

University of Groningen

VMA, phaeochromocytoom en schildkliercarcinoom

Vries, Johan

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
1965

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Vries, J. (1965). *VMA, phaeochromocytoom en schildkliercarcinoom*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. Koninklijke Van Gorcum.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Doelstelling van dit onderzoek was het nagaan van de betekenis van de bepaling van de VMA excretie bij de diagnostiek van het phaeochromocytoom. Tijdens de bewerking van dit proefschrift kon de associatie van medullair schildkliercarcinoom met amyloid en phaeochromocytoom, die tot dusver voor zeldzaam werd gehouden bij vijf patienten in twee families worden aangetoond.

Hoofdstuk I geeft een overzicht van de stofwisseling van adrenaline en noradrenaline. Het blijkt, dat VMA, in de Engelse literatuur vanillylmandelic acid genoemd, quantitatief de belangrijkste in de urine voorkomende metabooliet is. Circa 30-40% van de gesecerneerde noradrenaline en adrenaline wordt als VMA uitgescheiden.

Hoofdstuk II bespreekt de verschillende methoden, die voor de bepaling van de VMA uitscheiding worden toegepast. Bij ons onderzoek werd de bidimensionele chromatografische methode volgens ARMSTRONG, gemodificeerd door GITLOW gebruikt, gevolgd door elutie en spectrofotometrische aflezing. Dit onderzoek is te bewerkelijk om bij alle patienten met hypertensie te kunnen worden toegepast, daarom gaat aan de chromatografische procedure steeds een 'screeningtest' vooraf. Deze berust op extractie van VMA uit de urine volgens dezelfde procedure, waarna bij 2 golflengten wordt afgelezen. Het aldus gevonden quotient wordt het amandelzuur quotient genoemd en ligt normaliter boven de 1,3.

In hoofdstuk III worden de resultaten van het onderzoek met de screeningtest vermeld. Er bleek een redelijk verband te bestaan tussen het amandelzuurquotient en de chromatografisch bepaalde VMA uitscheiding op het niveau, dat voor de diagnostiek van het phaeochromocytoom van belang is. Lage amandelzuurquotienten werden meestal gevonden, wanneer de dieet instructies niet waren opgevolgd. Het amandelzuurquotient is niet altijd duidelijk afwijkend bij een patient met een phaeochromocytoom, zodat de diagnostische regitine en histamine tests ondanks de daaraan verbonden gevaren nog niet kunnen worden gemist. Aan de hand van een aantal klinische gegevens worden de moeilijkheden van de diagnose phaeochromocytoom toegelicht.

Ook zijn enkele gegevens vermeld betreffende de vma uitscheiding van enkele patientjes met een neuroblastoom, een op de kinderleeftijd voorkomende aan het phaeochromocytoom verwante tumor.

In hoofdstuk iv wordt de vma uitscheiding bij een aantal aandoeningen besproken. Deze kan verhoogd zijn tengevolge van 'stress' of van een vermindering van het circulerend bloedvolume. Overgang van de liggende in staande houding bleek te resulteren in een hogere vma uitscheiding. Dit werd aangetoond bij een groep van 10 gezonde medewerkers van de kliniek, waarvan een portie nacht- en ochtendurine werd onderzocht. Bij twee patienten met idiopathische orthostatische hypotensie bestond een laag normale vma uitscheiding. Bij de dehydratie en toestanden van shock werd een aanzienlijke verhoging gevonden van de vma uitscheiding, met waarden, die op zich zelf een aanwijzing zouden kunnen zijn voor de diagnose phaeochromocytoom. In mindere mate was dit het geval bij patienten met een hartinfarct. Bij primigravidae in partu was de vma uitscheiding nauwelijks verhoogd. Ook voedselonthouding gedurende 24 uur leidde niet tot een verhoogde vma excretie. Bij decompensatio cordis was de vma uitscheiding bijna steeds duidelijk verhoogd. Soms trad na behandeling een daling op. Bij anoxaemia werden vaak hoge waarden gevonden. Bij levercirrhose met ascites werd in drie gevallen geen verhoogde uitscheiding gevonden, evenmin bij nephrose met oedeem.

Bij patienten met de ziekte van ADDISON was de uitscheiding alleen verhoogd, wanneer de bijnierinsufficiëntie duidelijk onvoldoende was gesubstitueerd; voor en na de periodieke injectie met docatrimethylacetaat was er geen duidelijk verschil. Ook werd geen duidelijk verschil in de vma uitscheiding bij 2 diabetes insipidus patienten met een normaal dorstgevoel gevonden, voor en na pitressinetaatinjectie.

In hoofdstuk v wordt getracht een verband te leggen tussen de opbouw van thyroxine en die van de catecholamines, via de bouwsteen tyrosine, omdat de associatie van schildkliercarcinoom en phaeochromocytoom vaker blijkt voor te komen, dan men zou verwachten. De ziektegeschiedenissen van een aantal patienten met deze beide aandoeningen worden besproken. Ook bijschildklierpathologie kan in deze constellatie voorkomen.

De vma uitscheiding is bij hyperthyreoidie meestal verhoogd. Bij myxoedeem is de uitscheiding normaal of licht verhoogd. Bij schildkliercarcinoom is de uitscheiding van vma normaal; in het ene geval, waar een verhoogde vma excretie bestond, bleek de bovengenoemde associatie van tumoren te bestaan. Omdat bekend is, dat de tyrosine stofwisseling bij patienten met hyperthyreoidie en myxoedeem abnormaal verloopt, werd de mogelijkheid overwogen of een tekort aan het enzym parahydroxyphenylpyrodruivenzuur hydroxylase zou kunnen leiden tot pathologie in schildklier en bijnier.

Een dergelijke stoornis komt soms voor bij pasgeboren babies en bij de zeer zeldzame 'inborn error of metabolism' tyrosinosis. Bij vit. C gebrek ontstaat een analoge stoornis in de omzetting van parahydroxyphenylpyrodruivenzuur tot homogentisinezuur. Onder deze omstandigheden kunnen in de urine grote hoeveelheden tyrosylderivaten worden aangetroffen met name parahydroxyphenylpyrodruivenzuur, parahydroxyphenylmelkzuur en parahydroxyphenylazijnzuur en ook tyrosine zelf, wat kan worden aangetoond met de reactie volgens Millon. Dit wordt nog duidelijker, wanneer de patienten extra tyrosine krijgen toegediend. Belasting met 10 gram tyrosine oraal leidde echter niet tot een hoger dan normale uitscheiding van tyrosine of tyrosinemetabolieten bij één patiente met de combinatie schildkliercarcinoom en phaeochromocytoom, bij familieleden van de beschreven familie 1, bij één patiente met het syndroom Zollinger-Ellison, bij een patient met gegeneraliseerde amyloidosis, bij twee patienten met schildkliercarcinoom, één patient met neurofibromatosis en één patient met gemetastaseerd melanoom. Bij 3 patienten met hyperthyreoidie was de uitscheiding van tyrosine iets verhoogd na tyrosine, bij 2 myxoedeem patienten was de stijging van de tyrosine excretie na belasting minder hoog dan bij 9 controlepersonen.

Een bijzonder kenmerk van de associatie schildkliercarcinoom en phaeochromocytoom is, dat in deze gevallen uitsluitend in het schildkliercarcinoom een substantie voorkomt met dezelfde kleureigenschappen als amyloid. Bijschildklierpathologie kan eveneens deel uitmaken van dit syndroom.

Het is mogelijk, dat de combinatie schildkliercarcinoom en phaeochromocytoom thuis hoort in de vaag omschreven groep van endocrine aandoeningen, die gewoonlijk wordt aangeduid als multiple endocrien syndroom, waarbij een hypofyseadenoom, pancreasadenomen en bijschildklieradenomen kunnen voorkomen. In verband met deze veronderstelling werd de VMA excretie bij 25 patienten, die bekend zijn wegens een hypofyse tumor, nagegaan. De uitscheiding was echter nimmer zo hoog, dat de aanwezigheid van een phaeochromocytoom moest worden overwogen.

Summary

The aim of this study was to investigate the excretion of vanillyl mandelic acid (3-methoxy-4-hydroxymandelic acid, VMA) under various conditions to evaluate its use in the diagnosis of pheochromocytoma.

In the course of this study attention was drawn to the association of medullary thyroid carcinoma with amyloid in the stroma and pheochromocytomata. We found this association in five cases in two families.

In chapter I a survey is given of the metabolism of catecholamines. VMA appears to be the major metabolite, since GOODALL and coworkers found 30-40% of injected radioactive noradrenaline and adrenaline as radioactive VMA in the urine within 24 hours.

In chapter II the different methods in use for measuring urinary VMA are described. In our study the bi-directional paperchromatography method of ARMSTRONG was followed with triple ethylacetate extraction as recommended by GITLOW. After elution VMA was measured by colorimetry.

For routine screening of hypertensive patients GITLOW's screening method was used. Spectrophotometric readings are taken at 450 m μ and 550 m μ . Normally their quotient should be higher than 1,3.

Chapter III describes the use of the screening test in the evaluation of patients. With the aids of this test five patients were found to have a pheochromocytoma. It should be noted, that in two instances in two patients, which proven pheochromocytoma a ratio of 1,31 and 1,48 was found. All other quotients were lower than 1,3; also in the two patients, in whom one normal value was obtained. When the quotients are compared with chromatographically measured VMA excretion, it appears that a quotient lower than 1,3 is always found, when the VMA excretion is higher than 6 γ /mg creatinine. In twelve instances quotients lower than 1,3 were found in patients not having a pheochromocytoma. In most of these instructions for diet had not been followed. The preparatory diet for the screening test consists in omission of coffee, tea, bananas, vanillin containing foodstuffs, chocolate, and where possible, drugs, especially antihypertensives and M.A.O. inhibitors. Since as we have seen not always unequivocal results are obtained with the screening test, while on the other hand VMA excretion

may be only slightly elevated in the presence of pheochromocytoma, both the regitine and histamine test with their inherent dangers cannot be missed. Three cases are described showing the difficulties encountered in diagnosing pheochromocytoma.

At the end of this chapter data are given concerning the vma excretion in three children with a neuroblastoma, a tumor related to pheochromocytoma, since both are derived from the neural crest. Here too an elevated vma excretion is found.

In chapter iv vma excretion is discussed in a number of physiologic and pathologic conditions involving circulating bloodvolume. It appears that the vma excretion is higher during the day, than is found in a specimen of obtained urine during the night (table 10). In idiopathic orthostatic hypotension, of which condition two patients could be studied, low normal vma excretion was found with no difference between day and night.

Dehydration and shock resulted in a significant elevation of vma excretion of the same order as found in pheochromocytoma patients (table 11). The effect of pain was sometimes to raise vma excretion, but not invariable. The data concerning myocardial infarction and those in primigravidae in partu are given in table 19.

The vma excretion was also elevated in heart failure, and in the presence of low arterial oxygenation (table 12 and table 17). In contrast the retention of fluid and the edema of liver cirrhosis and nephrosis was not accompanied by a high vma excretion (table 16).

Changes in extracellular fluid volume, which occur during maintenance therapy of Addisonians with two - or three - weekly injections of DOCA-trimethylacetate did not result in a difference of vma excretion before and after injection (table 13). Only when the substitution therapy was clearly insufficient did a rise in vma excretion occur (table 14). Changes in extracellular fluid volume of diabetes insipidus patients did also not result in changes of vma excretion (table 15), but it is here possible that the loss of fluid was corrected by increased thirst and fluid intake in the interval between injections of pitressinmetannate (table 15). In chapter v five patients in two families are described with the now wellknown and perhaps not so rare association of medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. It is worthy of note, that in these patients there was also manifest parathyroid pathology. Parathyroid adenomata were found in two cases.

Both catecholamines and thyroxine have tyrosine as their starting material. Current concepts of the synthesis in vivo of these hormones are shown in figure 6. We have looked for a defect in the activity of the enzyme parahydroxyphenylpyruvicacid-hydroxylase in these patients. In tyrosinosis an enzyme defect on this level is thought to be responsible for

the biochemical abnormalities including a high level of plasma tyrosine. A high level of plasma tyrosine is also found in most cases of hyperthyroidism. Following a tyrosine load increased levels of tyrosine in blood and urine occur in hyperthyroidism and tyrosinosis. In the latter condition also tyrosyluria is found i.e. large amounts of parahydroxyphenylpyruvicacid, parahydroxyphenyllacticacid, parahydroxyphenylaceticacid and tyrosine itself are excreted both spontaneously and after loading with tyrosine. A partial defect of this enzymatic reaction exists sometimes shortly after birth and also in vit. C deficiency. In the latter instances this condition is apparent only after tyrosine loading.

We gave ten grams of tyrosine to six normals and to three patients with hyperthyroidism, two patients with hypothyroidism, two patients with thyroid carcinoma, one patient with medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma, one patient with Zollinger-Ellison syndrome, one patient with neurofibromatosis, one patient with generalized amyloidosis and one patient with metastasized melanoma. In no instance was either spontaneous elevated tyrosine excretion found or tyrosyluria. It appears therefore, that a defect in the parahydroxyphenylpyruvicacid-hydroxylase enzyme system, does not exist in any of the before mentioned conditions, and thus cannot be a common cause of pheochromocytoma and thyroid carcinoma. The histologic appearance of the thyroid carcinoma in these instances is typical in that it is of the medullary type with amyloid in the stroma. This material is supposed to be composed of glycoproteines and acid mucopolysaccharides. By the cooperation by several colleagues we were able to revise the pathological specimens of two cases of thyroid carcinoma with bilateral familiar pheochromocytoma; one also had parathyroid adenomata and of one patient with only thyroid carcinoma belonging to our family II. In two of these cases amyloid like material was present. We suggest therefore that every case of thyroid carcinoma should be checked for the presence of amyloid material. If present the patient should be studied to exclude pheochromocytoma and hyperparathyroidism. Determination of the excretion of the VMA will be a useful adjunct in this study.

4/602
1965