

Feochromocytóm – diagnostika a liečba

HENRIETA DÁVIDOVÁ¹, IVAN BALAZOVJECH²
Nitra¹, Bratislava², Slovenská republika

DÁVIDOVÁ H, BALAZOVJECH I. **Feochromocytóm – diagnostika a liečba.** *Cardiol* 2004;13(5):303–309

Feochromocytóm je neuroendokrinný, catecholamíny produkujúci tumor. Veľké množstvo klinických symptómov i výskyt nemých foriem vyžadujú širokú diferenciálnu diagnostiku a môžu byť príčinou sťaženého diagnostického procesu. Náš súhrnný článok sa zaoberá patológiou, patofyziológiou, klinickým obrazom tohto zriedkavého ochorenia. Predkladá súčasne možnosti diagnostiky, liečby a prognózy pacientov.

Kľúčové slová: feochromocytóm – diagnostika a liečba

DAVIDOVA H, BALAZOVJECH I. **Pheochromocytoma – diagnosis and treatment.** *Cardiol* 2004;13(5):303–309

Pheochromocytoma is a neuroendocrine, catecholamine producing tumor. The wide scale of clinical symptoms and occurrence of silent forms requires wide differential diagnostics and this can be a cause of a difficult diagnostic process. The pathology, pathophysiology, clinical picture of this rare disease is reported in this article. Current diagnostic possibilities of treatment and prognosis are presented.

Key words: Pheochromocytoma – Diagnosis and treatment

Nadoblička ako komplexný endokrinný orgán, zložený z dvoch fyziologicky a embryologicky rozličných častí, z kôry a drene, produkuje široké spektrum steroidných hormónov, neurotransmiterov, ktorých hlavnou funkciou je príprava organizmu na zvládnutie fyzickej a psychickej záťaže. Porucha v syntéze, sekrécii alebo v regulácii môže viesť k rozvoju dramatických objektívnych príznakov. Tumor, vznikajúci z chrómafínných buniek drene nadobličky, prípadne iných častí sympatikového nervového systému – feochromocytóm, je tak u menej ako 0,1 % hypertonikov príčinou širokého spektra klinických, metabolických a kardiovaskulárnych účinkov (1). Napriek vzácnemu výskytu ide o klinicky závažné ochorenie, ktoré však pri rýchlej diagnóze a intervencii je liečiteľné. Naopak, neliečenie môže vyvolať kardiovaskulárne komplikácie, cerebrálnu hemorágiu, infarkt myokardu a dokonca i náhlu smrť (2).

Výskyt a lokalizácia

Ročne sa vyskytne jedno nové ochorenie na 300 000 pacientov. Maximálny výskyt sa uvádza medzi 30. a 50. rokom života, menej často u pacientov po 60. roku. Častejšie býva diagnostikovaný u žien ako u mužov (3) a vyššia incidencia jeho výskytu sa pozorovala častejšie u pa-

cientov bielej pleti ako čiernej. Vyskytuje sa buď sporadicky, alebo ako súčasť genetických syndrómov (10 %), kde dominuje syndróm mnohonásobnej endokrinnéj neoplázie (MEN) typ 2, ochorenie von Hippel-Lindau a neurofibromatóza typ I (4). U dospelých je približne 80 % tumorov unilaterálnych, 10 % je bilaterálnych, 10 % je lokalizovaných extraadrenálne a 10 % tumorov býva malígnych. U detí je až štvrtina feochromocytómov lokalizovaných extraadrenálne a štvrtina bilaterálne. Extraadrenálny feochromocytóm sa väčšinou nachádza pozdĺž aorty, mezenterických a celiakálnych ganglií, opisované sú i nálezy v hrudníku, na krku najmä v oblasti sympatikových ganglií alebo vetiev deviateho a desiateho hlavového nervu (5).

Patologická anatómia

Feochromocytóm je adenóm drene nadobličky, prípadne iných zložiek sympatikového nervového systému, kedy hovoríme o paraganglióme. Veľkosťou môže mať niekoľko centimetrov, ale opisujú sa i nádory s veľkosťou futbalovej lopty. 70 % tumorov váži menej ako 70 g, avšak niektoré údaje z literatúry opisujú nádory aj s hmotnosťou 3 600 g (6). Býva opuzdrený, s mäkkou pružnou konzistenciou, tmavočervenej až hnedej farby. Vyskytuje sa silno vaskularizovaný, preto pri operáciách značne krváca. Často tvorí hemoragické cysty, vo väčších tumoroch sa často vyskytujú nekrózy. Mikroskopicky sa feochromocytóm skladá z veľkých polygonálnych buniek, usporiadaných do pásov a z väzivového septa, v ktorých sa na-

Z¹ I. internej kliniky FN v Nitre a ² II. internej kliniky FN v Bratislave

Do redakcie došlo dňa 1. marca 2004; prijaté dňa 27. apríla 2004

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Henrieta Dávidová, Strmá 29, 949 01 Nitra, e-mail: henrietadavidova@pobox.sk

chádzajú fenestrovane kapiláry (7). Bunky adenómu majú väčšie rozmery ako bunky normálnej drene nadobličky. Obyčajne sú pleiomorfne s výraznou anizocytózou a poikilocytózou. Niektoré obsahujú i viac jadier s rozličnou veľkosťou. V jeho bunkách sa tvorí veľké množstvo katecholamínov, ktoré sa buď kontinuálne, alebo intermitentne uvoľňujú do cirkulácie, podmieňujú závažné hemodynamické príznaky a môžu byť príčinou náhlych kardiovaskulárnych komplikácií.

Klinický obraz

Feochromocytóm sa prejavuje veľkým množstvom klinických symptómov – od asymptomatických foriem až po formy s rôznorodým klinickým obrazom. Príznaky sa podľa uvoľňovania katecholamínov do cirkulácie môžu vyskytovať buď paroxyzmálne, alebo trvalo (8). Ich incidencia sa pohybuje od ojedinelých – jedenkrát za niekoľko mesiacov, až po dvadsaťpäťkrát denne (9). Potencujú ich rozličné faktory: tlak, zmena polohy, zvýšená fyzická a psychická námaha, mikcia, obštipácia, anestézia i hypoxia. Z liekov môžu záchvat vyprovokovať histamín, glukagón, adrenokortikotropný hormón (ACTH), tyreolibérín (TRH), metoklopramid, morfín, naloxon i tricyklické antidepresíva. Záchvat začína prudkou bolesťou hlavy, pridruží sa silné potenie, palpitácie, strach zo smrti, dyspnoe, flush syndrom s akrocyanózou. Krvný tlak enormne stúpa na vysoké hodnoty. K najčastejším subjektívnym ťažkostiam patria bolesti hlavy lokalizované najmä okcipitálne a frontálne. V prípade, ak vzniknú pri močení, treba myslieť na feochromocytóm v oblasti močového mechúra. Poteenie býva veľmi intenzívne a palpitácie sú prejavom hyperkinetickej činnosti srdca alebo tachykardie. K ostatným príznakom patrí nervozita, anxiozita, tras, nauzea, zvracanie, slabosť, neznášanlivosť tepla, poruchy zraku, závrate, parestézie a bolesti brucha, ktoré môžu imitovať náhlu brušnú príhodu bez defans musculaire. Bolesti brucha sú často lokalizované v ľavom hypochondriu, môžu byť podmienené hepatálnou stázou a niekedy imitujú i žľznú koliku (10). V ojedinelých prípadoch sú podmienené ischemickou enterokolitídou s intestinálnou nekrozou zapríčinenou vazokonstrikciou mezenterickej artérie.

Objektívne znaky

Hlavným objektívnym znakom je artériová hypertenzia, ktorá môže byť buď trvalá, alebo sa vyskytuje v paroxyzmálnej forme (11). Nie je prekvapením ani rýchlo sa vyvíjajúca ťažká diastolická hypertenzia s tendenciou k

Tabuľka 1 EKG abnormality, ktoré sa vyskytujú u pacientov s feochromocytómom (upravené podľa 15)

Table 1 ECG abnormalities in patients with pheochromocytoma (modified according to 15)

Sínusová, nodálna alebo predsieňová tachykardia (<i>Sinus, nodal or atrial tachycardia</i>)
Predsieňové extrasystoly (<i>Atrial extrasystoles</i>)
Predsieňový flutter alebo fibrilácia (<i>Atrial flutter or fibrillation</i>)
Bradykardia s alebo bez AV disociácie (<i>Bradycardia with or without AV dissociation</i>)
Abnormality P vln (<i>P waves abnormalities</i>)
Depresie, prípadne elevácie ST segmentu s negatívnou vlnou T (<i>Depressions or elevations of segment ST with negative T wave</i>)
Predĺžený interval PQ (<i>Prolonged interval PQ</i>)
Sick sinus syndróm (<i>Sick sinus syndrome</i>)

malignemu zvratu, ktorá zle reaguje na antihypertenznú liečbu. Väčšinou sa vyskytuje záznam o výraznom zvýšení krvného tlaku, tak systolického, ako i diastolického. V závislosti od sekrécie katecholamínov sa zistil častejší výskyt perzistentnej hypertenzie u pacientov s niekoľkonásobne zvýšenou sekréciou noradrenalínu, kým pacienti s výraznejšou sekréciou adrenalínu mali skôr tendenciu k paroxyzmálnym vzostupom krvného tlaku (12). Asi v 10 % prípadov sa vyskytuje normotenzia. Často sa vyskytujúcim príznakom patrí i ortostatická hypotenzia. Býva dôsledkom zmenšenia objemu plazmy a poškodených sympatických reflexov (13).

V našom súbore 34 pacientov sa 88 % sťažovalo na cefaleu a palpitácie, 74 % udávalo potenie, 44 % retrosternálne bolesti a 24 % vertigo pri zvýšení krvného tlaku (TK). Pletoru tváre i výrazné zblednutie pozorovalo 38 % pacientov. Kontinuálnu hypertenziu malo 68 % pacientov, trvalú hypertenziu s paroxyzmálnymi zvýšeniami TK sme zaznamenali u 62 % pacientov. Len paroxyzmálna hypertenzia sa pozorovala u 18 % a artériovú hypertenziu sme nezaznamenali u 12 % pacientov, hypertrofia ľavej komory sa vyskytovala u 35 % (14).

Z porúch rytmu sa uvádza predovšetkým tachykardia a reflexná bradykardia. Iné zmeny, ktoré možno pozorovať na elektrokardiografickom zázname, uvádza **tabuľka 1** (15). Zvýšená hladina katecholamínov spôsobuje zvýšenú komzumpciu O₂, vyvoláva koronárny spazmus, čo vysvetľuje klinické symptómy angíny pectoris i možný vznik infarktu myokardu aj u pacientov bez aterosklerotického postihnutia koronárnych ciev. Pri paroxyzmálnom zvýšení krvného tlaku možno najmä na tvári pacienta pozorovať začervenanie alebo výrazné zblednutie. Opisuje sa asi u 18 – 23 % pacientov (16). Dôsledkom artériovej hypertenzie sú i zmeny na očnom pozadí (edém papily očného nervu, hemorágie, exudáty, aterosklerotické zmeny na cievach, fokálne spazmy), ktoré dosahujú rozličnú závažnosť a častejšie sa vyskytujú u pacientov s perzistujúcou formou artériovej hypertenzie (17). V prípade, ak feochromocytóm produkuje i iné hormóny (napríklad

kalcitonín, parathormón, vazoaktívny intestinálny peptid, kortizol, somatostatín), klinický obraz môže spestriť ďalšie množstvo symptómov, ktoré zahŕňajú hypokalcémiu, hyperkalcémiu, hnačky, ale i diabetes mellitus (18 – 21). Zvýšená hladina katecholamínov môže byť príčinou hyperglykémie, čo spolu s inhibíciou sekrécie inzulínu katecholamínmi sa spolupodieľa na vzniku sekundárneho diabetu. Niektorí pacienti prichádzajú s klinickou symptomatológiou náhlejšej brušnej príhody pre črevnú ischémiu alebo hemoragickú nekrózu čreva.

Vzhľadom na pestrú klinickú manifestáciu tohto ochorenia a niekedy sa vyskytujúci i atypický klinický obraz sa lekárom ponúka i široká diferenciálna diagnostika (22, 23). Predovšetkým treba vylúčiť pacientov s *esenciálnou hypertenziou*, kde diferenciálnu diagnostiku je nevyhnutné realizovať u symptomatických pacientov, pacientov s hypertenziou ťažkého stupňa, pacientov rezistentných na viackombinačnú liečbu a mladých pacientov.

Prehľad diferenciálnej diagnostiky

- *Anxieta, psychoneurózy* – u pacientov trpiacich strachom, prípadne panickou reakciou, sa pri klinickom vyšetrení až v 60 % prípadov zistí zvýšenie krvného tlaku. Strach ako aktivátor sympatikového nervového systému vedie k vzniku sprievodných reakcií, ako potenie, tachykardia, tremor, palpitácie. Krvný tlak však nedosahuje také vysoké hodnoty a pacienti trpia poruchami osobnosti a emociálnou nestabilitou
- *Hypertyreóza* – klinické príznaky sa podobajú príznakom zvýšenej aktivácie sympatikového nervového systému, avšak pacienti s feochromocytómom majú referenčné hodnoty hormónov štítnej žľazy. Dôležitosť úvahy o feochromocytóme v diferenciálnej diagnostike spočíva v tom, že samotná terapia betablokátormi u klinicky prejavujúcej sa tyreotoxikóze pri skrytom feochromocytóme môže navodiť život ohrozujúcu hypertenznú krízu
- *Paroxysmálna tachykardia*
- *Ischemická choroba srdca* – pri ťažkej agíne pectoris, okrem typických subjektívnych príznakov sa situačne zvyšuje krvný tlak i pulzová frekvencia a v období záchvatu sa zvyšujú aj katecholamíny v krvi, ale nie v takom rozsahu ako pri feochromocytóme
- *Menopauza* – u žien okolo 50. roku života s nevyrovnanými hodnotami krvného tlaku môžu menopauzálné príznaky dobre imitovať feochromocytóm. Príznaky však rýchlo ustúpia po začatí hormonálnej substitučnej terapie
- *Migréna* – pacienti s migrenóznou bolesťou hlavy sú často utlmení, kým pacienti s feochromocytómom sú excitovaní a rozrušení
- *Hypertenzná encefalopatia*
- *Intrakraniálny proces* – periodické ventrikulárne obštrukcie intrakraniálnym tumoróznym procesom môžu byť príčinou hypertenzie a cefaley. Tieto epizódy potencujú napríklad zmeny polohy, Valsalvov manéver, podobne ako záchvaty pri feochromocytóme. Hoci vo väčšine prípadov sú hladiny katecholamínov v moči v rámci referenčných hodnôt, sú opisované i prípady pacientov s tumorom mozgu so zvýšenou sekréciou katecholamínov. V porovnaní s feochromocytómom však pri zvýšenom intrakraniálnom tlaku artériová hypertenzia dosahuje nižšie hodnoty a častejšie sa vyskytuje bradykardia a neurologické deficit
- *Karcinoid* – symptomatológia úzko súvisí s produkciou hormónov, ako sú serotonín, kalikreín, histamín, 5-hydroxytryptofán a prostaglandín. Hoci je tu istá podobnosť, zvyčajne pri feochromocytóme býva erytém krátkodobý a ataky hnačiek, steatorey, teleangiektázie sú pomerne zriedkavé. Diagnózu karcinoidu realizujeme stanovením hladiny kyseliny 5-hydroxyindolactovej v moči. V prípade koincidencie zvýšenej hladiny katecholamínov a 5-hydroxyindolactovej kyseliny je vysoko pravdepodobný feochromocytóm s nadmernou produkciou serotonínu
- *Hypoglykémia*
- *Mastocytóza* – v prípade kožnej formy je diagnostika pomerne jednoduchá. Pri systémovej mastocytóze sa vyskytujú epizódy začervenania, tachykardie, urtiky, iritácie, cefaley, dyspnoe, nauzey. Pri masívnom vyplavení histamínu sa môže vyskytnúť hypotenzia až šok. Diagnostika sa zakladá na dôkaze zvýšenej koncentrácie histamínu v moči, alebo zvýšenej hladine plazmatickej tryptázy
- *Akrodýnia*
- *Neuroblastóm* – je jedným z najčastejších malígnych ochorení detského veku. Najčastejšie sa vyskytuje na nadobličke, alebo na ktoromkoľvek mieste, kde sa nachádza sympatikový nervový systém. Často ide o funkčný tumor s nadprodukciou noradrenalínu a dopamínu. V symptomatológii dominuje cefalea, hypertenzia, tachykardia, iritabilita, polyúria. Ojedinelý nie je ani gastrointestinálny dyskomfort. Diagnostika je založená na zvýšenej exkrécii katecholamínov do moča.
- *Pseudofeochromocytóm* – ide o psychogénne podmienené zvýšenie krvného tlaku, ktoré je navodené zvýšením aktivity dopaminergných receptorov
- *Šok nejasnej etiológie* – Bergland v roku 1989 analyzou 539 pacientov s feochromocytómom zistil, že až u 2 % pacientov bol šok prvým príznakom ochorenia

- *Akútna intermitentná porfýria*
- *Guillain-Barré syndróm* – okrem charakteristickej polyneuropatie sa u pacientov môže vyskytnúť prechodné zvýšenie krvného tlaku s eleváciou kyseliny vanilmandlovej v moči
- *Fatálna familiárna insomnia* – ide o zriedkavé autozomálne dedičné ochorenie, ktoré charakterizuje progresívna insomnia a dysautómia (zahŕňa hyperhydrózu, tachykardiu, hypertermiu a hypertenziu, ataxiu, dysartriú a myoklonus). Príčinou ochorenia je selektívna atrofia talamových jadier mozgovej kôry a mozočka. Diagnostika sa potvrdzuje genetickým vyšetrením

Komplikácie feochromocytómu

Komplikácie feochromocytómu sú dôsledkom nekontrolovanej hypertenzie a opisujú sa predovšetkým pri paroxyzmálnych zvýšeníach krvného tlaku. Tieto komplikácie môžu byť príčinou akútneho infarktu myokardu, myokarditídy, pľúcneho edému, intracerebrálnej hemorágie, ale aj náhlejšej smrti (24 – 27). Zvýšená koncentrácia cirkulujúcich katecholamínov môže inhibovať žalúdočnú motilitu a tak spôsobiť ileus, megakólou alebo obstipáciu (28). V dôsledku mohutného vyplavenia katecholamínov sa môže vyvinúť aj ischemická enterokolitída, sprevádzaná hemorágiou do gastrointestinálneho traktu alebo až vznikom nekrózy čreva.

Diagnostika feochromocytómu

Aj pri tomto ochorení platí, že základným pilierom diagnostiky je anamnéza s nutnosťou využitia laboratórnej diagnostiky, ktorá sa zakladá na dôkaze zvýšenej hladiny katecholamínov v moči alebo v plazme (29). Väčšina feochromocytómov predominantne produkuje noradrenalín, niektoré adrenalin a noradrenalin a v ojedinelých prípadoch sa zaznamenáva len zvýšená produkcia adrenalínu. Pri malígnom feochromocytóme sa opisuje zvýšená hladina dopamínu, hoci u našich pacientov sme to nepotvrdili (30).

Katecholamíny v súčasnosti detekujeme jednak v moči, alebo v plazme. Pri analýze katecholamínov v moči je dôležitý exaktný odber materiálu. Pacientom sa odoberá 24-hodinová vzorka moču, ktorý sa zbiera do tmavej fľaše s pridaním 20 ml HCl. K analýze sa odporúča metodika vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie (HPLC). V súčasnosti sa uprednostňuje stanovenie voľného metanefrínu a normetanefrínu v plazme s takmer

100 % senzitivitou. V centrách, kde nie je táto metodika k dispozícii, sa odporúča analýza norepinefrínu a epinefrínu v moči (má asi 97 % senzitivitu a 100 % špecificitu). Analýza samotnej kyseliny vanilmandlovej pri 24-hodinovom zbere moču nie je hodnoverná a môže minúť diagnostiku ochorenia až v 35 % prípadoch (31). Pri negatívnom náleze katecholamínov v moči treba vyšetrenie opakovať. V prípade paroxyzmálnej formy hypertenzie, kedy môžu byť katecholamíny v medziobdobí normálne, treba analyzovať katecholamíny vo vzorkách moču odobratých počas záchvatu. Ak je aj toto vyšetrenie negatívne, vyšetrujeme adrenalin a noradrenalin v krvi pri paroxyzmálnom zvýšení krvného tlaku. V prípade, ak diagnóza nie je úplne istá, možno použiť farmakologické testy. Cieľom je oddiferencovať pacientov s feochromocytómom od pacientov so zvýšenou aktivitou sympatikového nervového systému. Z farmakologických testov sa používa klonidínový alebo glukagónový test. Provokačný test s glukagónom sa používa, ak je u pacienta vysoké podozrenie na feochromocytóm s nízkou sekréciou katecholamínov. Trojnásobné zvýšenie norepinefrínu v plazme po dvoch minútach po podaní 2 mg glukagónu intravenózne sponuje feochromocytóm. Zvýšenie krvného tlaku o 20/15 mmHg potvrdzuje diagnózu, avšak nie je nevyhnutné. U pacientov s ľahko elevovanou hladinou katecholamínov s artériovou hypertenziou používame inhibičný test s klonidínom. V prípade pacientov s esenciálnou hypertenziou sa po podaní 0,3 mg klonidínu/70 kg po troch hodinách zníži hladina norepinefrínu minimálne o 50 %, kým u pacientov s feochromocytómom k tomuto zvýšeniu nedochádza (32).

V laboratórnom obraze k nešpecifickým znakom patrí zvýšená hladina glukózy, cholesterolu a leukocytóza. Dôležitým markerom je i hypovolémia. Katecholamínmi indukovaná ischemia sa pri jednotlivých orgánových systémoch môže prejaviť jednak zvýšením plazmatickej hladiny pankreatických, pečenej a kardiálnych enzýmov a tiež zvýšením plazmatickej reninovej aktivity, čo je podmienené účinkom katecholamínov na beta-1-receptory v obličkách.

Lokalizácia

Základnou skriningovou diagnostickou metódou je sonografické vyšetrenie, ktoré má však pomerne nízku senzitivitu. Počítačovou tomografiou (CT) i nukleárnou magnetickou rezonanciou (MR) možno detekovať tumory väčšie ako 1 cm a sú základom morfolologickej diagnostiky. K ďalším pomocným vyšetrovacím metodikám patrí vyšetrenie metajódbenzylguanidínovou (MIBG) scintigra-

Tabuľka 2 Výstižnosť diagnostických techník pri lokalizácii a diagnostike feochromocytómu (upravené podľa 35)

Table 2 Truthfulness of diagnostic techniques in localisation and diagnosis of pheochromocytoma (modified according to 35)

Parameter	CT %	MR %	MIBG %
Senzitivita (Sensitivity)	98	100	78
Špecifická (Specificity)	70	67	100
PV (+)	69	83	100
PV (-)	98	100	87

PV – prediktívna hodnota (PV – Predictive value)

CT – počítačová tomografia (CT – Computer tomography)

MR – magnetická rezonancia (MR – Magnetic resonance)

MIBG – metajódbenzylguanidínová scintigrafia (MIBG – Metaiodbenzylguanidine scintigraphy)

fiou a do popredia sa dostáva 6-18F fluorodopamín pozitronová emisná tomografia (PET) (33), ktoré umožňujú rozlíšiť adenóm hormonálne aktívny od hormonálne neaktívneho. Sú špecifickejšim vyšetrením na detekciu extraadrenálnych hyperfunkčných adenómov ako CT, používajú sa i na detekciu extraadrenálnych hyperfunkčných adenómov a metastáz malígneho feochromocytómu (34). Porovnanie uvedených metód je uvedené v **tabuľke 2** (35). K invazívnym vyšetrovacím metódam patrí artériografia, ktorá sa kvôli riziku vyvolania hypertenznej krízy robí už len výnimočne. Uplatní sa v prípade extraadrenálnej intraabdominálnej lokalizácii. Ak by zlyhalo CT, MR i artériografia, možno počas venózne katetrizácie odobrať krv z rôznych etáží v. cava, vo vzorke krvi stanoviť koncentráciu katecholamínov a v mieste najvyššej koncentrácie možno predpokladať adenóm a na túto oblasť potom selektívne sústrediť CT alebo angiografické vyšetrenie (36).

Patologicko-anatomická diagnostika

Diagnostika malignity tumoru z patologicko-anatomickej stránky je problematická. Jediným a absolútnym indikátorom malignity je prítomnosť metastatického procesu. Pri snahe rozpoznať patologicko-anatomicke znaky malígneho feochromocytómu sa analyzovali viaceré faktory vrátane veľkosti tumoru, ploidity buniek, biochemických markerov, expresie MIB-1. Zvýšená tendencia k malignitám sa zistila pri adenómoch s krátkou anamnézou a pri tumoroch s extraadrenálnou lokalizáciou (37). Pri analýze závislosti medzi veľkosťou tumoru a metastatickým potenciálom sa nezistila žiadna korelácia. Typické klinické príznaky a symptómy sa skôr vyskytovali pri benígnej forme ochorenia. V rozličných štúdiách z Mayo kliniky feochromocytómy, ktoré obsahovali diploidné DNA, sa chovali ako benígne, na rozdiel od nondiploid-

ných DNA, ktoré predstavovali zvýšené riziko vzniku metastáz (38). Iné štúdie nebadali štatisticky významnú signifikanciu vo výskyte di-, prípadne aneuploidie. Tak tiež sa zistila štatisticky signifikantná pozitívna korelácia medzi expresiou MIB-1 a cyklooxygenázy-2 a malígnym správaním feochromocytómu (39, 40).

Všeobecne však podozrenie na riziko recidívy alebo metastáz možno vysloviť, ak:

- hmotnosť nádoru presahuje 200 g
- sú prítomné splývajúce nekrózy
- nádor obsahuje vretenobunkové partie
- je prítomná mitotická aktivita presahujúca päť mitóz vo veľkom zornom poli mikroskopu (HPF-zväčšenie 400krát)
- chýbajú podporné s-100 proteín pozitívne bunky
- je prítomná infiltrácia do okolia (41)

Terapia

Definitívnym terapeutickým riešením ochorenia je chirurgické odstránenie hyperproduktívneho adenómu. Jestvuje viacero operačných postupov. Chirurg podľa veľkosti a lokalizácie tumoru si môže zvoliť jeden z týchto operačných prístupov:

- transabdominálny
- torakoabdominálny – tento prístup sa využíva najmä pri veľkých tumoroch
- posteriórny – pre malú operačnú ranu lokalizovanú na chrbte umožňuje rýchle hojenie a spôsobuje pacientovi menšiu bolesť, vhodný pri malých tumoroch
- retroperitoneálny
- laparoskopická adrenalektómia – v súčasnosti najpreferovanejšia metodika, avšak vyžaduje zapracovaný tím skúsených operatárov a tumor s malými rozmermi

Základom úspešnosti operácie je predoperačná príprava, úprava hypovolémie a stabilizácia krvného tlaku pacienta. Ešte pred niekoľkými rokmi sa zaznamenala vynikajúca odozva na fenoxibenzamín a fentolamín, ktorý sa však t. č. už nevyrába (42). Pacienti s feochromocytómom do realizácie epinefektómie na stabilizáciu krvného tlaku by pri liečbe mali mať predovšetkým antihypertenzívum s alfablokujúcim účinkom. Betablokátory aplikujeme až po začatí liečby s alfablokátormi v prípade významnej tachykardie. Ak je pacient tlakovo stabilizovaný, možno realizovať operačný výkon.

V priebehu operácie k najrizikovejším obdobiam patrí úvod do narkózy a manipulácia s tumorom. V prípade hypertenznej krízy sa odporúča liečba buď s nitroprusidom sodným, prípadne labetalolom. Pri tachykardii sú

vhodné betablokátory alebo látky, ktoré majú súčasne alfa- i betablokujúci účinok (43). V súčasnosti je operačná mortalita menšia ako 2 – 3 %. Pre pacienta aj v prípade úspešnej operácie pretrváva i v krátkom pooperačnom období zvýšené riziko paroxysmálnych zvýšení krvného tlaku. Pri hypovolémii a prudkom poklese katecholamínov sa rýchlo rozvíja hypotenzia, preto je v pooperačnom období nevyhnutný intenzívny monitoring a kontrola krvného tlaku. U pacientov je nevyhnutná adekvátna náhrada tekutín. V prípade pretrvávajúcej hypertenzie je vhodná terapia diuretikami, prípadne kalciovými blokátormi (44) a vyšetrenie katecholamínov.

Ak pacient operačné riešenie odmieta, alebo je chirurgická liečba kontraindikovaná pre vážne pridružené ochorenie, prichádza do úvahy konzervatívna liečba alfa- a betablokátormi.

Problematickou však naďalej zostáva liečba malígneho tumoru. Efekt liečby v súčasnosti nie je dostačujúci, ale spomaľuje progresiu ochorenia. Feochromocytóm sa všeobecne považuje za pomaly rastúci tumor. Zistiť, že ide o malígny útvar, možno niekedy až po niekoľkých rokoch (medián je 5,6 roka) (45). V prípade, ak nie je možné úplné chirurgické odstránenie malígneho feochromocytómu, indikujeme čiastočnú resekciu kvôli zníženiu množstva endokrinne aktívneho tkaniva. Ako prvú následne začíname liečbu 131-I MIBG, ktorá má čiastočný efekt, najmä pri opakovanej aplikácii (46). Rádioterapia je menej účinná a všeobecne sa používa ako paliatívny zákrok pri kostných metastázach. Liečba cytostatikami má zatiaľ len tentatívny charakter. Klinické skúsenosti s definitívnou terapiou sú limitované. Kombinovaná chemoterapia Cyclophosphamidom, Vincristinom a Dacarbazinom u 14 pacientov s malígnou formou zaznamenala u 57 % pacientov zmenšenie tumorózneho procesu a u 79 % pacientov bola prítomná redukcia hormonálnej aktivity (47, 48).

Prežívanie a prognóza pacientov

Prežívanie pacientov s benígnou formou feochromocytómu po operácii je podobné ako u kontrolnej skupiny s rovnakým vekom. Noshiro (49) vo svojej retrospektívnej analýze dlhodobej prognózy nezávisle od charakteru feochromocytómu opisuje 91 % prežívanie do päť rokov a 83 % prežívanie do desať rokov, recidíva je menej ako 10 % (49).

Po úspešnej adrenalectómii sa upraví hladina katecholamínov do dvoch týždňov a krvný tlak sa normalizuje u troch zo štyroch pacientov. Ireverzibilné zmeny na cieľach sú dôsledkom zotrávania zvýšeného krvného tlaku.

Záver

Feochromocytóm patrí k najväčším diagnostickým imitátorom v internej medicíne. Práve pestrá klinická symptomatológia vysvetľuje nespoznané diagnózy. Diagnostický proces môže byť sťažený v prípade asymptomatických foriem, ktoré sa vyskytujú u 10 – 17 % prípadov. Vzhľadom na náročnosť patologicko-anatomického určenia onkologického charakteru ochorenia a riziko recidívy tumoru, je nevyhnutná dlhodobá dispenzarizácia pacienta minimálne 10 rokov po operačnom odstránení feochromocytómu.

Literatúra

1. Klingler CH, Klingler J, Kirk J, et al. Pheochromocytoma. *Urology* 2001;57:1025–1032.
2. De Leeuw PW, Waltman FL, Birkenhager WH. Noncardiogenic pulmonary edema as the sole manifestation of pheochromocytoma. *Hypertension* 1986;8:810–812.
3. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma: review of a 50 year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981;56:354–360.
4. Christian AK, Vortmeyer OA, Steve CH, et al. Genetic aspect of pheochromocytoma. *Endocrine regulations* 2001;35:43–52.
5. Landsberg L, Young JB. Pheochromocytoma. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's 15th Principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill 2001:2105–2109.
6. Colcock BP and Hull JE. Pheochromocytoma as a massive abdominal tumor. *J Indiana State Med Assoc* 1955;48:955–957.
7. Yokohama M, Takayasu H. An electron microscopic study of the human adrenal medulla and pheochromocytoma. *Urol int* 1969;24:79–95.
8. Balažovjeh I. Klinický obraz ochorenia sympatiko-adrenálneho systému. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I, et al. *Praktická endokrinológia*. Bratislava: Slovak Academic Press 1993:318–329.
9. Strickler CW. Pheochromocytoma: Operative failure. *South Surgeon* 1942;11:193–199.
10. Hamrin B. Sustained hypotension and shock due to an adrenalin – secreting pheochromocytoma. *Lancet* 1962;2:123–124.
11. Keiser HR. Pheochromocytoma and other diseases of the sympathetic nervous system. In: Becker KL. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott 1995:763–354.
12. Ito Y, Fujimoto Y, Obara T. The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World J Surg* 1992;16:759–764.
13. French C, and Campagna FA. Pheochromocytoma with shock, marked leukocytosis and unusual electrocardiograms. Case report and review of the literature. *Ann Intern Med* 1961;55:127–134.

14. Balažovjeh I, Dávidová H, Breza J. Retrospective analysis of patients clinical manifestation before and after pheochromocytoma surgery. *Brat lek Listy* 2004;105:72–77.
15. Manger WM et Gifford R. *Clinical and experimental pheochromocytoma*. Cambridge: Blackwell Science 1996:570.
16. Stein PP and Black HR. A simplified diagnosis approach to pheochromocytoma: A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine* 1990;70:46–66.
17. Hohenhorst RW. The ocular changes associated with pheochromocytoma. *Am J Med Sci* 1948;216:226–233.
18. Beaser RS, Guay AT, Lee AK, et al. An adrenocorticotropic hormone-producing pheochromocytoma: Dianostic and immunohistochemical studies. *J Urol* 1986;135:10–13.
19. Fisher BM, Macphee GJ, Davis DL, et al. A case of watery diarrhea syndrome due to an adrenal pheochromocytoma secreting vasoactive intestinal peptide with coincidental autoimmune disease. *Acta endocrinol* 1987;114:340–344.
20. Heath H, Edis AJ. Pheochromocytoma associated with hypercalcemia and ectopic secretion of calcitonin. *Ann Intern Med* 1979;91:208–210.
21. Jessop DS, Cunnah D, Miller JGB, et al. A pheochromocytoma presenting with Cushing syndrome associated with increased concentrations of circulating corticotropin releasing factor. *J Endocrinol* 1987;113:133–138.
22. Manger WM et Gifford R. Differential diagnosis. In: Manger WM et Gifford R. *Clinical and experimental pheochromocytoma. Diagnosis of pheochromocytoma*. Cambridge: Blackwell Science 1996:152–204.
23. Balažovjeh I. Klinické situácie imitujúce feochromocytóm v diagnostickej praxi. *Vnitřní lékařství* 2004; 2:163–166.
24. Gupta KK. Pheochromocytoma and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:281–282.
25. Kohara K, Mikami H, Ogihara T, et all. Extraadrenal pheochromocytoma manifesting renovascular hypertension. *J Clin Hypertens* 1987;3:303–309.
26. Manger WM, Gifford R. Pheochromocytoma current diagnosis and management cleveland. *Clin J Med* 1993;60:365–378.
27. Munakata M, Aihara A, Imai Y, et al. Altered sympathetic and vagal modulations of the cardiovascular system in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertenens* 1999;12:572–580.
28. Hulst LA. Megacolon van ongewone oorsprong. *Ned Tijdschr Geneeskld* 1951;95:3368–3375.
29. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type II, and von Hippel disease. *N Engl Journal Medicine* 1993;329:1531–1538.
30. Balažovjeh I. 25-ročné skúsenosti s diagnostikou a liečbou feochromocytómu. *Vnitřní lékařství* 1995;41:513–517.
31. Mendelson G. *Adrenal medulla: diagnosis and pathology of endocrine diseases*. Philadelphia: J. B. Lippincott 1988:734.
32. Bravo EL. Pheochromocytoma. *Cardiology in rewiev* 2002;10:44–50.
33. Pacák K, Eisenhofer G, Carasquillo JA, et al. 6-18 F fluorodopamine positron emission tomographic (PET scanning for diagnosis localization). *Hypertension* 2001;38:6–8.
34. Balažovjeh, I. Feochromocytóm. In: Ďuriš, Hulín, Bernadič. *Princípy internej medicíny*. Bratislava: SAP 2001:2101–2107.
35. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney International* 1991;40:544–556.
36. Ondrejčka, Balažovjeh I. Predoperačná lokalizácia feochromocytómu pomocou určenia hladiny katecholamínov v plazme. *Brat Lek Listy* 1978;69:569–577.
37. Glodny B, Winde G, Herwig R, et al. Clinical difference between benign and malignant pheochromocytoma. *Endocr J* 2001;48:151–159.
38. Nativ O, Grant CS, Sheps, et al. The clinic significance of nuclear DNA ploidy pattern in 184 patients with pheochromocytoma. *Cancer* 1992;69:2683–2687.
39. Heather MB, Komorowski, Wilson, et al. Zhu predicting metastasis of pheochromocytomas using DNA flow cytometry and immunohistochemical markers of cell proliferation. *Cancer* 1999;86:1583–1589.
40. Salmenkivi K, Haglund AI, Ristimäki J. Increased expression of cyclooxygenase-2 in malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5615–5619.
41. Zvara, Pauer, Balažovjeh, et al. Problém asymptomatických a maligných feochromocytómov. *Lekársky obzor* 1996;45:209–211.
42. Mizaki M and Yokoho S. Anesthetic management of pheochromocytoma with potent long-acting alpha and betaadrenergic receptor blockers. *Med J Osaka Univ* 1980;30:65–69.
43. Russel WJ, Kaines AH, Hooper MJ, et al. Labetalol in the preoperative management of pheochromocytoma. *Anaesth Intensive Care* 1982;10:160–163.
44. Bravo EL, Gifford RW. Current concepts in pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. *N Engl J Med* 1984;5:1298–1303.
45. Primhak RA, Spicer RD, Variend S. Sudden death after minor abdominal trauma: an unusual presentation of pheochromocytoma. *Br Med J* 1986;292:95–96.
46. Shapiro B, Sisson JC, Wieland DM, et al. Radiopharmaceutical therapy of malignant pheochromocytoma with 131-I metaiodobenzylguanidine: results from ten years of experience. *J Nucl Biol Med* 1991;35:269–276.
47. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC. Malignant pheochromocytoma effective treatment with a combination of cyclophosphamid, vincristine and carbazine. *Ann Int Med* 1988;109:267–273.
48. Sisson JC, Shapiro B, Shulkin BL, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma with 131-I MIBG and chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1999;22:364–370.
49. Noshiro T, Shimuzu K, Watanabe T, et al. Changes in clinical features and long term prognosis in patient with pheochromocytoma. *Am J Hypert* 2000;13:35–43.