

FEOCHROMOCYTOM

MUDr. Tomáš Zelinka

Centrum pro výzkum, diagnostiku a terapii arteriální hypertenze

III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Feochromocytomy jsou vzácné neuroendokrinní nádory s velmi proměnlivými klinickými projevy, pro něž jsou typické záchvatovité obtíže – bolesti hlavy, pocení, palpitace a hypertenze. Jejich správná diagnostika je velmi důležitá, neboť případné opominutí může mít tragické následky. Feochromocytomy jsou diagnostikovány pomocí průkazu nadbytku katecholaminů nebo jejich metabolitů a pomocí zobrazovacích metod včetně scintigrafie. K úspěšné operaci je pacienta nutné připravit pomocí alfablokátorů. Po úspěšném odstranění tumoru je nutné pravidelné sledování pro možnost recidivy. Feochromocytom se často vyskytuje v rámci některých genetických syndromů a někdy jako jejich první projev. Proto je nutné každému pacientovi nabídnout genetické vyšetření. Terapeutický problém pak tvoří maligní feochromocytomy, pro něž zatím nemáme k dispozici optimální terapii.

Klíčová slova: feochromocytom, hypertenze.

PHEOCHROMOCYTOMA

Pheochromocytomas are rare neuroendocrine tumours with very variable clinical presentations for which are typical paroxysmal complaints – headache, sweating, palpitations and hypertension. Its proper diagnosis is crucial because potential missing of the diagnosis could have fatal consequences for the patient. Diagnosis of pheochromocytoma is made by the finding of elevated levels of catecholamines or their metabolites which is then followed by imaging and functional studies. For successful tumour removal, medical pre-treatment by an alfa-receptor blocker is necessary. After the tumour removal, patients with pheochromocytoma should be followed because of the possible tumour recurrence. Pheochromocytomas often present as a part of genetic syndromes and sometimes as their first manifestation. Genetic counselling should be offered to each patient with apparently sporadic pheochromocytoma. Malignant pheochromocytomas represent a great therapeutic dilemma for which optimal therapy has not been available until now.

Key words: pheochromocytoma, hypertension.

Interní Med. 2007; 1: 30–38

Úvod

Feochromocytom je neuroendokrinní nádor, jenž pochází z chromafinních buněk dřeně nadledvin, které mají schopnost nejen produkovat, ale také metabolizovat katecholaminy. Paragangliomy jsou pak nádory, které pochází z chromafinních buněk buď ze sympatického nervového systému břicha, méně pak pánve a hrudníku, jež produkují katecholaminy, nebo z chromafinních buněk parasympatického nervového systému, které se nacházejí nejčastěji v oblasti krku a hlavy a jsou sekrečně němé. Poslední klasifikace tumorů Světové zdravotnické organizace již neuvádí termín extraadrenální feochromocytom, přesto se však ještě bude pro zjednodušení a jeho zažitost nadále používat.

Výskyt

Prevalence feochromocytomu je velmi nízká, jedná se asi o 0,1 až 0,5 % všech hyperteniků. Jestliže je však tato diagnóza přehlédnuta, pak to může mít pro pacienta neblahé následky (3). Nejčastěji se feochromocytom vyskytuje mezi 40–50. rokem života, ale může se objevit i u dětí a také i pacientů starších 70–80 let. Pro výskyt feochromocytomu donedávna platilo pravidlo 10 % – v 10 % jako extraadrenální (tedy jako paragangliom, dnes však asi spíše 15–20 %), v 10 % jako maligní (i v tomto případě bývá výskyt vyšší), v 10 % u dětí (u nich se vyskytuje častěji extraadrenálně) a v 10 % v rámci familiárního výskytu.

V dnešní době se však ukazuje, že se feochromocytom může vyskytovat mnohem častěji v rámci některých genetických syndromů – některé studie prokázaly až 24 % záchyt genetických mutací u pacientů se sporadickým feochromocytomem (6).

Genetika

Feochromocytom může být součástí těchto genetických syndromů: mnohočetné endokrinní neoplázie typ 2 (mutace RET-prototoonkogenu), jež je spojena prakticky vždy s medullárním karcinomem štítnice (ten je většinou jeho první manifestací); von Hippel-Lindauova syndromu (mutace VHL supresorového genu), jehož součástí jsou hemangiomy centrálního nervového systému a očního nervu, neoplázie ledvin, pankreatu (v tomto případě může být feochromocytom jeho první, a dokonce i jedinou manifestací); dále syndromu mnohočetné familiární paragangliomatózy, kdy se může jednat o mutaci B podjednotky mitochondriálního enzymu sukcinátdehydrogenázy (jedná se většinou o břišní extraadrenální feochromocytomy a tato mutace je velmi často spojená s maligním nádorem) a dále mutací D podjednotky uvedeného enzymu, jež pacienta predisponuje spíše k mnohočetným paragangliomům. Feochromocytomy jsou jediným projevem mutací sukcinátdehydrogenázy, a proto se jsou tyto mutace často prokazovány v rámci genetického vyšetření pacientů se sporadickým feochromocytomem.

Posledním syndromem je pak Recklinghausenova neurofibromatóza, která je charakterizovaná přítomností kožních neurofibromů, café-au-laté skvrn, Lischových uzlů duhovky a pih v oblasti axil a inguin. Feochromocytom bývá součástí tohoto syndromu maximálně do 5 %. S ohledem na velikost NF1-genu zatím není k dispozici jeho rutinní diagnostika, ale pro předchozí čtyři geny se již stává součástí běžné rutinní praxe (8).

Klinické projevy

S ohledem na velkou variabilitu klinických projevů je často nejsložitějším problémem v diagnostice feochromocytomu vůbec na něj pomyslet (4). Nadprodukce katecholaminů je často spojená s klasickou triádou záchvatovitých příznaků – bolestmi hlavy, pocením a palpitacemi, dále je pak pro feochromocytom typické i zblednutí (tabulka 1) (7). Tyto příznaky se ale nemusí vyskytovat vůbec, a tak jediným příznakem může být jen lehká hypertenze. I hypertenze se u feochromocytomu může vyskytovat v záchvatovité formě, a dokonce v kombinaci s ortostatickou hypotenzí, což dělá feochromocytom velmi unikátním.

K metabolickým projevům feochromocytomu patří především poruchy metabolismu glukózy, a to až ve formě diabetes mellitus vyžadující inzulin (je někdy velká škoda, když se u mladého hubeného hypertenika, u něhož se diagnostikuje diabetes, nemyslí i na feochromocytom). Typický je pak také

katecholaminy indukovaný úbytek hmotnosti (setkali jsme se ale i s pacienty s body mass indexem vyšším než 40 kg/m²).

Reakce organismu na nadbytek katecholaminů je však velmi individuální. Můžeme se tak setkat s úplně asymptomatickými pacienty a na druhé straně i se zcela atypickými prezentacemi feochromocytomu, jako je například syndrom střevní pseudoobstrukce, akutní infarkt myokardu (s normálním koronarogramem) nebo akutní srdeční selhání a epileptický záchvat (doposud bylo zmíněno více než 80 různých projevů feochromocytomu). Zvláštní kategorii tvoří pacienti s náhodně diagnostikovaným tumorem nadledviny (tzv. incidentalom nadledviny). U těchto nemocných bývá feochromocytom diagnostikován přibližně ve 4–5%, tedy relativně často. Vyloučení feochromocytomu by mělo být vždy součástí vyšetřovacího schématu náhodně zjištěných nádorů nadledviny, abychom předešli nemilým překvapením při jeho přehlédnutí (jedná se i o onkologické pacienty, u kterých je podezření na metastatický proces nadledviny v rámci primárního onkologického onemocnění). Až 25% všech feochromocytomů může být dnes diagnostikováno v rámci vyšetřování pacientů s incidentomem nadledviny (3).

Diagnostika

Biochemie

Pokud na feochromocytom pomyslíme, je nutné nejdříve stanovit biochemickou diagnózu. Předčasné provádění zobrazovacích vyšetření nadledvin může přinést další zbytečná diagnostická dilemata (klasickým příkladem z praxe je provedení CT vyšetření nadledvin u pacienta s těžší hypertenzí, u něhož pomýšlíme na sekundární původ hypertenze), neboť samotný nález tumoru nadledviny ještě zdaleka nemusí znamenat zdroj nadprodukce. Pro diagnostiku feochromocytomu je rozhodující průkaz nadprodukce katecholaminů nebo jejich metabolitů. Jaký test zvolíme, závisí především na konkrétní laboratoři, s níž spolupracujeme. Dnes se zdá, že největší budoucnost má před sebou stanovení plazmatických koncentrací metabolitů katecholaminů (metanefrinu a normetanefrinu) pro jejich relativně velmi dobrou senzitivitu při ještě dobré specifitě. Metabolity katecholaminů je možné stanovit i v moči ve frakcionované podobě. Frakcionované močové metanefriny mají přibližně stejnou senzitivitu jako plazmatické, ale nižší specifitu. Předností stanovení metanefrinů oproti mateřským katecholaminům je především to, že metabolismus katecholaminů v buňce feochromocytomu probíhá neustále pomocí enzymu katechol-O-metyltransferázy a že je tato metabolická cesta katecholaminů pro feochromocytom specifická. Pro odběry a stanovení metanefrinů a katecholaminů (v plasmě a v moči) je

nutné dodržet přesná pravidla, jež by nám měla poskytnout laboratoř, s níž spolupracujeme (jedná se nejen o medikaci, jež může stanovení ovlivnit, ale také o vlastní způsob odběru nebo sběru). Samotné výsledky vyšetření mohou být ovlivněny i přidruženými onemocněními pacienta (syndrom spánkové apnoe, arteriální hypertenze, srdeční selhání a další stavy spojené s aktivací sympatického nervového systému). S využitím zlepšených laboratorních metod bude pravděpodobně klesat potřeba dalších doplňujících testů, i když klonidinový supresní test bude ještě dlouho používán (tento test má své místo v případě hraničních zvýšení katecholaminů nebo metanefrinů). Někdy se můžeme setkat i se zvýšením dopaminu nebo jeho metabolitu methoxythyraminu. Současná nadprodukce dopaminu nebo methoxythyraminu může ukazovat na maligní potenciál tumoru a zcela vzácně může feochromocytom produkovat pouze dopamin nebo methoxythyramin. Největší diagnostický oříšek pak představují velmi málo diferenciované tumory, u nichž nemusíme prokázat zvýšení žádného sledovaného parametru. Stanovení chromograninu A nemá v diagnostice feochromocytomu velký význam pro svou malou specifitu (2, 3, 7).

Zobrazovací metody

Teprve poté, co je diagnóza feochromocytomu potvrzena biochemickými testy, je vhodné přistoupit k lokalizaci tumoru. S ohledem na to, že skoro v 98% můžeme počítat s tím, že se bude feochromocytom nacházet v dutině břišní nebo případně v oblasti malé pánve, je vhodné na prvním místě vyšetřit uvedené oblasti, v našich podmínkách pomocí výpočetní tomografie (CT) (obrázek 1). CT břicha se zaměřením na nadledviny má přibližně stejnou senzitivitu a specifitu, jako má magnetická rezonance, a je nejen u nás snadněji dostupné a levnější. Vyšetření pomocí magnetické rezonance (T2 – vážené sekvenční) bychom měli preferovat u dětí, těhotných a u nemocných s alergií na kontrastní látku. Sonografické vyšetření břicha připadá také v úvahu s ohledem na jeho dostupnost, ale je nutno brát zřetel nejen na jeho omezenou schopnost zobrazovat malé tumory, ale také na subjektivní faktor vyšetřujícího. V případě, že není feochromocytom zobrazen při vyšetření břicha a malé pánve, je nutné zaměřit pozornost na oblast hrudníku a krku, kdy je vyšetření pomocí magnetické rezonance výhodnější (2).

Jakmile se nám podaří lokalizovat zdroj nadprodukce katecholaminů, jsme ještě postaveni před otázkou, zda můžeme pacienta ihned indikovat k operačnímu řešení či zda se má podrobit ještě funkčnímu vyšetření. Toto vyšetření je na místě použít vždy, pokud nemáme jistotu, že se nejedná o maligní tumor nebo mnohočetný feochromocytom. Větší riziko případné malignity představuje velikost nádoru (> 5 cm)

Tabulka 1. Klinické příznaky a projevy typické pro pacienty s feochromocytomem (upraveno podle 7)

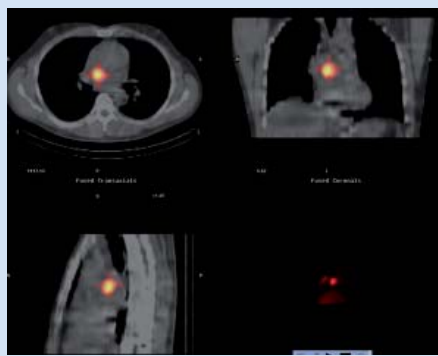
Příznaky	Procento
bolesti hlavy	70–90
palpitace ± tachykardie	50–70
pocení	60–70
anxieta	20
nervozita	35–40
bolest na hrudi/břicha	20–50
nauzea	26–43
únava	15–40
dyspnoe	11–19
závratě	3–11
intolerance horka	13–15
parestezie/bolesti	až 11
poruchy zraku	3–21
zácpa	10
průjem	6
Projevy	Procento
hypertenze	> 98
• trvalá	50–60
• paroxysmální	50
ortostatická hypotenze	12
bledost	30–60
návaly horka	18
horečka	až 66
hyperglykemie	42
zvracení	26–43
křeče	3–5

a jeho lokalizace (extraadrenální). Naopak menší tumory nadledvin s čistou nadprodukcí adrenalinu rizikové nejsou. Provedení funkčního vyšetření je vhodné i tehdy, kdy si nejsme jisti, že tumor nalezený při zobrazovacím vyšetření je opravdu feochromocytom (sami jsme se setkali u jednoho pacienta s kombinací afunkčního adenomu nadledviny a funkčních paragangliomů krku a hrudníku). Funkční vyšetření indikujeme i v těch případech, kdy se nám nedaří lokalizovat primární zdroj nadprodukce pomocí CT nebo magnetické rezonance. Z metod funkčního zobrazení je metodou volby vyšetření pomocí meta-

Obrázek 1. Objemný maligní feochromocytom pravé nadledviny (11x12,5 cm), v dalším průběhu s metastázami do jater a plic s rychlým klinickým průběhem (laskavostí Radiodiagnostické kliniky, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha 2).



Obrázek 2. Obraz dvou ložisek paragangliomu v mediastinu při vyšetření pomocí ¹²³I-MIBG, které se podařilo úspěšně odoperovat a dosáhnout normalizace močových katecholaminů (laskavostí prim. MUDr. H. Křížové, Ústav nukleární medicíny, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha 2).



jodobenzylguanidinu značeného ¹²³I (MIBG) (obrázek 2). Jeho senzitivita se udává do 95 % (pro oblast nadledvin) s velmi dobrou specifitou, senzitivita však klesá u maligních nádorů a u paragangliomů. U maligních feochromocytomů (tyto buňky mohou být méně diferencované) je pak někdy vhodné použít i vyšetření pomocí značeného octreotidu (analog somatostatinu) nebo [18F]-fluorodeoxyglukózy (pozitronová emisní tomografie) při negativním výsledku MIBG (3).

Léčba

Jediným definitivním způsobem léčby pacienta s feochromocytomem je operační odstranění tumoru. K zdárnému průběhu operace je nutná náležitá příprava. Je vhodné, aby nejméně 10 až 14 dní před operací byly podávány alfablokátory (u nás prazosin, doxazosin nebo terazosin) v postupně se zvyšující dávce dle individuální tolerance s cílem zabránit účinku cirkulujících katecholaminů vyplavovaných při manipulaci s tumorem během operace na katecholaminové receptory. Betablokátory je možné přidat až po nastoupení efektu alfablokátorů, především při současné tachykardii doprovázející terapii alfablokátory. Podávání samotných betablokátorů u pacientů s feochromocytomem může vyvolat akutní hypertenzní krizi, neboť může dojít k obsazení vazodilatačně působících β_2 -receptorů. Medikamentózní léčbu pak podáváme vždy u těch pacientů, u nichž se nám nedaří zdroj nadprodukce chirurgicky vyřešit. Pro operační řešení bychom měli zvolit to pracoviště,

kteří má s operací tohoto typu nádorů dostatečné zkušenosti. Důležitá je nejen zkušenost chirurga (dnes se provádí velká většina operací laparoskopicky), ale také anesteziologa. Ten je totiž vystaven během operace a bezprostředně po ní mnohým závažným situacím. I přes adekvátní medikamentózní přípravu je pacient ohrožen hypertenzními špičkami nebo arytmiemi při manipulaci s nádorem a naopak po úspěšném podvazu žil tumoru může dojít k výraznému poklesu krevního tlaku. Po operaci se pak může vyskytnout také hypoglykemie (5).

Po úspěšné operaci péče o pacienta s feochromocytomem nekončí. Je nutné provést kontrolní laboratorní testy, zda operace vedla k jejich normalizaci. Poté, co jsme prohlásili operaci za úspěšnou a pacienta za vyléčeného, je nutné ho nadále průběžně kontrolovat, neboť je ohrožen rizikem recidivy tumoru (více pacienti s hereditárním feochromocytomem), nebo případně i maligním zvratem (v tomto případě nejvíce nositelé mutací podjednotky B enzymu sukcinátdehydrogenázy). Sledování pacientů s feochromocytomem by mělo být dlouhodobé, neboť k recidivě může dojít i po dvaceti letech. Arteriální hypertenze může přetrvávat i po operaci, většinou však dosáhneme alespoň poklesu krevního tlaku a snížení počtu antihypertenziv. Pro přetrvávání arteriální hypertenze je především rozhodující délka trvání nadprodukce katecholaminů před stanovením diagnózy a také samozřejmě i koexistence esenciální hypertenze (3).

Maligní feochromocytom

Fechochromocytom se může také prezentovat jako maligní. Zatím jediným kritériem malignity je nález chromafinních buněk ve tkáních, kde se normálně nevyskytují, což nemusí být vždy jednoduché (sami máme zkušenost, že byly masy paragangliomu

v mediastinu považovány za uzlinový syndrom). Feochromocytomy metastazují typicky do lymfatických uzlin, kostí (až 70 %), jater a plic. I klinický průběh maligního feochromocytomu bývá různý. Někdy se můžeme setkat s pacienty, u nichž onemocnění progreduje velmi pomalu (mohou přežívat až 20 let a jedná se především o pacienty s izolovanými kostními metastázami), a na druhé straně také s takovými, u nichž onemocnění postupuje velmi rychle a během několika měsíců umírají (typicky pacienti s metastázami do parenchymatálních orgánů). Samotná léčba maligního feochromocytomu není moc úspěšná. Pokud má pacient pozitivní scintigrafii s MIBG, pak je na prvním místě terapeutické podání [¹³¹I]-MIBG. Pokud tomu tak není, pak zbývá k dispozici pouze chemoterapie, jejíž výsledky jsou zatím více než rozporuplné (1).

Závěrem je tedy možno shrnout, že v poslední době bylo dosaženo velkých pokroků v problematice feochromocytomu. Těmi jsou především nové poznatky v genetice, kdy feochromocytom může být první manifestací výše zmíněných genetických syndromů, a tento výsledek také může určovat prognózu pacienta, a dále zavedení nových chirurgických postupů (laparoskopická adrenalektomie). Nezměnilo se však to, že je stále velmi obtížné feochromocytom diagnostikovat a že přehlédnutí této diagnózy může mít pro pacienta i fatální následky.

Práce vznikla s podporou výzkumných záměrů Ministerstva školství: 0021620807, 0021620808 a 0021620817.

MUDr. Tomáš Zelinka

Centrum pro výzkum, diagnostiku a terapii arteriální hypertenze, III. interní klinika VFN a 1. LF UK, U nemocnice 1, Praha 2
e-mail: tzeli@lf1.cuni.cz

Literatura

- Ahlman H. Malignant pheochromocytoma: state of the field with future projections. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 449–464.
- Grossman A, et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma. Can we reach a consensus? *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073: 332–348.
- Lenders JWM et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–675.
- Manger WM. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries and diagnostic challenges. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073: 1–20.
- Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 10073: 405–416.
- Neumann HP, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Eng J Med* 2002; 1459–1466.
- Pacák K, et al. Nové postupy v diagnostice a léčbě feochromocytomu a pseudofeochromocytomu. In: Marek J. Endokrinní hypertenze. Galén 2004: 119–160.
- Zelinka T, et al. Feochromocytom a paragangliom – důvody pro genetické vyšetření. *DMEV* 2006: 21–23.