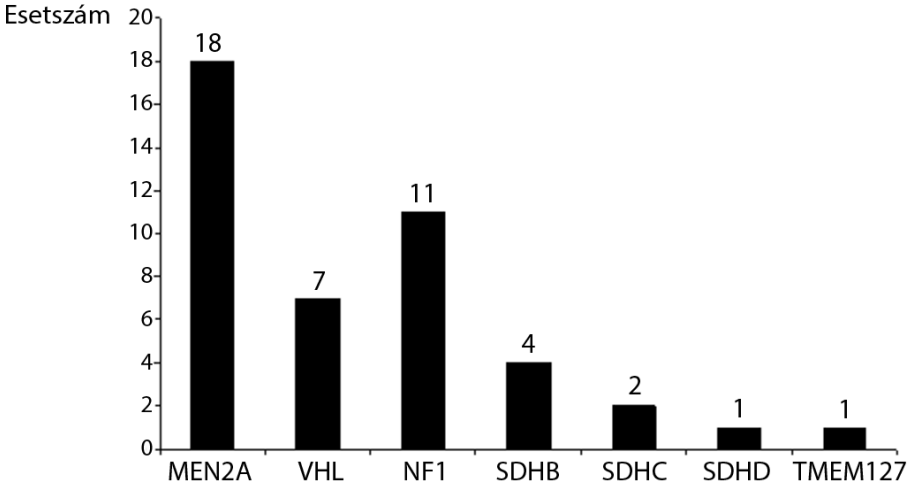
A szövettani vizsgálat a műtétre került betegek (151/155, 97%) mindegyikénél igazolta a phaeo-PGL klinikai diagnózisát. Négy beteg esetében a kézirat leadásakor még nem került sor operációra.

Minden esetben törekedtünk a betegség hátterében esetlegesen álló öröklődő betegséget feltárni, részben a klinikai képre alapozva, részben a genetikai laboratóriumunkban rendelkezésünkre álló – az évek során fokozatosan bővülő – lehetőségeket felhasználva. A 155 beteg közül 44 esetben (28,4%) igazoltuk, hogy a phaeo-PGL örökletes betegség részjelensége, ezek számát az *1. ábrán* összegeztük.

Egyetemünkön a phaeo-PGL laboratóriumi diagnosztikája az elmúlt évtizedekben a 24 órán át gyűjtött vizeletből történő katecholaminok, illetve metabolitjaik kimutatására alapozódott. A vizeletgyűjtés 25 ml 25%-os HCl-oldatra történt, 24 órán keresztül, amihez a betegek szóbeli és írásbeli instrukciót kaptak. A gyűjtési időtartam végén a vizelet összmennyiségének meghatározása, majd 5–10 ml mennyiségű aliquot minta kivétele történt, amit műanyag csőben –18–20 C-fokon tároltunk a laboratóriumi vizsgálatig. A tárolási idő egyik esetben sem haladta meg a két hetet. Korábban a phaeochromocytoma/paraganglioma laboratóriumi diagnosztikája kizárólag a gyűjtött vizelet VMA-meghatározásán alapult, amit kromatográfiás módszerrel végeztünk.

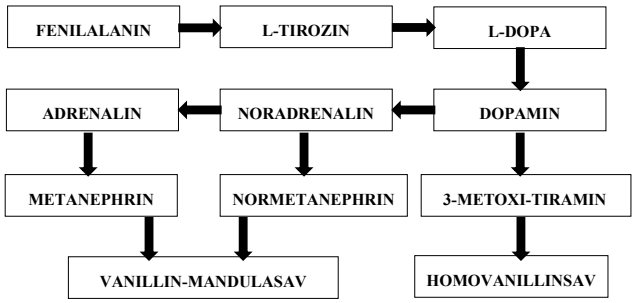
2006 óta egyetemünk Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézetének Toxikológiai Laboratóriumában

Unauthenticated | Downloaded 06/13/25 10:30 AM UTC



1. ábra Klinikailag és/vagy genetikailag igazolt örökletes phaeo-PGL szindrómás betegek száma

MEN2A = multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa; NF1 = neurofibromatosis 1-es típusa; phaeo-PGL = phaeochromocytoma-paraganglioma szindróma; SDHB = szukcinát-dehidrogenáz B; SDHD = szukcinát-dehidrogenáz D; SDHC = szukcinát-dehidrogenáz C; TMEM127 = transzmembránprotein 127; VHL = von Hippel–Lindau-betegség



2. ábra A katecholaminok szintézisének és metabolizmusának sémás ábrája (Eisenhofer, 2004 [3] és Whiting, 2009 [26] nyomán)

HPLC-elválasztást követő elektrokémiai detektálással történik a katecholaminok és metabolitjaik vizeletből történő kimutatása Agilent 1100 HPLC-készüléken (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, Amerikai Egyesült Államok). A vizsgált katecholaminokat és ezek metabolitjait a *2. ábrán* sémásan mutatjuk be. A mennyiségi meghatározás Bio-Rad elektrokémiai detektor (Model 1640) alkalmazásával, belső standard módszerrel történt. A kinyeréshez (minta-előkészítéshez) Bio-Rad reagenseket használtunk (Bio-Rad Laboratories GmbH, München, Németország). Közel ötórás előkészítést követően történt a kromatográfiás mérés, ami mintánként 20 percet vesz igénybe. A folyadékkromatográfia módszertani sajátságaiból adódóan a meghatározás a következő hármas csoportokban történik: 1. csoport: VMA, HVA, 5-HIAA; 2. csoport: A, NA, D; 3. csoport: MN, NMN, MTY. A tesztek verifikálása során a Bio Rad által megadott teljesítményjellemzők reprodukálhatók voltak. A katecholaminok és metabolitjaik diagnosztikus érzékenységének és fajlagosságának meghatározásához csak a HPLC-t követő elektrokémiai detektálással nyert eredményeket használtuk fel.

Amennyiben a beteg kivizsgálása során ismételt vizeletkatecholamin-meghatározás történt, az érzékenység és a fajlagosság meghatározásához a műtét időpontjához legközelebbi értékeket vettük figyelembe. Az egyes katecholaminok és metabolitjaik laboratóriumi reprodukálhatóságát azon phaeo-PGL betegek esetében teszteltük, akiknél a daganat műtéti eltávolítása előtt ismételt vizsgálatra is sor került. Az egyes mérési eredményeket referenciatartományon belüli vagy az alatti („nem magas") és referenciatartomány feletti („magas") csoportokba soroltuk. Az egyes biomarkerek mérését a leletértékelés szempontjából akkor ítéltük meg reprodukálhatónak, ha az első és a második laboratóriumi meghatározás eredménye azonos csoportba esett.

Malignusnak tekintettük azokat az eseteket, ahol a primer daganat felismerésével egyidejűleg vagy a műtét után bármikor áttétes daganatot találtunk. Annak érdekében, hogy az áttétes betegséget elkülönítsük a phaeochromocytoma/paraganglioma szindrómában egyébként sem ritka multifokális betegségtől, áttétesnek csak azokat a betegeket tekintettük, akiknél képalkotó vizsgálattal a primer daganat elhelyezkedésétől távol tumoros folyamatot igazoltunk olyan szervekben, amelyek a szimpatikus és paraszimpatikus dúcláncon kívül esnek (jellemzően: tüdő, csont, máj, nyirokcsomó). Betegkövetési információval (legalább egy vizit) 131 beteg (85%) esetében rendelkezünk, az átlagos betegkövetési idő 6,8 év volt. A jelen tanulmányban szereplő 155 beteg közül 13 betegnél találtunk malignitás gyanúját keltő multifokális betegséget. A fenti kritériumokat alkalmazva 9 betegnél véleményeztünk malignus, metasztatikus betegséget.

A katecholaminok és metabolitjaik házi referenciatartományának megállapításához 170 olyan, klinikánkon kivizsgált beteg laboratóriumi eredményeit használtuk fel, akiknél az endokrinológiai kivizsgálás részeként tör-

Unauthenticated | Downloaded 06/13/25 10:30 AM UTC

2. táblázat A phaeochromocytomás/paragangliomás betegekben értékelt első, valamint a kontrollcsoport tagjaiban értékelt vizsgálatok száma

Vizsgálat	Phaeo-PGL 1. mérés n =155	Kontrollbetegcsoport n = 170
Vanillin-mandulasav	57 (+24*)	139
Homovanillinsav	55	139
Noradrenalin	39	28
Adrenalin	39	27
Dopamin	39	28
Metanephrin	59	161
3-metoxi-tiramin	56	144
Normetanephrin	58	160
Chromogranin-A	64	98
Összesen	*580*	*924*

Phaeo-PGL = phaeochromocytoma-paraganglioma szindróma.
*A 2006-ot megelőzően kivizsgált 24 beteg esetében oszlopkromatográfiás módszerrel csak VMA-meghatározás történt, azonos referenciatartománnyal.

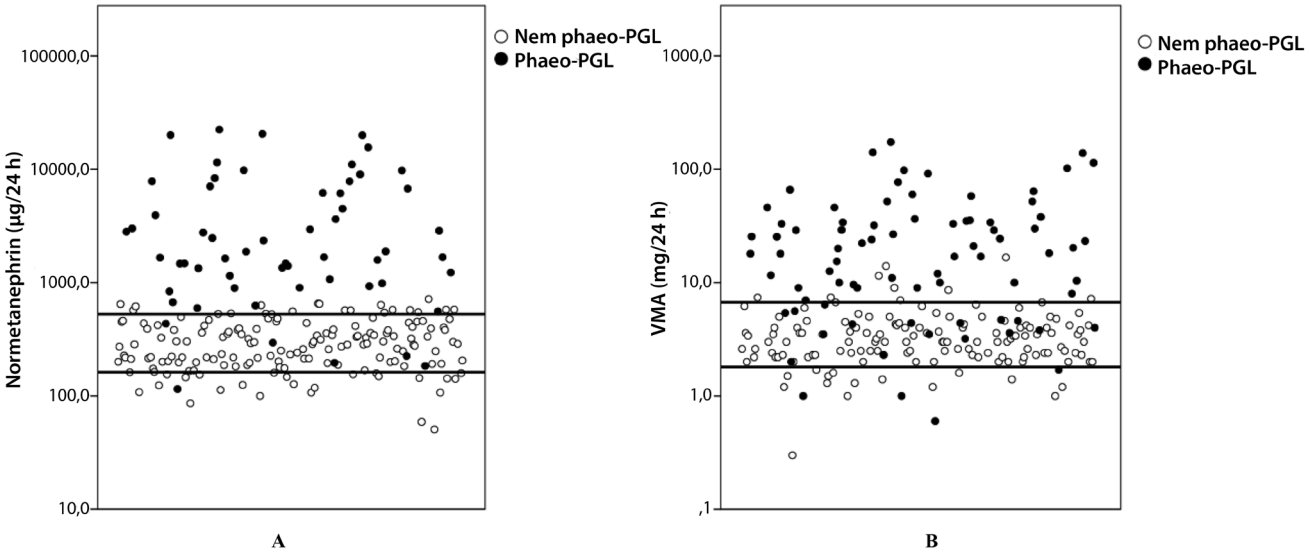
tént vizeletkatecholamin-meghatározás is. 109 kontrollbeteg esetében mellékvese-daganat miatt kezdődött a kivizsgálás, aminek eredményeként adrenalectomiát indikáltunk, a szövettani vizsgálat adrenocorticalis adenomát igazolt. A nem operált kontrollbetegek esetében a képalkotó vizsgálatok nem jeleztek daganatot, és a kivizsgálás végén a phaeochromocytoma gyanúját elvetettük.

A szérum-chromogranin-A (CgA) meghatározásához immunoradiometrián alapuló (IRMA) módszert alkalmaztunk (CGA-RIACT, CIS Bio International). A natív csőben vett vért centrifugáltuk, a szérumot –20 °C-on tároltuk a meghatározásig, ami az 1 hónapot nem haladta meg. Az álpozitív eredmények elkerülése érdekében nem végeztünk CgA-meghatározást középsúlyos vagy súlyos veseelégtelen egyének esetében (GFR<60 ml/perc), továbbá ha a beteg protonpumpagátló vagy 2-es típusú hisztaminreceptor-blokkoló kezelés alatt állt [17].

A bemutatásra kerülő eredményeinket 155 phaeo-PGL és 170 kontrollbeteg vizsgálataira alapozzuk. Nem minden beteg esetében történt meg az összes mintából az összes katecholamin(metabolit) meghatározása, részben a kivizsgálást végző orvosok eltérő laboratóriumi rendelési gyakorlata, részben pedig technikai okok miatt. A preoperatív időszakban a 155 phaeo-PGL beteg közül 27 beteg esetében HPLC-vel történő második vizeletkatecholamin(metabolit)-meghatározás is történt. A phaeo-PGL betegek és a kontrollbetegcsoport tagjain értékelt vizsgálatok számát a *2. táblázatban* mutatjuk be.

Statisztikai módszerek

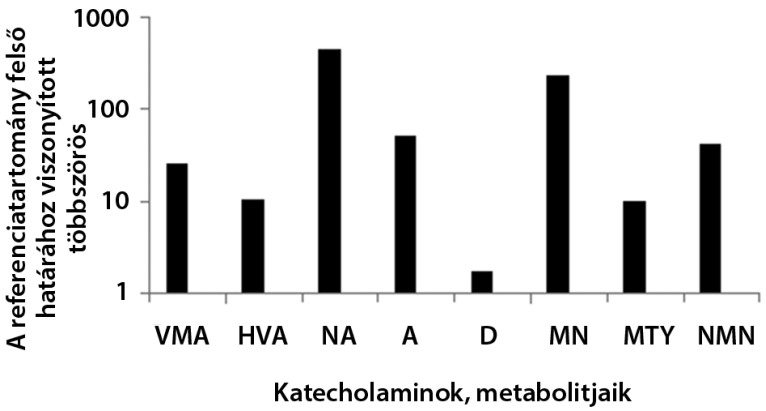
A statisztikai vizsgálatokat az IBM SPSS Statistics v22 programmal végeztük (Amerikai Egyesült Államok). A betegek életkorának és tumorméretének eloszlását, továbbá a beteg és a kontrollcsoportban vizsgált laboratóriumi adatok eloszlását Shapiro–Wilks-teszttel ellenőriztük. Az életkor kivételével a vizsgált adatok nem mutattak normális eloszlást. A kontroll- és a phaeo-PGL betegek vizelettel ürített NMN és VMA mennyiségét grafikusan is ábrázoltuk. A katecholaminok és a CgA-szintek klini-



3. ábra A phaeo-PGL betegek (telt karikák) és a kontrollbetegek (üres karikák) 24 órás vizeletnormetanephrin (A) és VMA (B) -meghatározásának eredményei

phaeo-PGL = phaeochromocytoma-paraganglioma szindróma; VMA = vanillin-mandulasav

Unauthenticated | Downloaded 06/13/25 10:30 AM UTC



4. ábra Az egyes katecholaminok, illetve metabolitjaik 24 órás vizelettel ürített maximális értékei phaeochromocytomás-paragangliomás betegekben, a gyártó által megadott referenciatartomány felső határának többszörösében kifejezve

A = adrenalin; D = dopamin; HVA = homovanillinsav; MN = metanephrin; MTY = 3-metoxi-tiramin; NA = noradrenalin; NMN = normetanephrin; VMA = vanillin-mandulasav

kai szenzitivitását és specificitását kontingenciatáblázatok vizsgálatával határoztuk meg: szenzitivitás = valós pozitív esetek száma / (valós pozitív esetek száma + álnegatív esetek száma); specificitás = valós negatív esetek száma / (valós negatív esetek száma + álpozitív esetek száma). A daganatok mérete és a mért katecholamin- és CgA-koncentrációk közötti összefüggéseket Spearman-féle korrelációs analízissel vizsgáltuk. A saját referenciatartomány meghatározását a kontrollbetegek adatainak összesítésével, a percentilisek meghatározásával végeztük. A referenciatartomány alsó határának az 5-ös percentilis értéket, a felső határnak a 95-ös percentilis értéket tekintettük. A vizsgálatok során a $p<0,05$-os értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

A phaeo-PGL betegek vizelettel ürített katecholamin és katecholaminmetabolit meghatározásainak eredményei

A phaeo-PGL betegek esetében a vizeletkatecholaminok és metabolitjaik ürítése a referenciatartomány felső határát jellemzően 1–2 nagyságrenddel haladta meg. Valamennyi katecholamin(metabolit) esetében előfordultak olyan phaeo-PGL betegek, akiknél egy-egy vizsgált vegyület ürítése a referenciatartományba vagy akár annak alsó határa alá esett. Példaként a normetanephrinnek és a VMA-nak a gyártó által megadott referenciatartományok körüli szóródását mutatjuk be *(3. ábra)*. Két, a mellékveséből kiinduló és típusos klinikai tüneteket okozó phaeochromocytomás beteg esetében (egy NF1 beteg 29 mm-es daganattal és egy látszólag sporadikus phaeochromocytomás beteg 57 mm-es daganattal), továbbá 4 izolált fej-nyaki paragangliomás beteg esetében valamennyi katecholamin(metabolit) ürítése két alkalommal is a referenciatartományba esett.

A phaeo-PGL betegek 24 óra alatt ürített maximális értékeit a *4. ábrán* mutatjuk be.

Izolált fej-nyaki paragangliomák

A 8 izolált fej-nyaki paragangliomás beteg közül preoperatív időszakban csak 4 betegnél történt részletes katecholaminürítés-vizsgálat. Három beteg esetében valamennyi katecholamin(metbolit) ürítése normális volt, a negyedik esetében minimálisan emelkedett adrenalin- és noradrenalinürítést találtunk (az adatokat nem mutatjuk). CgA-meghatározás mindössze 2 betegnél történt, ennek eredményeit nem mutatjuk be külön.

Malignus phaeo-PGL és multifokális PGL

A lokalizációs diagnosztikai vizsgálatok eredményeit összesítve, a módszerek között ismertetett elvek alapján, elkülönítettük egymástól a malignus phaeo-PGL (n = 9) és a multifokális PGL (n = 4) betegcsoportokat.

A 9 malignus phaeo-PGL beteg közül 5 esetében történt teljes körű laboratóriumi vizsgálat *(3. táblázat)*. Mind az 5 beteg NA- és NMN-ürítése és szérum-CgA-szintje is kórosan emelkedett volt. 4-4 esetben a VMA és az MTY is emelkedett volt, míg az A-ürítés 4 esetben, az MN-ürítés 1 esetben kórosan alacsony volt. A 4 multifokális PGL közül 3 betegnél történt meg a teljes körű katecholamin és -metabolit meghatározása. Mindhárom beteg esetében normális volt az MN és emelkedett az NMN és MTY ürítése. Az MN/NMN arány mindkét betegcsoport valamennyi vizsgált betegében 0,1 alatti volt.

Örökletes adrenalis phaeochromocytoma

Katecholamin(metabolit)-ürítés vonatkozásában értékelhető számú adattal csak 8 MEN2A-szindrómás és 4 NF1-beteg esetében rendelkezünk. Közülük egy NF1-

Unauthenticated | Downloaded 06/13/25 10:30 AM UTC

3. táblázat | Malignus phaeo-PGL betegek klinikai adatai és laboratóriumi eredményei

	Életkor (év)	Nem	Tumor-átmérő (mm)	Primer tumor	Áttétek helye	VMA (mg/24 h)	HVA (mg/24 h)	NA (µg/24 h)	A (µg/24 h)	D (µg/24 h)	MN (µg/24 h)	MTY (µg/24 h)	NMN (µg/24 h)	MN/NMN	Szérum-CgA (ng/ml)
Referencia-tartomány	–	–	–	–	–	1,8–6,7	0–6,2	12,1–85,5	1,7–22,4	0–498	64–302	103–434	162–527		19,4–98,1
Betegszám															
p14	35	Nő	70	Retroperitoneum	Csont, tüdő, máj, nyirokcsomó	3,5	6,2	98	0,3	355	88	1 356	902	0,09	6 839
p17	21	Nő	120	Mellékvese	Tüdő, nyirokcsomó	29	4,6	427	kha	179	94	1 946	19 962	0,005	5 505
p21	41	Nő	130	Mellékvese	Nyirokcsomó, csont, tüdő	174	10	838	kha	380	2	670	20 538	<0,001	1 220
p23	30	Férfi	120	Retroperitoneum	Csont	32	17,3	100	7,7	404	134	488	1 874	0,07	2 836
p30	56	Nő	n. a.	Mellékvese	Nyirokcsomó	15,4	3,5	1 663	kha	230	150	213	7 065	0,02	766

A = adrenalin; CgA = chromogranin-A; D = dopamin; HVA = homovanillinsav; kha = kimutatási határ alatt; MN = metanephrin; MTY = 3-metoxi-tiramin; NA = noradrenalin; n. a. = nincs adat; NMN = normetanephrin; phaeo-PGL = phaeochromocytoma-paraganglioma szindróma; VMA = vanillin-mandulasav.

4. táblázat | A vizelettel ürített katecholamin- és katecholaminmetabolitok reprodukálhatósága 27 phaeo-PGL beteg első és második vizsgálata alapján

Metabolit	Normál–normál	Normál–magas	Magas–normál	Magas–magas	Reprodukálhatóság (%)
VMA	10	2	2	12	85
HVA	16	3	1	5	84
NA	3	0	0	9	100
A	5	1	2	4	75
D	9	1	1	1	83
MN	14	2	1	11	89
MTY	15	2	2	8	85
NMN	4	1	1	21	93

A = adrenalin; D = dopamin; HVA = homovanillinsav; MN = metanephrin; NMN = normetanephrin; MTY = 3-metoxi-tiramin; NA = noradrenalin; phaeo-PGL = phaeochromocytoma-paraganglioma szindróma; VMA = vanillin-mandulasav.

5. táblázat | A 24 órás vizelettel ürített katecholaminok, illetve metabolitjaik általunk meghatározott és a gyártó által megadott referenciatartománya és a kontrollcsoportban előfordult legmagasabb értékek

Vizsgálat	Vizsgálatok száma	Saját referencia-tartomány	Gyártó által megadott referencia-tartomány	Az előfordult legmagasabb érték*
Vanillin-mandulasav (mg/24 h)	139	1,3–7,4	1,8–6,7	2,5 ×
Homovanillinsav (mg/24 h)	139	1,1–8,0	0–6,2	1,8 ×
Noradrenalin (µg/24 h)	28	6,8–90,6	12,1–85,5	1,1 ×
Adrenalin (µg/24 h)	23	1,1–17,4	1,7–22,4	0,8 ×
Dopamin (µg/24 h)	28	31–599	0–498	1,2 ×
Metanephrin (µg/24 h)	161	34–278	64–302	3,0 ×
3-metoxi-tiramin (µg/24 h)	144	54–291	103–434	2,5 ×
Normetanephrin (µg/24 h)	160	113–578	162–527	1,4 ×

*A gyári referenciatartomány felső határának többszörösében kifejezve.

Unauthenticated | Downloaded 06/13/25 10:30 AM UTC

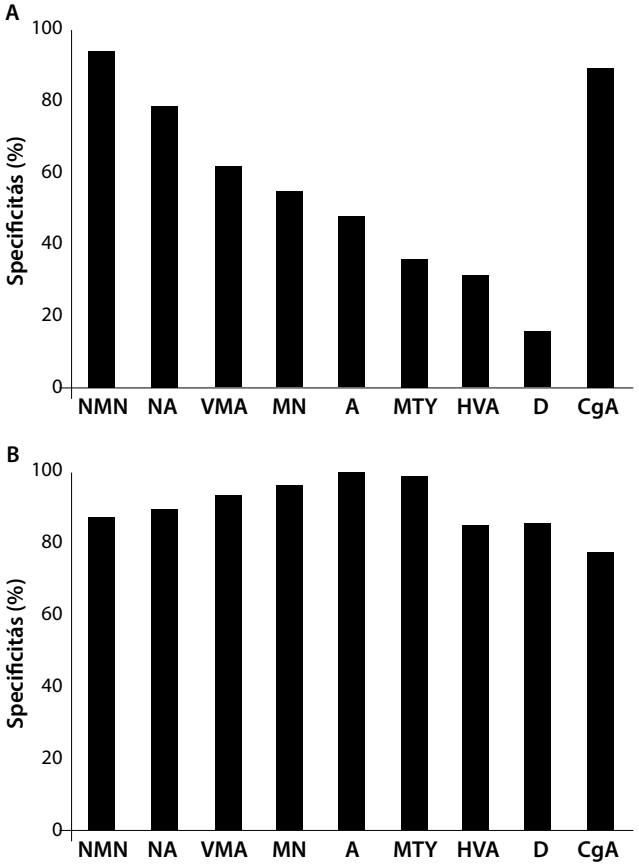
beteg laboratóriumi eredményei a referenciatartományba estek, a többi beteg MN-ürítése jellemzően meghaladta az NMN-ürítést. A 24 órás gyűjtött vizeletben az MN/NMN arány valamennyi MEN2A- és NF1-beteg esetében nagyobb volt 0,7-nél.

A vizelettel ürülő katecholaminok, illetve katecholaminmetabolitok meghatározásának reprodukálhatósága phaeo-PGL betegekben

A laboratóriumi vizsgálatok reprodukálhatóságát 27 phaeo-PGL beteg 1. és 2. vizsgálatának eredményei alapján ítéltük meg, az eredményeket a *4. táblázatban* összesítettük. Az egyes laboratóriumi paraméterek reprodukálhatósága 75 és 100% között változott.

A daganatátmérő és a vizelettel ürülő egyes katecholaminmetabolitok közötti összefüggés

A daganatátmérő statisztikailag szignifikáns, pozitív összefüggést mutatott a vizelet-NMN-nel (r = 0,552, p<0,0001) és VMA-val (r = 0,706, p<0,0001). A tumorátmérő és a vizelet-MN-ürítés között nem találtunk szignifikáns összefüggést.



5. ábra A 24 órás vizelettel ürített katecholaminok, illetve metabolitjaik, valamint a chromogranin-A-meghatározás diagnosztikus szenzitivitása (A) és specificitása (B)

A = adrenalin; CgA = chromogranin-A; D = dopamin; HVA = homovanillinsav; MN = metanephrin; MTY = 3-metoxitiramin; NA = noradrenalin; NMN = normetanephrin; VMA = vanillin-mandulasav

A katecholaminok és metabolitjaik „házi" referenciatartománya

A katecholaminok és metabolitjaik általunk megállapított „házi", valamint a gyártó által megadott referenciatartományát az *5. táblázat* összegzi. Ugyanez a táblázat tartalmazza az egyes analitoknak a kontrollcsoportban mért legmagasabb értékeit is, a gyári referenciatartomány felső határának többszörösében kifejezve. Egyetlen katecholaminmetabolit esetében sem találtunk a gyári referenciatartomány felső határát több mint háromszorosan meghaladó emelkedést.

A katecholaminok és metabolitjaik, valamint a szérum-chromogranin-A szenzitivitása és specificitása

Az egyes katecholaminok és metabolitjaik diagnosztikus szenzitivitását az *5. A ábra* szemlélteti. Az irodalmi adatokkal való összehasonlíthatóság érdekében kiszámítottuk az MN és NMN együttes érzékenységét (a kettő közül legalább az egyik meghaladja a referenciatartomány felső határát), ami 93,2%-nak adódott. Ehhez hasonlóan, az A és NA együttes érzékenysége 90,9%. Egyetlen beteg esetében sem fordult elő, hogy a phaeo-PGL-t csak a dopamin vagy annak metabolitjai (HVA, MTY), vagy a VMA jelezték volna. Csak a (mellékveséből kiinduló) phaeochromocytomákat figyelembe véve az egyes vizsgálatok érzékenysége a következőképpen alakult: VMA: 79%, HVA: 28%, NA: 81%, A: 63%, D: 13%, MN: 65%, 3MT: 32%, NMN: 96%.

A kontrollcsoport mérési eredményeinek és a gyártó által megadott referenciatartományok felhasználásával meghatároztuk az egyes katecholaminok és metabolitjaik specificitását *(5.B ábra)*. Az MN és NMN együttes specificitása (mindkettő a referenciatartomány felső határa alatti) 87,0%, az A és NA együttes specificitása 85,7% volt.

64 phaeo-PGL beteg esetében, valamint a kontrollcsoport 98 betegében értékeltük a plazma-CgA-koncentrációkat, ennek alapján a CgA diagnosztikus érzékenysége 88,7%, specificitása 77,5%. A daganatátmérő statisztikailag szignifikáns, pozitív összefüggést mutatott a plazma-CgA-val (r = 0,618, p<0,0001). Két, normális katecholamin(metabolit)-ürítésű beteg egyikénél történt CgA-meghatározás, pozitív eredménnyel.

Megbeszélés

Munkacsoportunk 2004-ben megjelent angol nyelvű tanulmányát követően – amelyben 41, 1995–2003 között diagnosztizált, phaeochromocytomás beteg eredményei kerültek bemutatásra [18] – jelen dolgozatunk a második, nagy phaeo-PGL beteganyagot bemutató hazai klinikai tanulmány. A phaeo-PGL incidenciájára vonatkozó becslés középértékét figyelembe véve hazánkban évente 50 új beteg jelentkezésével kellene számolni [19]. Bár más hazai centrumok hasonló adatai nem ismertek, feltételezhetjük, hogy a phaeo-PGL hazánkban még napja-

Unauthenticated | Downloaded 06/13/25 10:30 AM UTC

inkban is aluldiagnosztizált. Minden bizonnyal erre utal az is, hogy a phaeo-PGL betegcsoportra jellemző 1:1 körüli nő/férfi arány [8, 12, 20] betegeink körében erősen a nők javára tolódott el. Eredményeink alapján az örökletes phaeo-PGL gyakorisága megközelíti a legújabb vizsgálatok által jelzett átlagosan 33,8%-ot [6]. A genetikai vizsgálatok fokozatos bevezetése és a PGL-betegek viszonylag ritka genetikai vizsgálata magyarázhatja azt a tényt, hogy betegeink között az *SDHB*- és *SDHD*-mutációt hordozó betegek aránya elmarad a nemzetközi adatoktól, ezáltal centrumunkban a MEN2A és az NF1 vezeti az örökletes phaeo-PGL gyakorisági listáját. Sajnálatosnak és elgondolkodtatónak tartjuk a VHL-betegeknek az összes beteg és azon belül az örökletes phaeo-PGL betegek közötti alacsony arányát.

A katecholaminok és metabolitjaik vizeletben történő kimutatásának 2006-os bevezetése óta lényegesen javultak egyetemünkön a phaeo-PGL laboratóriumi diagnosztikájának feltételei. 2006-ot megelőzően a VMA kolorimetriás kimutatására és a plazma-CgA meghatározására alapozhattuk a phaeo-PGL laboratóriumi vizsgálatát. Emiatt a katecholaminok és metabolitjaik mellett a CgA-meghatározás érzékenységének és specificitásának vizsgálata is fontos része jelen tanulmányunknak.

Eredményeink – az irodalmi adatoknak megfelelően – azt jelzik, hogy a vizeletmetanephrinek (NMN, MN), valamint az MTY érzékenysége meghaladja a megfelelő katecholaminok (NA, A, D), továbbá a VMA és a HVA érzékenységét. Ezenkívül eredményeink összhangban vannak azokkal az irodalmi adatokkal, amelyek szerint az izolált fej-nyaki PGL hormonálisan gyakran inaktív. A két, katecholamin(metabolit)-ürítés szempontjából kétszer is negatív, de a klinikai tünetek alapján helyesen értékelt és megoperált phaeochromocytomás betegünk azt példázza, hogy ha ritkán is, de létezik hormonálisan inaktív phaeo. Ezekben az esetekben különösen fontos a klinikus magas fokú diagnosztikus ébersége.

Az orvosi irodalomban ismételten felvetődik annak a kérdése, hogy a CgA vizsgálata segíti-e a phaeo-PGL laboratóriumi diagnosztikáját. Számos vizsgáló negatív véleményt formál a CgA ilyen jellegű szerepével kapcsolatban, elsősorban a CgA-meghatározás nem kielégítő szenzitivitása és specificitása miatt [21, 22]. Mások elismerik a CgA diagnosztikus értékét és javasolják az alkalmazását [23, 24], legalábbis akkor, ha a katecholaminvizsgálatok eredménye a szürke zónába esik és így az nem perdöntő [25]. Adataink azt jelzik, hogy a CgA-meghatározás érzékenysége közelíti a metanephrinek érzékenységét, specificitása azonban annál jóval kisebb. Ez utóbbi miatt a CgA-meghatározás eredményét figyelembe vevő diagnosztikus gyakorlat során sok álpozitív eredményre lehet számítani, ami komoly hátránya lehet a CgA alkalmazásának. Az Amerikai Endokrin Társaság legújabb ajánlása éppen csak megemlíti, de nem kommentálja a CgA-meghatározásnak a phaeo-PGL diagnosztikában betöltött szerepét [6].

A katecholaminmetabolitok és a tumorátmérő összefüggését vizsgáló korábbi, szórványos közlésekhez [10, 11] hasonlóan szignifikáns pozitív összefüggést találtunk a tumorátmérő és a vizelet-NMN és -VMA között. A vizelet-MN koncentrációja és a tumorméret között azonban nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns összefüggés. Figyelemre méltónak tartjuk, hogy eredményeink szerint a CgA is jól korrelál a daganat méretével, miként azt egy korábbi másik vizsgálat is jelezte [23]. Ezek a biomarkerek így feltehetően alkalmazhatók a tumortömeg monitorozására olyan betegek körében, akiknél a daganat nem reszekálható vagy már áttétek mutathatók ki.

Nagyszámú beteg katecholamin(metabolit)-ürítése alapján saját, „házi" referenciatartományt állítottunk fel. A kontrollbetegek közel kétharmadánál mellékvese-daganat miatt adrenalectomia is történt, az eltávolított mellékvese-daganat szövettani vizsgálata alapján is kizártuk a phaeo diagnózisát. A katecholaminokra (A, NA, D) vonatkozó saját referenciatartományt a viszonylag kisszámú adat miatt nem kommentáljuk. A többi laboratóriumi paraméter esetében a gyártó által megadott referenciatartományhoz viszonyítva jelentősebb eltérést csak az MTY és az NMN esetében találtunk, azonban ennek klinikai jelentősége feltehetően nincs.

Az újabb ajánlások kiemelik, hogy az emelkedett katecholamin(metabolit)-értékek klinikai jelentőségének megítélésekor a referenciatartomány felső határához viszonyított emelkedést is figyelembe kell venni. Széles körben elfogadott, hogy a plazma-NMN-nek a referenciatartomány felső határát legalább 3–4-szeresen meghaladó emelkedése esetén csaknem biztos a phaeo-PGL diagnózisa [6]. Ehhez hasonló határértéket vizeletre vonatkozóan az irodalomban nem találtunk. A kontrollcsoportunkon tett megfigyeléseink azt jelzik, hogy a vizeletkatecholamin(metabolit)ok referenciatartományának háromszorosát meghaladó emelkedés nem fordul elő, azaz az ennél nagyobb emelkedés a phaeo-PGL igen alapos gyanúját veti fel.

A klinikai gyakorlat szempontjából fontosnak tartjuk a vizeletkatecholaminok és -metabolitok reprodukálhatóságára vonatkozó megfigyelésünket. Eredményeink alapján nem javasolható annak a – korábbi, kevésbé érzékeny laboratóriumi meghatározások birtokában kialakult és fennmaradt – gyakorlatnak a folytatása, hogy az első vizsgálat eredményét be nem várva egy vagy több újabb mintagyűjtésből származó anyagot küldünk laboratóriumi vizsgálatra. Az egymást rövid időn belül követő mintavételeknek csak azokban az esetekben lehet létjogosultsága, amikor a phaeo-PGL irányában a klinikai gyanú erős és az első vizsgálat eredménye negatív.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Unauthenticated | Downloaded 06/13/25 10:30 AM UTC

Szerzői munkamegosztás: B. B.: A beteganyag adatainak összeállítása, ábrák és táblázatok, valamint a kézirat elkészítése. T. J.: Ábrák és táblázatok elkészítése, a kézirat szerkesztése, egyes részeinek megszövegezése, javítása. Róna K.: A hormonmeghatározások kivitelezése, az ezzel kapcsolatos metodikai adatok leírása. Sz. N., I. P., P. P., S. B., G. E., K. R., P. A.: Genetikai vizsgálatok, a kézirat javítása, egyes részeinek megszövegezése. Rácz K.: A kézirat javítása, egyes részeinek megszövegezése. T. M.: A hipotézis és a kézirat koncepciójának és szerkezetének kidolgozása, a kézirat javítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak *Dr. Toldy Erzsébet* professzor asszonynak (Markusovszy Oktatókórház Központi Laboratóriuma, Szombathely) az adatok feldolgozásához nyújtott hasznos tanácsaiért.

Irodalom

[1] *Fliedner, S. M., Lehnert, H., Pacak, K.:* Metastatic paraganglioma. Semin. Oncol., 2010, *37*(6), 627–637.
[2] *Lenders, J. W., Eisenhofer, G., Mannelli, M., et al.:* Phaeochromocytoma. Lancet, 2005, *366*(9486), 665–675.
[3] *Eisenhofer, G., Kopin, I. J., Goldstein, D. S.:* Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacol.Rev., 2004, *56*(3), 331–349.
[4] *Pacak, K., Eisenhofer, G., Ahlman, H., et al.:* Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab., 2007, *3*(2), 92–102.
[5] *Van Berkel, A., Lenders, J. W., Timmers, H. J.:* Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur. J. Endocrinol., 2014, *170*(3), R109–R119.
[6] *Lenders, J. W., Duh, Q. Y., Eisenhofer, G., et al.:* Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2014, *99*(6), 1915–1942.
[7] *Grossman, A., Pacak, K., Sawka, A., et al.:* Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? Ann. N. Y. Acad. Sci., 2006, *1073*, 332–347.
[8] *Lenders, J. W., Pacak, K., Walther, M. M., et al.:* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA, 2002, *287*(11), 1427–1434.
[9] *Eisenhofer, G., Peitzsch, M.:* Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. Clin. Chem., 2014, *60*(12), 1486–1499.
[10] *Stenström, G., Waldenström, J.:* Positive correlation between urinary excretion of catecholamine metabolites and tumour mass in pheochromocytoma. Results in patients with sustained and paroxysmal hypertension and multiple endocrine neoplasia. Acta Med. Scand., 1985, *217*(1), 73–77.
[11] *Eisenhofer, G., Lenders, J. W., Goldstein, D. S., et al.:* Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. Clin. Chem., 2005, *51*(4), 735–744.
[12] *Eisenhofer, G., Pacak, K., Huynh, T. T., et al.:* Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in phaeochromocytoma. Endocr. Relat. Cancer, 2011, *18*(1), 97–111.
[13] *Dahia, P. L., Ross, K. N., Wright, M. E., et al.:* A HIF1alpha regulatory loop links hypoxia and mitochondrial signals in pheochromocytomas. PLoS Genet., 2005, *1*(1), 72–80.
[14] *Favier, J., Brière, J. J., Burnichon, N., et al.:* The Warburg effect is genetically determined in inherited pheochromocytomas. PLoS ONE, 2009, *4*(9), e7094.
[15] *Tömböl, Z., Eder, K., Kovács, A., et al.:* MicroRNA expression profiling in benign (sporadic and hereditary) and recurring adrenal pheochromocytomas. Mod. Pathol., 2010, *23*(12), 1583–1595.
[16] *Gimenez-Roqueplo, A. P., Dahia, P. L., Robledo, M.:* An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. Horm. Metab. Res., 2012, *44*(5), 328–333.
[17] *Tőke, J., Czirják, G., Tóth, M., et al.:* Significance of biochemical markers in the diagnosis of neuroendocrine tumours and in the follow-up of patients. [Biokémiai markerek jelentősége a neuroendokrin daganatok felismerésében és a betegek követésében.] Orv. Hetil., 2014, *155*(45), 1775–1782. [Hungarian]
[18] *Patócs, A., Karádi, E., Tóth, M., et al.:* Clinical and biochemical features of sporadic and hereditary phaeochromocytomas: an analysis of 41 cases investigated in a single endocrine centre. Eur. J. Cancer Prev., 2004, *13*(5), 403–409.
[19] *Eisenhofer, G., Pacak, K., Maher, E. R., et al.:* Pheochromocytoma. Clin. Chem., 2013, *59*(3), 466–472.
[20] *Press, D., Akyuz, M., Dural, C., et al.:* Predictors of recurrence in pheochromocytoma. Surgery, 2014, *156*(6), 1523–1527; discussion 1527–1528.
[21] *Boomsma, F., Bhaggoe, U. M., Man in 't Veld, A. J., et al.:* Sensitivity and specificity of a new ELISA method for determination of chromogranin A in the diagnosis of pheochromocytoma and neuroblastoma. Clin. Chim. Acta, 1995, *239*(1), 57–63.
[22] *Unger, N., Hinrichs, J., Deutschbein, T., et al.:* Plasma and urinary metanephrines determined by an enzyme immunoassay, but not serum chromogranin A for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2012, *120*(8), 494–500.
[23] *Bílek, R., Safarík, L., Ciprová, V., et al.:* Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. Physiol. Res., 2008, *57*(Suppl. 1), S171–S179.
[24] *Giovanella, L., Squin, N., Ghelfo, A., et al.:* Chromogranin A immunoradiometric assay in diagnosis of pheochromocytoma: comparison with plasma metanephrines and 123I-MIBG scan. Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2006, *50*(4), 344–347.
[25] *Algeciras-Schimnich, A., Preissner, C. M., Young, W. F. Jr., et al.:* Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008, *93*(1), 91–95.
[26] *Whiting, M. J., Doogue, M. P.:* Advances in biochemical screening for phaeochromocytoma using biogenic amines. Clin. Biochem. Rev. 2009, 30(1), 3–17.

(Tóth Miklós dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: toth.miklos@med.semmelweis-univ.hu)

Unauthenticated | Downloaded 06/13/25 10:30 AM UTC