

MALÍGNY FEOCHROMOCYTÓM

MUDr. Barbora Desatová¹, MUDr. Eva Hirnerová, PhD.¹, doc. MUDr. Izabela Makaiová, CSc.²,
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC¹, MUDr. I. Vranka¹, RNDr. Soňa Kováčová, CSc.², MUDr. Jaroslav Veselý²

¹II. Interná klinika FNsP a LF UK Bratislava

²Klinika nukleárnej medicíny LF UK a OÚSA, Bratislava

Malígny feochromocytóm je zriedkavý neuroendokrinný nádor s vysokou mortalitou. Jediným dôkazom jeho malignity je prítomnosť metastáz, čo znamená, že v prípade ich neprítomnosti nie je možné s istotou odlíšiť malígny feochromocytóm od benígneho (16). V článku prezentujeme kazuistiku 55-ročnej pacientky s nevyrovnanými hodnotami tlaku krvi (TK) a výraznými subjektívnymi ťažkosťami, u ktorej bol v rámci pátrania po príčine sekundárnej hypertenzie diagnostikovaný malígny feochromocytóm so vzdialenými metastázami. Ich prítomnosť sa nám podarilo dokázať použitím kombinácie laboratórnych a viacerých zobrazovacích metód, predovšetkým vyšetrením hladiny chromogranínu A a neurón špecifickej enolázy (NSE) v sére, CT vyšetrením, scintigrafiou skeletu, celotelovou scintigrafiou distribúcie ¹²³I - metajodobenzylguanidínu (¹²³I-MIBG) a pozitronovou emisnou tomografiou (PET) s použitím 18-fluorodeoxyglukózy (18-FDG).

Interní Med. 2007; 2: 99–101

Úvod

Fechochromocytóm je neuroendokrinný nádor vychádzajúci z chromafinných buniek, najčastejšie z tkaniva drene nadobličiek alebo z extraadrenálneho neuroendokrinného tkaniva. Je to zriedkavý nádor, väčšinou benígneho charakteru, môže sa však malígne zvrhnúť, alebo mať od začiatku malígny charakter (4). Manifestuje sa prostredníctvom zvýšenej sekrécie katecholamínov do cirkulácie a z toho vyplývajúcich ťažkostí (2). Približne 15 % feochromocytómov tvoria malígne feochromocytómy, z toho 18 % je lokalizovaných extraadrenálne, 20 % je familiárnych (12). Malígny feochromocytóm je zriedkavé ochorenie s vysokou mortalitou. Jediným dôkazom jeho malignity býva prítomnosť regionálnych alebo vzdialených metastáz v nechromafinnom tkanive (4). V súčasnosti neexistuje účinná liečba malígneho feochromocytómu. V prípade, že nie sú prítomné metastázy, je jedinou vhodnou liečbou chirurgická resekcia (16). Tá je v prípade malígneho feochromocytómu zriedkavo kuratívna, ale zabráni ďalšej toxikkej expozícii organizmu katecholamínmi (4). Ďalšou možnou liečbou pacientov s malígnym feochromocytómom je metabolická liečba s ¹³¹I-MIBG (9). Je považovaná za účinnú paliatívnu (6) a doplnujúcu liečbu k súčasnej konvenčnej liečbe tejto malignity (13).

Z anamnézy

Jedná sa o pacientku, J. V., narodenú v roku 1950, 10 rokov liečenú na osteoporózu, s viacpočetnými zlomeninami kostí v minulosti (v roku 1999 zlomenina krčku femuru vpravo, kompresívne zlomeniny stavcov Th11 – L3, zlomenina pravého predkolenia). V roku 1994 bola u pacientky realizovaná strumektómia pre nodóznou strumu, v súčasnosti došlo k recidíve ochorenia a pacientka je nastavená na substitučnú liečbu L-Thyroxínom. V roku 2000 bola u pacientky diagnostikovaná arteriálna hypertenzia, odvtedy je liečená dvojkombináciou antihyperten-

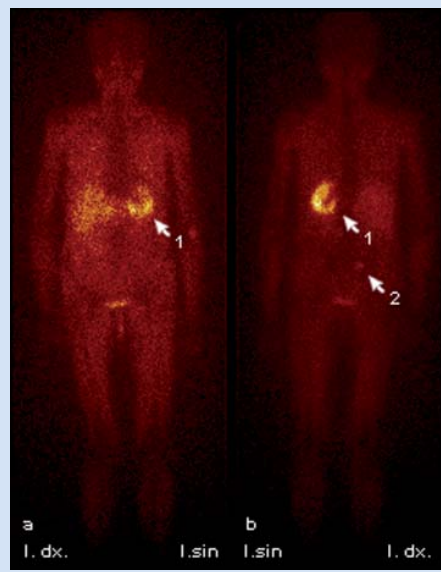
zív, pri ktorej dlhodobo pretrvávala normotenzia. Obidvaja rodičia sa liečili na arteriálnu hypertenziu, otec ako 75-ročný prekonal náhlu cievnu mozgovú príhodu.

Vlastné pozorovanie

Posledné 3 mesiace si pacientka opakovane namerala vysoké hodnoty TK s maximom 260/150 mmHg, ktoré bez akejkoľvek antihypertenzívnej liečby poklesli v priebehu hodiny na úroveň hypotenzie s minimom 90/50 mmHg. Výstupy TK neboli viazané na fyzickú námahu, ani stres, vznikali aj v pokoji. Tieto zmeny TK boli u nej sprevádzané výraznými subjektívnymi ťažkosťami, predovšetkým palpitáciami, pocitom únavy a vertiga. Za posledné 3 mesiace schudla 6 kg, avšak pri zachovanej chuti do jedla. Z dôvodu stupňovania sa týchto ťažkostí bola pacientka v marci 2006 vyšetrená v Hypertenznej ambulancii II. internej kliniky FNsP Bratislava. Hodnoty TK sa pri vstupnom vyšetrení pohybovali na úrovni hypertenzie 3. st. p. ESC/ESH, v laboratórnom obraze bola prítomná trojicferná sedimentácia, elevácia renálnych parametrov (urea 9,64 mmol/l, kreatinín v sére 85,1 μmol/l) a glykémie (7,23 mmol/l), v moči nález glykózúrie na 3 kríže. Z onkomarkerov v sére bola prítomná trojnásobne zvýšená hladina NSE (48,4 ng/ml). Pri vstupnom sonografickom vyšetrení dutiny brušnej (USG) sa zobrazil tumorózny útvar nasadajúci na horný pól ľavej obličky veľkosti cca 85x70 mm zmiešanej echogenity. Pacientku sme následne prijali na hospitalizáciu za účelom ďalšieho diagnostického doriešenia tohto nálezu. Počas hospitalizácie došlo u pacientky, napriek 4-kombinácii antihypertenzívnej liečby (ACE-inhibitor, urapidil, kalciový blokátor, betablokátor), opakovane k výstupom hodnôt TK do 260/150 mmHg, sprevádzaným výraznými palpitáciami, cefaleou a následným poklesom hodnôt TK až na úroveň hypotenzie. Zrealizovali sme echokardiografické vyšetrenie

s nálezom asymetrickej hypertrofie srdca, dobrej systolickej funkcie s ejekčnou frakciou 68 % a 24-hodinové Holterovo monitorovanie EKG s nálezom sínusového rytmu, s priemernou frekvenčnou amplitúdou 85/min. a sporadickými supraventrikulárnymi extrasystolami. Opakovane sme zachytili 10 až 20-násobne vyššiu hladinu katecholamínov v moči, predovšetkým noradrenalinu, menej adrenalinu, rovnako boli zvýšené aj hodnoty kortizolu v sére. Z dôvodu vylúčenia mnohopočetnej endokrinné neoplázie 2. typu sme vyšetřili sérové hladiny vápnika, fosforu a parathormónu, ktoré boli vo fyziologickom rozmedzí. Za účelom verifikácie sonografického nálezu v oblasti ľavej nadobličky sme doplnili CT vyšetrenie dutiny brušnej a hrudníka s nálezom rozsiahleho tumorózneho ložiska veľkosti cca 85x75x75 mm s centrálnou hypodenznou zónou, bez prítomnosti zväčšených retroperitoneálnych lymfatických uzlín. V apríli 2006 sme zrealizovali celotelovú scintigrafiu distribúcie ¹²³I-MIBG, kde sa v priebehu všetkých 3 intervalov snímání (4, 24 a 48 hod.) zobrazil v oblasti ľavej nadobličky mohutný „prstencovitý“ takmer okrúhly útvar priemeru asi 8,0 cm, s bohato metabolicky aktívnym periférnym lemom a centrálnym výpadom, čo je charakteristický znak pre pomaly rastúce nádory. Súčasne sa drobné ložisko zobrazilo vpravo v panve dorzálné (obrázok 1). Nález sme hodnotili, ako „prstencovitý“ feochromocytóm ľavej nadobličky s nekrotickým výpadom uprostred a suspektnou metastázou v panve vpravo. V apríli 2006 bola po adekvátnej príprave na klinike anesteziológie a intenzívnej medicíny vykonaná ľavostranná adrenalektómia s perioperačným odberom materiálu na histologické vyšetrenie. Stav pacientky sa po operácii subjektívne výrazne zlepšil, ťažkosti ustúpili. V liečbe sme ponechali len kalciový blokátor, pri ktorom sme realizovali 24-hodinový monitoring TK, s nálezom priemerných hodnôt TK pohybujuúcich sa počas dňa, aj noci na úrovni hypertenzie 1. st.

Obrázek 1. ^{123}I -MIBG: a) anterior, b) posterior
1 – malígný adrenálny feochromocytóm
2 – kostná metastáza



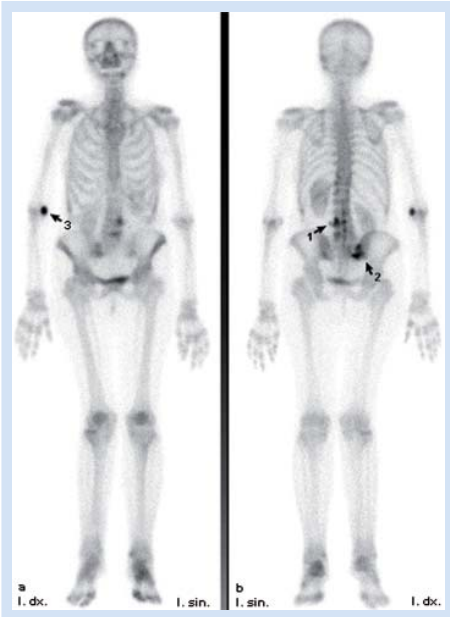
p. ESC/ESH. Opakovane vyšetřovaný odpad katecholaminov do moča bol vo fyziologickom rozmedzí. Výsledok histologického vyšetřenia nádoru sme obdržali cca 10 dní po operácii a potvrdilo sa ním, že sa jedná o adrenálny feochromocytóm. Bolo vyslovené podozrenie, že môže ísť o malígný feochromocytóm a vzhľadom k tejto skutočnosti by bolo, pri použití klasických, rigiróznych kritérií, jediným definitívnym ukazovateľom jeho malignity metastázovanie. Za účelom upresnenia lokalizácie a charakteru druhého menšieho ložiska zobrazujúceho sa pri ^{123}I -MIBG vyšetření doplnili CT vyšetřenie panvy. Zobrazila sa pri ňom hypodenzná patologická ložisková formácia nahrádzajúca kostnú štruktúru v oblasti massa lateralis ossis sacri vpravo, v blízkosti sakroiliakálneho (SI) zhybu, veľkosti cca 25x23x25 mm. Pre detailnejšie posúdenie rozsahu tohto ložiska sme doplnili celotelovú scintigrafiu skeletu (obrázok 2), vrátane tomografickej scintigrafie (SPECT) panvy, pri ktorej sa zobrazila patologicky zvýšená kostná prestavba v massa lateralis ossis sacri charakteru kostnej metastázy. Táto oblasť bola súčasne aj zvýšene prekrvená. Vzhľadom k prítomnosti tohto ložiska pri vyšetření s ^{123}I -MIBG, scintigrafií skeletu, CT a SPECT vyšetření panvy, sme vykonali fúziu SPECT obrazu s ^{123}I -MIBG a scintigrafiou skeletu. Pri ich koregistrácii bolo zrejmé, že ložisko hromadiace ^{123}I -MIBG zapadá do ložiska zvýšenej osteogenézy v pravom SI spojení, ale pri scintigrafií bolo rozsiahlejšie a nehomogénne. Vzhľadom k tejto diskrepancii a za účelom posúdenia gradingu metastázy sme v júli 2006 zrealizovali PET vyšetřenie s 18-FDG, ktorým sa zobrazili viacpočetné viabilné ložiská (vo zvýšenej miere metabolizujúce 18-FDG) v podbráničnej oblasti v panve, chrbtici, paraaortálne v LU, v pečeni a v lôžku pôvodného nádoru. Ložisko v oblasti SI spojenia sa

PET vyšetřením zobrazilo oveľa rozsiahlejšie a aktívnejšie, na základe čoho sa dá predpokladať, že sa jedná o metastázy neuroendokrinného nádoru vyššieho gradingu (obrázok 3). Z laboratórných vyšetření sme doplnili vyšetřenie chromogranínu A v sére, hladina ktorého bola 7-násobne zvýšená oproti hornej hranici normy. Chromogranín A, 49 kilodaltonový proteín prítomný v sekrečných granulách mnohých endokrinných a neuroendokrinných buniek, slúži ako tkanivový a sérový marker pre chromogranín-produkujúce tumory, medzi ktoré radíme aj feochromocytóm (3, 15).

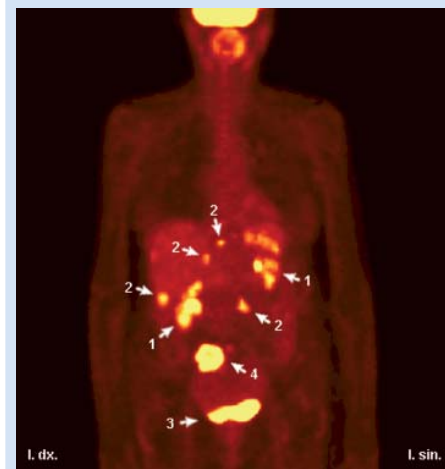
Terapia

V auguste 2006 sme za účelom ďalšej liečby pacientku odoslali do Onkologického ústavu svätej Alžbety v Bratislave. Vstupné laboratórne parametre boli v norme, hladina NSE bola v porovnaní s hladinou vyšetřovanou pred operáciou nižšia, avšak nie fyziologická. Z dôvodu presného určenia rozsahu metastatického postihnutia bolo realizované CT vyšetřenie hrudníka, ktoré ukázalo prítomnosť metastatických ložísk aj v oblasti pľúc. Vzhľadom na to, že sa väčšina metastatických ložísk pri ^{123}I -MIBG vyšetření nezobrazila, sme metabolickú liečbu s ^{131}I -MIBG, ktorá je v súčasnosti považovaná za alternatívnu alebo doplnujúcu liečbu ku konvenčnej terapii (13), nepovažovali za indikovanú. Za najvhodnejšiu liečbu sme považovali chemoterapiu, ktorá bola u pacientky aplikovaná v kombinácii cyklofosamid, vinkristín a dakarbazín. Pre bolesti v pravej dolnej končatine absolvovala pacientka externú rádioterapiu v dávke 5x4 Gy na oblasť L5-S1 obojstranne, po ktorej bolesti ustú-

Obrázek 2. Celotelová scintigrafia skeletu a) anterior, b) posterior
1 – artróza, 2 – kostná metastáza, 3 – miesto aplikácie kontrastnej látky



Obrázek 3. PET s 18-FDG (anterior)
1 – ren, 2 – metastázy, 3 – vesica urinea, 4 – kostná metastáza



pili. Podávanú chemoterapiu pacientka tolerovala dobre, po prvých 4 cykloch bola subjektívne bez obtiaží, bolesti dolných končatín neudávala, hmotnosť mala stabilizovanú, hodnoty TK sa pohybovali na úrovni hypertenzie 1. stupňa. Avšak v septembri 2006, pri kontrolnom vyšetření odpadu katecholaminov do moča, sme zachytili ich zvýšenú hladinu v moči a rovnako aj kontrolné celotelové CT vyšetřenie realizované v októbri 2006 po 4. cykle chemoterapie ukázalo progresiu ochorenia, najvýraznejšie v pečeni. Následne bola u pacientky liečba zmenená, v súčasnosti je liečená 2. cyklom chemoterapie v kombinácii vepezid a cisplatina.

Diskusia

Jediným kritériom malignity feochromocytómu je prítomnosť regionálnych alebo vzdialených metastáz v nechromafinnom tkanive v organizme (4). Metastázy môžu byť prítomné už v čase stanovenia diagnózy feochromocytómu, ale môžu sa objaviť až po chirurgickom odstránení nádoru, najčastejšie do 5 rokov po adrenalectómii, sú však prípady, kedy sa metastázy objavili po 16 a viac rokoch (4). Pre ich spoľahlivú detekciu je základnou diagnostickou zobrazovacou metódou CT vyšetřenie (5, 8), v prípade feochromocytómu celotelové, vrátane malej panvy. Vyšetřením s dobrou senzitivitou pre detekciu chromafinného tkaniva je ^{123}I -MIBG (2, 10, 14) a kombináciou týchto 2 vyšetření, prípadne aj so scintigrafiou skeletu, získame obraz o prítomnosti metastáz feochromocytómu v organizme. Medzi najmodernejšie metódy s vysokou senzitivitou pre ložiská chromafinného tkaniva patrí PET s nešpecifickým ligandom 18-FDG, ktorá môže byť prínosná pri detekcii metastáz feochromocytómu (7), najmä u pacientov s jeho agresívnou formou (11). Pre stanovenie diagnózy, monitorovanie liečby, prognózu a sledovanie pacienta po chirurgickom odstránení feochromocytómu z organizmu je dôležité sledo-

Tabulka 1. Prehľad zmien NSE, chromogranínu A a odpadu katecholamínov do moča v jednotlivých fázach priebehu ochorenia

Terapia	NSE (norma: do 12,5 ng/ml)	Noradrenalin v moči (norma: 23–105 µg/24 hod.)	Adrenalin v moči (norma: 4–20 µg/24 hod.)	Chromogranin A (norma: 19,4–98,1 ng/ml)
pred liečbou	48,4	2320	140	nevyšetrený
po chirurg. liečbe	28,5	71	5	726
po 4 cykloch CHT	18	460	28	nevyšetrený

vanie hladiny onkomarkerov a to NSE a chromogranínu A v sére (1). V našom prípade hladina NSE poklesla, avšak fyziologické rozpätie nedosiahla. Hladina chromogranínu A bola po adenalektómii 7-násobne zvýšená oproti norme. Chromogranin A je považovaný za najsenzitívnejší marker diseminácie neuroendokrinných nádorov v organizme (1), konkrétne senzitivita pre feochromocytóm je udávaná 83 % a špecificita 96 % (17). Pretrvávajúce zvýšených hladín týchto markerov po operácii je dôvodom na realizáciu zobrazovacích vyšetrení zameraných na zistenie prítomnosti metastáz. U našej pacientky boli v čase po adenalektómii, pred zahájením chemoterapie zvýšené hladiny NSE, chromogranínu A a pri realizácii celotelového CT vyšetrenia sme potvrdili prítomnosť metastatických ložísk v podbráničnej a rovnako aj v nadbráničnej oblasti.

Záver

Diagnostika lokalizácie metastáz feochromocytómu býva obtiažna, často je nevyhnutné použiť kombináciu viacerých zobrazovacích metód. Najprínosnejšími diagnostickými metódami sa zdajú byť celotelové CT, ¹²³I-MIBG a PET vyšetrenie s 18-FDG. V súčasnosti neexistuje účinná liečba

malígneho feochromocytómu, väčšinou sa jedná o paliatívnu liečbu, ktorá však v určitom percente prípadov vedie k parciálnej remisii a predĺženiu života pacienta.

MUDr. Barbora Desatová

II. interná klinika FNsP a LF UK

Mickiewiczova 13, Bratislava

e-mail: barboradesat@yahoo.com

Literatúra

1. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2000; 86 (5): 858–865.
2. Balažovjeh I. Feochromocytóm. In: Balažovjeh I. Arteriálna hypertenzia. Martin: Vydavateľstvo Osveta 1999: 340–361.
3. Deftos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 1991; 12 (2): 181–187.
4. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11 (3): 423–436.
5. Ilias I, Pacak K. Anatomical and functional imaging of metastatic pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1018: 495–504.
6. Lam MG, Lips CJ, Jager PL, et al. Repeated (131I)metaiodobenzylguanidine therapy in two patients with malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (10): 5888–5895.
7. Langoš J, Blažiček P. Nádory sympatiko-adrenálneho systému. In: Keere A, Langer P, Klimeš I, et al. Všeobecná a klinická endokrinológia. Bratislava: Academic Electronic Press s.r.o. 2004: 412–422.
8. Lenz T, Gossmann J, Schulte KL, et al. Diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Lab* 2002; 48 (1–2): 5–18.
9. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20 (11): 648–658.
10. Makaiová I, Balažovjeh I, Hasík E, et al. Gamagrafické zobrazenie feochromocytómu 131I-metaiodobenzylguanidínom. *Bratisl. Lek. Listy* 1989; 9: 631–636.
11. Mamede M, Carrasquillo JA, Chen CC, et al. Discordant localization of 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose in 6-(18F)-fluorodopamine- and (123I)-metaiodobenzylguanidine-negative metastatic pheochromocytoma sites. *Nucl Med Commun* 2006; 27 (1): 31–36.
12. Manger WM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: Diagnosis and management update. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6 (6): 477–484.
13. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131I)-meta-iodobenzylguanidine ((131I)-MIBG). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55 (1): 47–60.
14. Pederson LC, Lee JE. Pheochromocytoma. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4 (4): 329–337.
15. Syversen U, Heide LS, Waldum HL. Chromogranin A in blood – useful tumor marker. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997; 117 (26): 3810–3811.
16. Zarnegar R, Kebebew, Duh QY, et al. Malignant pheochromocytoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15 (3): 555–571.
17. <http://www.labor-limbach.de/index.php?id=229>.