



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2007

123I-Methyljodbenzylguanidin- (MIBG-) Szintigraphie

Padberg, B-C ; Rordorf, T ; Suter, S L ; Pfeiffer, D ; Wild, D ; Schröder, S

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-006-0832-3>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-156652>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Padberg, B-C; Rordorf, T; Suter, S L; Pfeiffer, D; Wild, D; Schröder, S (2007). 123I-Methyljodbenzylguanidin- (MIBG-) Szintigraphie. *Der Pathologe*, 28(4):281-284.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-006-0832-3>

B.-C. Padberg¹ · T. Rordorf² · S. Suter³ · D. Pfeiffer¹ · D. Wild⁴ · S. Schröder⁵

¹ Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital, Zürich, Schweiz

² Abt. Onkologie, Medizinische Klinik A, Universitätsspital Zürich, Schweiz

³ Praxis für Innere Medizin (Endokrinologie), Zürich, Schweiz

⁴ Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich, Schweiz

⁵ Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Hamburg

¹²³I-Methyljodbenzylguanidin- (MIBG-) Szintigraphie

Paradoxe Nuklidspeicherung eines onkozytären Nebennierenrindenkarzinoms

Methyljodbenzylguanidin (MIBG) ist ein Analogon des Guanethidins, das aufgrund seiner ähnlichen molekularen Struktur wie Noradrenalin detektiert und in gleicher Weise in chromaffinen Granula und präsynaptischen Vesikeln gespeichert wird. Seit 1980 wird die ^{131/123}I-MIBG-Szintigraphie im Rahmen der bildgebenden Diagnostik sowie in der Therapie adrener und extraadrener Phäochromozytome und anderer vom adreneren Nervensystem ausgehender Tumoren (Paragangliome und Neuroblastome) genutzt. Die Spezifität der MIBG-Szintigraphie für Phäochromozytome wird mit zwischen 95 und 99% beziffert. Die Seltenheit einer falsch-positiven MIBG-Szintigraphie gibt uns Anlass, den vorliegenden Fall einer paradoxen MIBG-Speicherung in einem Nebennierenrindenkarzinom mitzuteilen.

Fallbericht

Erstdiagnose

Wegen Destruktion des 3. Lendenwirbelkörpers (LWK) durch eine osteolytische Metastase wurde bei dem damals 45-jährigen Mann 1993 eine Verbundosteosynthese in Höhe LWK 2–4 durchgeführt und am resezierten Gewebematerial zunächst die Diagnose eines metastasierten oxyphilen Schilddrüsenkarzinoms favo-

riert. Aufgrund der durchgeführten immunhistologischen Untersuchung musste jedoch bei Negativität für Thyreoglobulin [polyklonaler Antikörper (pAK), Dako, Glostrup, Dänemark; Verdünnung: 1:10.000], Positivität für Synaptophysin (pAK, Dako, 1:150) sowie bei Koexpression von Vimentin [monoklonaler Antikörper (mAK), Dako; 1:500] und Zytokeratin (Antikörper Lu5, mAK, Biomedicals AG, Augst/Schweiz; 1:250) das Vorliegen eines metastasierten onkozytären Karzinoms der Nebennierenrinde (NNR) angenommen werden.

Im Rahmen der klinischen Primärtumorsuche zeigte die Computertomographie (CT) einen linksseitigen Nebennierentumor, der aufgrund des biochemischen Nachweises grenzwertig erhöhter Serumspiegel von Dopamin und Adrenalin klinisch als Phäochromozytom eingeschätzt wurde. Nach einer Skelett- und Somatostatinrezeptorzintigraphie ergab sich der Verdacht auf Resttumorgewebe im Bereich des Operationsgebietes LWK 3.

Schwierige Differenzialdiagnose

Drei Monate nach dem initialen Eingriff an der Wirbelsäule erfolgte eine linksseitige Nephrektomie und Adrenalektomie. Histologisch wurde der adrenale Tumor gemäß seines eindeutig einer adrenokorti-

kalen Neoplasie entsprechenden Immunphänotyps (s. Pathologie) als NNR-Karzinom eingestuft. Die behandelnden Kliniker hielten jedoch im Hinblick auf die zuvor erhobenen laborchemischen und szintigraphischen Untersuchungsbefunde an der Diagnose eines Phäochromozytoms fest und veranlassten eine weitere nuklearmedizinische Diagnostik. In einer 14 Tage postoperativ durchgeführten ¹²³I-MIBG-Szintigraphie (■ **Abb. 1 a**) und Zweiphasenskelettszintigraphie bestätigte sich der Verdacht auf einen paravertebralen Residualtumor im LWS-Bereich. Es erfolgte eine perkutane Bestrahlung auf Höhe LWK 2–4.

Aufgrund der 6 Monate später bei MIBG-Kontrolle (■ **Abb. 1 b**) erkennbaren Größenzunahme des Resttumorgewebes erfolgte ein palliatives Debulking des paravertebralen Lokalrezidivs mit Anlage eines Fixateur interne auf Höhe LWK 2–4 und eine postoperative ¹³¹I-MIBG-Therapie mit 3700 MBq i. v. Eine weitere Kontroll-MIBG-Szintigraphie zeigte in Kombination mit einer Skelettszintigraphie nach Abschluss der Therapie kein nachweisbares Tumorgewebe auf Höhe LWK 3.

Weiterer Verlauf

Nach szintigraphisch kontrolliertem Tumorstillstand über 2 1/2 Jahre stellten

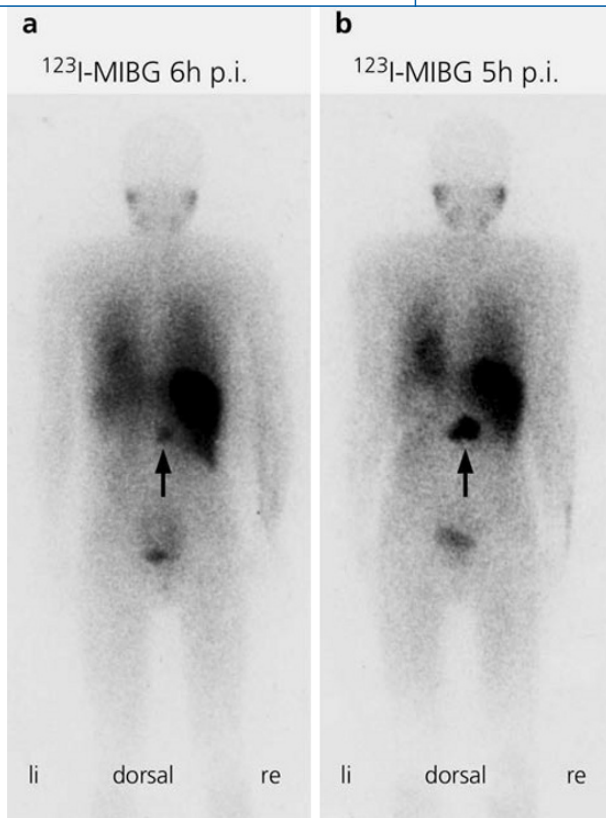


Abb. 1 ◀ ^{123}I -MIBG-Ganzkörperszintigraphie. **a** 14 Tage nach Adrenalectomie: umschriebene Mehrbelegung medial der rechten Niere auf Höhe der voroperierten LWK-Region, entsprechend dem paravertebralen Tumorstoffgewebe (physiologische Radionuklid-speicherung in Speicheldrüsen, Lunge, Herz, Leber, Milz und Harnblase). **b** 6 Monate nach Adrenalectomie: im Vergleich zur Voruntersuchung Größenzunahme des paravertebralen Tumorgewebes

sich in der Octreotid- und MIBG-Szintigraphie eine erneute Aktivitätsanreicherung in den Weichteilen venterolateral von LWK 2 sowie in einer CT eine multifokale bilaterale Lungenaussaat und eine solitäre Lebermetastase dar. Eine 12 mm große Lungenmetastase wurde durch Teilresektion entfernt. Eine weitere therapeutisch eingesetzte ^{131}I -MIBG-Therapie mit 3700 MBq blieb erfolglos. Unter den in den nachfolgenden 4 Jahren eingesetzten Chemotherapieprotokollen (Platinol/VP-16, Mitotane, Taxol, Gemzar) zeigten sich eine wechselnde Progredienz und Regredienz der Metastasen und des paravertebralen Lokalrezidivs mit zunehmender Schwäche beider Beine bei Tumordinfiltration im Bereich der Wirbelsäule mit epiduraler Ausdehnung.

Neun Jahre nach der Erstmanifestation entwickelte der inzwischen paraplegische Patient im ehemaligen Operationsgebiet LWK 3 flächenhafte, gerötete und überwärmte subkutane Knoten. Zur Abklärung bzw. unter dem Verdacht auf einen infektiösen Prozess wurde eine Feinnadelpunktion durchgeführt. Zytologisch handelte es sich um subkutane Infiltrate des bekannten NNR-Karzinoms. Aufgrund einer massiven Größenzunahme

der paraspinale Weichteilmetastasen und der Ausbildung eines großen pelvinalen Lymphknotenkonglomerats wurde eine erneute Chemotherapie mit Gemzar eingeleitet. Nach Abschluss der Therapie nahmen die bekannten Metastasen weiter an Größe zu, und der Patient verstarb 12 Jahre nach initialer Diagnosestellung.

Pathologie

Das 256 g schwere Präparat der linksseitigen Adrenalectomie zeigte einen $10 \times 9 \times 5$ cm großen lobulierten, zur Peripherie scharf begrenzten, teils kräftig, teils blass-gelben Tumor mit herdförmig braun-rotten und beige-glasigen Anteilen (**Abb. 2 a**). Dieser wies, analog zur 3 Monate zuvor beurteilten Knochenmetastase, einen Aufbau aus soliden und trabekulären Formationen großleibiger Zellen mit eosinophilem Zytoplasma und mit stärkergradig pleomorphen Kernen auf (**Abb. 2 b**). Das Tumorgewebe war durch breite fibröse Stromabänder septiert. Neben reichlich vorhandenen Mitosen fanden sich ausgedehnte Nekrosen (**Abb. 2 c**). Die Tumorzellen zeigten die für NNR-Tumoren typische und auch an der zuvor untersuchten Knochenmetasta-

se dokumentierte diffuse zytoplasmatische Positivität für D 11 (**Abb. 2 d**; [17]), Positivität für Synaptophysin (**Abb. 2 e**) sowie eine Koexpression von Zytokeratinen und Vimentin bei Negativität für Chromogranin A (mAK, Dako; 1:50).

Die Ausstriche der Feinnadelpunktion (**Abb. 2 f**) aus den 9 Jahre nach der Erstmanifestation im ehemaligen Operationsgebiet LWK 3 entwickelten subkutanen Knoten zeigten Zellen des bekannten NNR-Karzinoms mit überwiegend isoliert liegenden und in kleineren Gruppen angeordneten größerleibigen Zellen mit breitem eosinophilem Zytoplasma und mit deutlich pleomorphen und teilweise prominente Nukleolen aufweisenden Kernen.

Diskussion

Die Besonderheit des hier vorgestellten seltenen onkozytären NNR-Karzinoms [4, 5] stellt die während des Erkrankungsverlaufs auch therapeutisch genutzte Nuklid-speicherung in der MIBG-Szintigraphie dar (Entität der so genannten Pseudo- oder adrenokortikalen Phäochromozytome [20]). Dies könnte auch die im Gegensatz zur üblicherweise sehr schlechten Prognose metastasierter NNR-Karzinome außergewöhnlich lange Überlebenszeit unseres Patienten erklären.

In Anbetracht der hohen Spezifität der MIBG-Szintigraphie für Phäochromozytome bzw. für Abkömmlinge der Neuralleiste sind Fallberichte adrenokortikaler Adenome und Karzinome mit falsch-positiver bzw. paradoxer Nuklid-speicherung, die sich klinisch und biochemisch unter dem Bild eines Phäochromozytoms präsentieren und operiert werden, eine Seltenheit. Das Phänomen der paradoxen Nuklid-speicherung wurde bislang bei 5 weiteren (jeweils nichtonkozytären) NNR-Karzinomen [1, 7, 13, 16] und bei 5, teilweise MEN-2-assoziierten NNR-Adenomen [6, 11, 12, 21, 22] beschrieben.

Gründe für falsch-positive MIBG-Szintigramme finden sich unter anderem in zu hoher Tracer-Dosierung, Medikamenteninteraktionen (Betablocker und Kalziumantagonisten), zeitlich verzögerter MIBG-Interpretation [19] sowie – weit häufiger – in einer fehlerhaft eingeschätzten Lokalisation der Nuklid-spei-

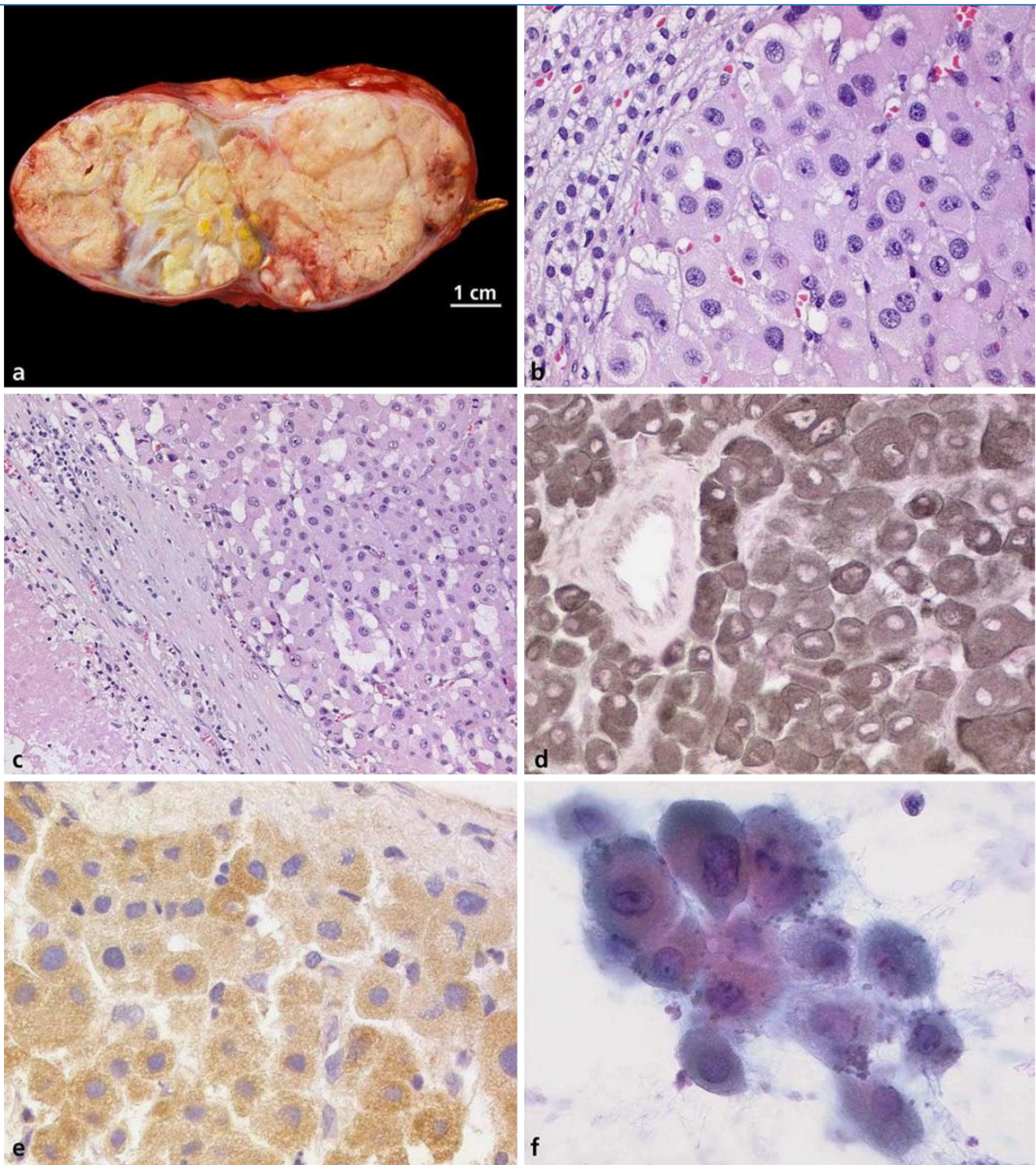


Abb. 2 ▲ Pathologische Befunde. **a** Makroskopie des 256 g schweren adrenokortikalen Karzinoms mit Nekrosen auf der Schnittfläche. **b** Aufbau des Tumors aus teils trabekulären Verbänden relativ großleibiger eosinophiler Zellen (HE-Färbung, Vergr. 250:1). **c** Tumorgewebe durch breite fibröse Stromabänder septiert und fleckförmig von Nekrosen eingenommen. **d** Positive D 11-Immunfärbung (Vergr. 250:1). **e** Positive Synaptophysin-Immunfärbung (Vergr. 500:1). **f** Zytologie der subkutanen Metastasen im Bereich der Wirbelsäule (Papanicolaou-Färbung, Vergr. 500:1)

cherung (Beispiele: Verknennung einer abnormen MIBG-Speicherung im Bereich des Nierenbeckens als Phäochromozytom [2, 8, 15], Verknennung eines in Nachbarschaft eines NNR-Adenoms lokalisier-

ten extraadrenalen Paraganglioms als intraadrenales Phäochromozytom [9]).

Eine mögliche Erklärung für die tatsächlich falsch-positive MIBG-Speicherung der wenigen publizierten NNR-Tu-

moren [1, 6, 11, 12, 13, 16, 21, 22] könnte die – von Alsbeh et al. [1] und auch im vorliegenden Fall dokumentierte – Beobachtung sein, dass NNR-Tumoren immunhistologisch in größerer Zahl das ursprüng-

Pathologie 2007 · 28:281–284
 DOI 10.1007/s00292-006-0832-3
 © Springer Medizin Verlag 2006

B.-C. Padberg · T. Rordorf · S. Suter ·
 D. Pfeiffer · D. Wild · S. Schröder

¹²³I-Methyljodbenzylguanidin- (MIBG-) Szintigraphie. Paradoxe Nuklidspeicherung eines onkozytären Nebennierenrindenkarzinoms

Zusammenfassung

Das mit Radiojod markierte Katecholaminanalogon Methyljodbenzylguanidin (MIBG) eignet sich aufgrund seiner selektiven Aufnahme in chromaffine Gewebe in hervorragender Weise für die bildgebende Diagnostik des Phäochromozytoms und besitzt hier nach Literaturangaben eine Sensitivität von etwa 90% und eine Spezifität von annähernd 100%. Die falsch-positive oder paradoxe MIBG-Speicherung einer adrenokortikalen Neoplasie stellt demgegenüber eine Rarität dar. Wir berichten über diese Situation am Beispiel eines metastasierten onkozytären Nebennierenrindenkarzinoms mit teilweise therapeutisch genutzter MIBG-Speicherung in verschiedenen Tumormanifestationen.

Schlüsselwörter

Nebenniere · Nebennierenrindenkarzinom · Phäochromozytom · Methyljodbenzylguanidinszintigraphie

¹²³I-Metaiodobenzylguanidine- (MIBG-) scintigraphy: paradoxical positivity in an oncocytic adrenocortical carcinoma

Abstract

¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG), a radio-labeled catecholamine analogue, is used for the imaging of pheochromocytoma based on the selective uptake of MIBG by chromaffin tissues. MIBG scintigraphy displays high sensitivity (90%) and specificity (close to 100%). In contrast, the false-positive uptake of MIBG by adrenal cortical carcinoma is rare. Here, we report a metastatic oncocytic adrenal cortical carcinoma with MIBG uptake used for therapeutic purposes.

Keywords

Adrenal gland · Adrenal cortical carcinoma · Pheochromocytoma · Histology · ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)

lich als für neuroendokrine Gewebe spezifisch angesehene Synaptophysin exprimieren [1, 10, 14, 18, 20]. Die Unkenntnis dieser Phänomene der „paradoxen Positivität“ kann zu Fehldiagnosen bei der morphologischen Klassifikation adrenaler Neoplasien führen. Da der konventionell-histologische Aspekt der Nebennierenmark- und -rindentumoren erhebliche Überlappungen aufweist, ist es dem Pathologen nicht selten erst durch Einsatz der Immunhistologie möglich eine – wie auch im vorliegenden Fall – sichere Zuordnung zu einem Ursprungsgewebe zu treffen.

Fazit für die Praxis

Adrenokortikale Neoplasien können sich gelegentlich sowohl klinisch wie histologisch und selten auch in der MIBG-Szintigraphie unter dem Bild eines Phäochromozytoms präsentieren. Immunhistologisch exprimieren diese Tumoren in größerer Zahl das ursprünglich als für neuroendokrine Gewebe spezifisch angesehene Synaptophysin. Die Unkenntnis dieser Phänomene der „paradoxen Positivität“ kann zu Fehldiagnosen bei der morphologischen Klassifikation adrenaler Neoplasien führen.

Korrespondierender Autor

Dr. B.-C. Padberg
 Institut für Klinische Pathologie, Universitäts-
 spital, Schmelzbergstraße 12, 8091 Zürich,
 Schweiz
 barbara.padberg@usz.ch

Danksagung. Die Autoren danken Herrn Norbert Wey für die Anfertigung der Abbildungen.

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Alsabeh R, Mazoujian G, Goates J et al. (1995) Adrenal cortical tumors clinically mimicking pheochromocytoma. *Am J Clin Pathol* 104: 392–390
2. Bathmann J, Neumann H, Sibmund G, Moser E (1994) False-positive diagnosis of a pheochromocytoma with ¹²³I-metaiodobenzylguanidine. *Clin Nucl Med* 19: 221–223

3. Burak N, Loesch J, Costa J (1959) Adrenocortical adenoma, clinically simulating pheochromocytoma. *New York J Med* 59: 18–51
4. El-Naggar AK, Evans DB, Mackay B (1991) Oncocytic adrenal cortical carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 15: 549–556
5. Hoang MP, Ayala AG, Albores-Saavedra J (2002) Oncocytic adrenocortical carcinoma: a morphologic, immunohistochemical and ultrastructural study of four cases. *Mod Pathol* 15: 973–978
6. Horne T, Glaser B, Krausz Y et al. (1991) Unusual causes of I-131 metaiodobenzylguanidine uptake in non-neural crest tissue. *Clin Nucl Med* 16: 239–242
7. Houghton A (1990) False-positive diagnosis of adrenal pheochromocytoma on metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan. *Br J Clin Pract* 44: 411–412
8. Jakobs A, Lenoir P, Delree M et al. (1990) Unusual ^{99m}Tc-MDP and ¹²³I-MIBG images in focal pyelonephritis. *Clin Nucl Med* 15: 821–824
9. Kekäläinen P, Alhava E, Vanninen E, Niskanen L (2003) A pitfall of metaiodobenzylguanidine scan: paraganglioma in close proximity to adrenocortical adenoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111: 294–297
10. Komminoth P, Roth J, Schröder S et al. (1995) Overlapping expression of immunohistochemical markers and synaptophysin mRNA in pheochromocytomas and adrenal carcinomas. Implications for the differential diagnosis of adrenal gland tumors. *Lab Invest* 72: 424–431
11. Krubsack AJ, Arnout MA, Hagen TC et al. (1988) Zona fasciculata cortical adenoma and adrenal medullary hyperplasia in MEN 2 patient: unique concurrent presentation. *Clin Nucl Med* 13: 730–733
12. Letizia C, De Toma G, Massa R et al. (1998) False-positive diagnosis of adrenal pheochromocytoma on iodine-123-MIBG scan. *J Endocrinol Invest* 21: 779–783
13. Maurea S, Klain M, Caraco C et al. (2002) Diagnostic accuracy of radionuclide imaging using ¹³¹I-nor-cholesterol or meta-iodobenzylguanidine in patients with hypersecreting or non-hypersecreting adrenal tumors. *Nucl Med Commun* 23: 951–960
14. Miettinen M (1992) Neuroendocrine differentiation in adrenal cortical carcinoma. New immunohistochemical findings supported by electron microscopy. *Lab Invest* 66: 169–174
15. Ong YY, Cohn D, Wijaya J, Roach P (2002) The importance of renal localization with MIBG scintigraphy. *Clin Nucl Med* 27: 479–482
16. Rainis T, Ben-Haim S, Dickstein G (2000) False positive metaiodobenzylguanidine scan in a patient with huge adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 5–7
17. Schröder S, Niendorf A, Achilles E et al. (1990) Immunocytochemical differential diagnosis of adrenocortical neoplasms using the monoclonal antibody D11. *Vichows Arch [A]* 417: 89–96
18. Schröder S, Padberg BC, Achilles E et al. (1992) Immunocytochemistry in adrenocortical tumours: a clinicomorphologic study of 72 neoplasms. *Virchows Arch [A]* 420: 65–70
19. Shapiro B, Copp J, Sisson J et al. (1985) Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. *J Nucl Med* 26: 576–585
20. Simon S, Tötsch M, Schmidlin F et al. (2003) Adrenal cortical pheochromocytoma: a case report of a rare entity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111: 111–114
21. Sone H, Okuda Y, Nakamura Y et al. (1996) Radioiodinated metaiodobenzylguanidine scintigraphy for pheochromocytoma. *Horm Res* 46: 138–142
22. Zagar I, Han R, Mitrovic S (1995) Meta-[¹³¹I]iodobenzylguanidine in the scintigraphic evaluation of neural crest tumors. *Q J Nucl Med* 39: 13–16