

# Feochromocytóm

MUDr. Viera Kosmálová, PhD.

II. interná klinika UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Feochromocytóm predstavuje pomerne zriedkavú klinickú jednotku v rámci ochorení na vysoký krvný tlak, avšak spomedzi sekundárnych foriem hypertenzie je častokrát definitívne riešiteľný. Preto správna a včasná diagnostika s následným operačným riešením znamená významný prínos pre pacienta a môže viesť k jeho úplnému uzdraveniu. Feochromocytóm je tumor produkujúci katecholamíny, vychádzajúci z chromafinného tkaniva drene nadobličiek (samotný feochromocytóm), prípadne z extraadrenálneho tkaniva (paraganglióm). Diagnostika tohto ochorenia je pomerne jednoduchá, ak sa na uvedené ochorenie myslí. Spočíva v detekovaní vysokej hladiny katecholamínov a ich metabolitov v plazme a/alebo v moči. V prípade vysokej pozitivity nasledujú zobrazovacie metódy (USG, CT, MRI, 123MIBG, PET, Octreoscan). Následné operačné riešenie – adrenalectómia – vyžaduje dôslednú predoperačnú, peroperačnú, ale aj postoperačnú starostlivosť.

**Kľúčové slová:** feochromocytóm, paraganglióm, katecholamíny, metanefrín, normetanefrín, diagnostika, liečba.

## Pheochromocytoma

Pheochromocytoma is relatively rare clinical unit of high blood pressure diseases, but as secondary form of hypertension is very often definitely curative. That's why soon and appropriate diagnosis of the disease is desirable. Pheochromocytoma is catecholamine secreting tumor, which generates from chromafine cells of adrenocortex, or from extraadrenal chromafine tissue (paraganglioma). Diagnosis is relatively not difficult, when thinking of the disease. Typical clinical features, catecholamine and their metabolites hyperproduction in urine and/or plasma is navigation to diagnosis. In case of 2-3 times greater production of these hormones, imaging methods like ultrasonography, CT scan, MR scan, 123 I-MIBG scan, PET, octreoscan are to provide. Adrenalectomy is the next step which exigent correct pre-, peri- and post-operative care.

**Key words:** pheochromocytoma, paraganglioma, catecholamins, metanephrin, normetanephrin, diagnosis, therapy.

Vask. med., 2013, 5(2): 70–73

## Zoznam použitých skratiek

USG – ultrasonografia  
 CT – počítačová tomografia  
 MRI – magnetická rezonancia  
 123I-MIBG scan – metajódobenzylguanidínový scan  
 PET – pozitronová tomografia  
 MEN – mnohopočetná endokrinná neoplázia  
 PTH – parathormón  
 HT kríza – hypertenzná kríza  
 OSA – obstructive sleep apnea syndróm

## Úvod

Nádor drene nadobličiek bol prvýkrát diagnostikovaný v roku 1886 Frankelom. V roku 1912 nemecký patológ Ludwig Pick po prvýkrát použil termín „pheochromocytoma“: *phaios* (gr.) – tmavý alebo temný, *chroma* (gr.) – farba (opis chromafinnej reakcie pozorovanej pri nádoroch drene nadobličiek). Až v roku 1922 bol zaznamenaný súvis nádorového tkaniva produkujúceho katecholamíny s paroxyzmálnou hypertenziou.

Feochromocytóm je katecholamíny produkujúci nádor vychádzajúci z feochromocytov, t. j. chromafinných buniek drene nadobličiek (cca 85 % prípadov) alebo paraganglií sympatiku (cca 15 % prípadov) – vtedy sa nazýva paraganglióm.

## Výskyt

Výskyt je relatívne vzácny, opisuje sa od 0,01 % do 0,1 % hypertonikov. Nevykazuje intersexuálne rozdiely, postihuje jedincov v produktívnom veku,

najčastejšie v 3. až 5. dekáde života. Väčšinou ide o samostatne sa vyskytujúci tumor, avšak opisuje sa až 20 % pravdepodobnosť geneticky podmienených – familiárnych syndrómov v rámci mnohopočetnej endokrinnéj neoplázie MEN 2A (Sippleov syndróm: medulárny karcinóm štítnej žľazy, feochromocytóm a hyperplázia prištítnych teliesok), alebo MEN 2B (medulárny karcinóm štítnej žľazy, feochromocytóm, ganglioneurómy, marfanoidný habitus). Familiárna asociácia s vysokou incidenciou feochromocytómu je často opisovaná pri VonHippel-Lindauovej chorobe, Von Recklinghausenovej chorobe, Sturge-Weberovom syndróme, a iných. V minulosti bol výskyt feochromocytómu známy ako „pravidlo 10“: 10 % extra-adrenálny (až 15 %), 10 % u detí, 10 % familiárny (až 20 %), 10 % bilaterálny alebo multiplicitný (najčastejšie, ak je familiárny), 10 % rekurentný (najčastejšie ak je extra-adrenálny), 10 % malígny, 10 % incidentalóm (1). Súčasný poznatky poukazujú na výskyt kauzálnych mutácií u takmer 30 – 40 % feochromocytómov, resp. paragangliómov. Familiárne formy sú často multifokálne alebo bilaterálne a objavujú sa v mladšom veku než sporadické prípady (2).

## Klinický obraz

V literatúre sa stretávame s rôznymi údajmi o výskyte **hypertenzie** ako súčasťou klinického obrazu feochromocytómu – najčastejšie však od 85 do 90 %. Tá môže byť buď trvalá alebo paroxyzmálna.

Asi 10 – 15 % pacientov je normotenzných a u nich sa najčastejšie feochromocytóm diagnostikuje náhodne, ako incidentalóm bez nadprodukcie hormónov kôry nadobličiek. Ojedinele sa feochromocytóm môže manifestovať *hypotenziou*, najčastejšie ortostatickou (paroxyzmálnou), pričom hlavným mechanizmom účinku je strata posturálneho reflexu pri prolongovanej katecholamínovej stimulácii alebo uvoľnením vazodilatačného neuropeptidu adrenomedulínu z tumorózneho tkaniva. Posturálna hypotenzia je v literatúre opisovaná tiež ako dôsledok zníženého objemu plazmy a poškodených sympatických reflexov (3).

**Bolesť hlavy** – vyskytuje sa asi v 80 %, spre-vádzajúce **potenie** (v cca 70 %), **búšenie srdca** (64 %), **zblednutie** (42 %), pričom uvedené príznaky sa vyskytujú záchvatovito, vo väčšine prípadov aj s paroxyzmálnym vzostupom krvného tlaku. Klasická triáda: cefalea, potenie a palpitácie je pre diagnózu feochromocytómu patognomická (tabuľka 1).

**Tabuľka 1:** Klasický klinický obraz feochromocytómu: 5 P (6 P)

Príznak	%
Pressure (hypertenzia)	90
Pain (bolesť hlavy)	80
Perspiration (potenie)	71
Palpitation (búšenie srdca)	64
Pallor (zblednutie)	42
Paroxysmus (záchvat) = šieste P	

**Tabuľka 2.** Diferenciálna diagnostika feochromocytómu (Pacák, 2006)

Neuroblastóm, ganglioneuróm
Pseudofeochromocytóm, t. j. hyperplázia drene nadobličiek
Hyperadrenergická esenciálna hypertenzia
Porucha baroreflexov
Tyreotoxikóza
Anxieta, panické stavy
Migréna
Náhle vynechanie klonidínu
Amfetamín, kokaín, alkohol
Potraviny obsahujúce tyramín
Hypoglykémia
Paroxysmálna tachykardia
Angina pectoris, infarkt myokardu

Typické **paroxysmy** pri feochromocytóme trvajú rôzne dlho: od niekoľkých minút do hodiny, vznikajú spontánne alebo po predchádzajúcej provokácii (lokálny tlak na oblasť nadobličiek, zmena polohy, psychický stres, fyzická námaha, úvod do anestézy, hypoxia, mikcia, užitie niektorých liekov – opiáty, samostatná betablokáda, histamín, glukagón, tricyklické antidepresíva), miznú spontánne. Ich výskyt varuje od niekoľkokrát denne až po sporadicky, 1 – 2-krát do roka.

Ďalšie symptómy (menej časté):

- **Gastrointestinálne poruchy:** bolesti brucha, ťažká obstipácia (megacolon), nausea, zvracanie – častokrát imitujú akútnu brušnú príhodu
- **Kardiálne poruchy:** bolesť na hrudníku, anxieta, angina/IM pri normálnom náleze na koronárnych artériách (katecholamínmi indukovaná zvýšená spotreba O<sub>2</sub> myokardom alebo koronárny spazmus); chronické srdcové zlyhávanie navodené hypertenziou so vznikom hypertrofickej kardiomyopatie s následným vývojom diastolickej dysfunkcie; katecholamínmi navodenej dilatanej kardiomyopatie smerujúcej k rozvoju systolickej dysfunkcie ľavej komory. Uvedené patologicko-anatomické zmeny majú za následok vývoj kardiálnej dysrytmie a porúch prevodu vzruchov v poškodenom myokarde
- **Metabolické poruchy:** hyperkalcémia spojená s MEN2 – hyperparatyreóza; PTH sekrecia feochromocytómom, ľahká glukózová

**Tabuľka 4.** Porovnanie senzitivity a špecificity zobrazovacích metodík (Bravo EL, 1991)

Metodika	Senzitivita %	Špecificita %
CT	98	70
MR	100	67
MIBG	78	100

**Tabuľka 3.** Senzitivita a špecificita stanovenia katecholamínov a ich metabolitov v moči a plazme

Metodika	SEN (%)	SPEC (%)
U <sub>katecholamíny</sub>	83 %	88 %
U <sub>metanefrín</sub>	76 %	94 %
U <sub>katechol + metanef</sub>	90 %	98 %
U <sub>VMA</sub>	63 %	94 %
Plazmat. katechol.	85 %	80 %
Plazmat. metanefrín	99 %	89 %

Vysvetlivky: U – stanovenie v moči, SEN – senzitivita, SPEC – špecificita

intolerancia, lipolýza, strata na hmotnosti, ketóza, zväčšená VLDL syntéza (TG), vyššia hodnota hematokritu ako výraz hypovolémie

- **Psychické poruchy:** anxieta, tremor, nepokoj, až delirantné stavy, veľakrát je pacient v počítačových štádiách diagnózy feochromocytómu v sledovaní psychiatra či neurológa

### Diferenciálna diagnóza

Diferenciálna diagnóza feochromocytómu zahŕňa celý rad stavov, pri ktorých dochádza k veľmi rôznorodým klinickým obrazom. Patria sem okrem klasických interných ochorení (esenciálna hypertenzia s kolísavými hodnotami TK, rezistentná esenciálna hypertenzia, akútny koronárny syndróm, karcinoid, hyperthyreóza, hypoglykémia...) aj ochorenia psychiatrické (anxieta, panické stavy), chirurgické (imitácia akútnej brušnej príhody). Často je veľkým problémom odlišiť esenciálnu hypertenziu v mladom veku, v období menopauzy, ako aj pri panických poruchách, nakoľko tieto môžu byť spojené aj s miernou nadprodukciou katecholamínov, ktoré však málokedy dosahujú dvojnásobok referenčných hodnôt (4, 5). Najčastejšie sa vyskytujúce ochorenia v diferenciálnej diagnostike feochromocytómu sú uvedené v tabuľke 2.

### Diagnostika

Na feochromocytóm myslíme v prítomnosti pozitívnej symptomatológie (ako je uvedené vyššie), paroxysmálnej hypertenzie, HT kríze, re-

fraktérnej hypertenzie nereagujúcej na 3 a viac antihypertenzív, pri náhodnom náleze na nadobličke pri zobrazovacích technikách (napr. incidentalóm).

Diagnostika feochromocytómu sa opiera o:

1. typický klinický obraz
2. zvýšenú produkciu (2 – 3-násobnú) katecholamínov a ich metabolitov – metanefrín a normetanefrín v sére, event. v moči za 24 hodín
3. morfológický substrát

Pri biochemických vyšetreniach sa operame predovšetkým o stanovenie katecholamínov (adrenalin = epinefrín a noradrenalin = norepinefrín) a ich inaktívnych metabolitov (metanefrín a normetanefrín) v krvi a v moči, ktoré v prípade positivity dosahujú minimálne 2 – 3-násobok referenčných hodnôt. Nie je ojedinelým nálezom ich 10- až 100-násobne zvýšená hodnota. V minulosti stanovované hladiny kyseliny vanilmandľovej v moči (dU-VMK) je málo citlivé a málo špecifické. Donedávna odporúčané a prísne dodržiavané diétno opatrenia pred vyšetrením katecholamínov nie sú pri súčasných biochemických metódach väčšinou potrebné. Je však nutné vysadiť (pokiaľ možno) všetku antihypertenzívnu liečbu, najmä betablokátory, dopegyt, inhibítory monoaminoxidázy a tricyklické antidepresíva, návykové látky (opioidy, amfetamíny, kokaín), etanol, sympatomimetiká. Uvedené liečivá sa odporúča vysadiť 2 týždne pred stanovením katecholamínov, nakoľko môžu byť príčinou ich falošnej positivity. V krajnom prípade možno ponechať diuretiká,

**Tabuľka 5.** Liečba feochromocytómu (Zuber et al, 2011)

Stupeň liečby	Cieľ	Liek voľby	Alternatívna th
Iniciálna liečba	Normalizácia TK a minimalizácia orgánových komplikácií	V poradí: Fenoxybenzamín p. o. B-blokátor p. o. Metyrozin p. o.	alfa-blokátor Ca-blokátor Labetalol p. o.
Perioperačne	Prevenia – ťažkej hyperkatecholaminémie – ťažkej hypertenzie – ťažkej hypotenzie	Nitropruside i. v. Betablokátor i. v. Náhrada tekutín – významná	Labetalol i. v. Nitroprusid i. v.
Inoperabilné stavy	Kontrola TK Liečba metastáz	Chemoterapia Rádioterapia Debulking	Experimentálna liečba

**Obrázok 1.** CT scan feochromocytómu

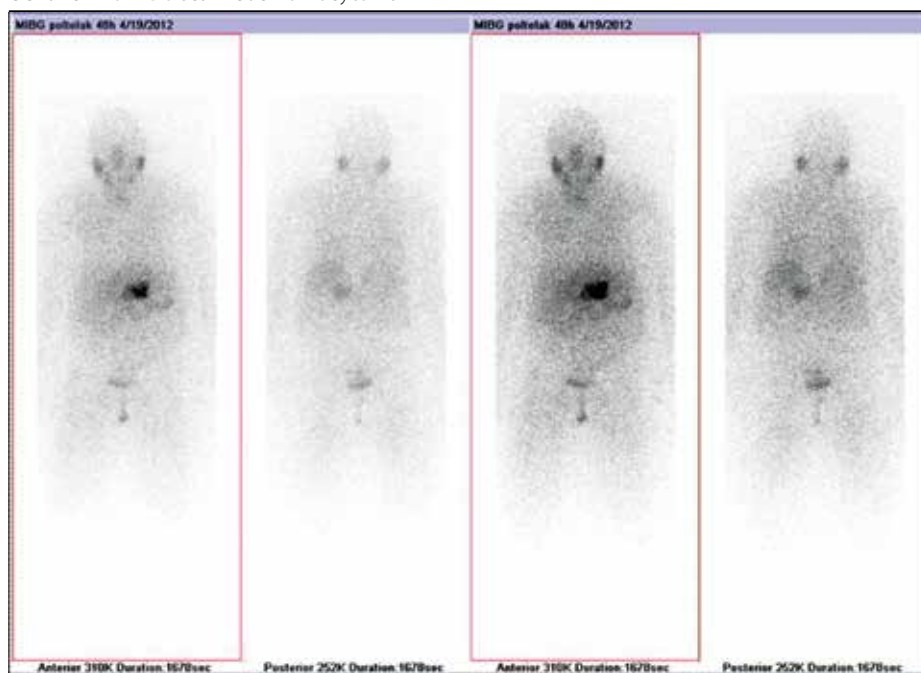
ACE inhibítory a inhibítory kalciového kanála (6). Falošná pozitivita katecholamínovej nadprodukcie bola pozorovaná napr. aj pri stresových situáciách (hypoglykémia, cievna mozgová príhoda, zvýšená fyzická záťaž, atď.) a OSA (obstructive sleep apnoe syndróm). Ak nemá pacient v čase zberu záchvat ani hypertenziu, normálny výsledok nevylučuje diagnózu feochromocytómu. V takých prípadoch je potrebné biochemické vyšetrenia (krv, moč) opakovať, najlepšie v čase záchvatu. Zber moču/24 hodín (tmavé flaše +20 ml 8 M HCl) sa dnes považuje už za obsolentný, avšak v niektorých prípadoch môže byť vhodným doplnením najmä v ambulantných podmienkach v období záchvatu.

**Odbor plazmatických katecholamínov** sa realizuje nalačno, v ľahu (bazálne podmienky), odporúča sa zavedenie i. v. prístupu minimálne 30 minút pred odberom. Vyšetrenie plazmatických katecholamínov je výhodné jednak z hľadiska ich senzitivity a špecificity (pozri tabuľku 3) a najmä u pacientov s chronickým ochorením obličiek pri ESRD (end-stage-renal-disease), nakoľko 24-hodinový zber moču u oligurického až anurického pacienta je nepresný.

**Plazmatické metanefríny (metabolyty)** nie sú posturáldependentné: odbery môžu byť robené nezávisle od polohy. Sekrécia feochromocytómom (ak je zvýšená) je kontinuálna, senzitivita 99 %, špecificita 89 %.

**Provokačné testy** sa dnes v diagnostike pre nie úplnú bezpečnosť využívajú len v obmedzenej miere:

- **Regitínový test** spočíva v intravenózne aplikácii 5 mg fentolamínu ( $\alpha$ -blokátor – Regitine 10 mg amp.). Nasleduje meranie tlaku každých 30 s počas 3 minút a potom ďalších 7 minút každú minútu. Pokles sTK o viac než 35 mmHg a dTK o viac než 25 mmHg je suspektný z katecholamínmi vyvolanej hypertenzie a vodidlom na ďalšie vyšetrenie.
- **Klonidínový supresný test** – princíp spočíva v dôkaze nedostatočnej supresie plazmatického (event. močového) norad-

**Obrázok 2.** MIBG scan feochromocytómu

renalínu perorálne podaným klonidínom (cave: hypotenzívny šok!).

- **Dynamické testy:** stimulačný (glukagónový: cave – hypertenzná kríza; histamínový) sú nebezpečné a dnes sa prakticky nepoužívajú.

### Morfologická diagnostika – lokalizácia feochromocytómu

Po biochemickom dôkaze nadprodukcie katecholamínov nasleduje ďalšia diagnostika s cieľom lokalizácie tumoru.

**Ultrasonografia brucha** je orientačná, najmenej zaťažujúca metodika na lokalizovanie tumoru v oblasti nadobličiek, avšak spomedzi ostatných zobrazovacích techník aj najmenej senzitivná.

**CT vyšetrenie oblasti nadobličiek** (obrázok 1) je v súčasnosti zlatým štandardom zobrazovacej metodiky, je relatívne lacné a ľahko dostupné. Na detekciu adrenálnych feochromocytómov má 93 – 100 % senzitivitu, dokáže lokalizovať tumory väčšie ako 1 cm, má však len asi 70 % špecificitu pri extra-adrenálnych lokalizáciách (7).

**MRI vyšetrenie** má vyššiu senzitivitu predovšetkým pre extraadrenálny tumor, avšak opisovaná je o niečo nižšia špecificita (tabuľka 4). Tumorózne tkanivo sa zobrazuje významným zosvetlením (prejasnením) tkaniva (8).

**MIBG Scan** (obrázok 2) – je celotelová scintigrafia pomocou značkovanej rádiojódu-<sup>123</sup>I alebo <sup>131</sup>I metaiodobenzylguanidínu. Princípom je špecifické vychytávanie rádiojódu tumorom secernujúcim katecholamíny. Ide o vysoko špe-

cifickú metodiku, ktorá sa využíva v prípade nedostatočnej zobrazovacej schopnosti CT alebo MR vyšetrenia, najmä pri extraadrenálnej lokalizácii tumoru (senzitivita 77 – 90 %, špecificita 95 – 100 %). Kompletné vyšetrenie trvá 3 dni: značkový rádiojódu sa podáva i. v. a následne sa realizujú scany v intervaloch 24 h, 48 h a 72 h. Pred vyšetrením je nutné blokovat aktivitu štítnej žľazy Lugolovým roztokom 3 x 15 kvapiek počas 9 dní (od 2. dňa pred až 7. deň po MIBG). Falošnú negativitu môžu vyvolať labetalol, rezperin, fenothiazíny, ktoré je potrebné vysadiť 4 – 6 týždňov pred vyšetrením.

**PET** <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukóza (FDG); 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopamine je vyšetrenie vysoko prínosné predovšetkým pri detekcii malígnych feochromocytómov.

### Liečba feochromocytómu

I keď definitívna liečba feochromocytómu je operačná, farmakologická liečba ostáva stále vitálne dôležitá v predoperačnej, perioperačnej ako aj postoperačnej starostlivosti, event. v prípadoch inoperabilného a/alebo malígneho feochromocytómu (tabuľka 5), podľa (9). Predoperačná liečba feochromocytómu je odporúčaná aj u normotenzných pacientov z dôvodu kontroly hypertenzie. V literatúre sa odporúča terapia phenoxybenzaminom, čo je nekompetitívny alfa 1 a alfa 2 blokátor redukujúci výkyvy krvného tlaku. Veľmi účinne predchádza vazokonstrikcii, a je preventabilný v perioperačnom vzniku hypertenznej krízy (10).

Alternatívnym liečebným postupom je nasadenie dlhoúčinkujúcich blokátorov Ca kanála.

Na rozdiel od phenoxybenzamínu nenevadia nebezpečnú hypotenziu. Kombinácia s prazosinom, doxazosinom alebo iným alfa 1 adrenergickým blokátorom býva dostačujúcim liečebným postupom do definitívneho riešenia – operácie. V rámci prípravy pred zákrokom je nutná minimálne dva týždne trvajúca konzervatívna liečba alfablokátormi, dostatočný obsah soli v diéte a doplnenie intravaskulárneho objemu.

Použitie betablokátorov (až v druhom slede) spoločne s alfablokádou býva užitočné v prevencii reflexnej tachykardie.

Výzvou dodnes ostávajú malígne (= metastázujúce) formy feochromocytómu, ktoré napriek chirurgickej liečbe nie sú dostatočne kurabilné. Následná chemoterapia a rádioterapia pomocou <sup>131</sup>I-MIBG (metaiodbenzylguanidín), prípadne analógmi somatostatínu taktiež nepriťahujú uspokojivé výsledky (11).

Prognóza pacientov po operácii feochromocytómu je rôzna: od úplného uzdravenia

po operačnom odstránení dobre ohraničeného katecholamíny produkujúceho adenómu nadobličky až po krátkodobé prežívanie pri metastatickom postihnutí životne dôležitých orgánov (pľúca, mozog, pečeň) pri malígnom, expanzívne sa správajúcom nádore.

Pri znovuobjavení záchvatov s pozitívou katecholamínov a/alebo ich metabolitov je nutné myslieť na recidívu ochorenia, prípadne jeho malígne zvrät.

### Literatúra

1. Balažovjeh I. Artériová hypertenzia. Vydavateľstvo Osveta, Martin, 1999: 384 s.
2. Musil Z, et al. Hereditárny feochromocytóm a paraganglióm. *Klin Onkol* 2012; 25(Suppl): S21–S26.
3. French C, Campagna FA. Pheochromocytoma with shock, marked leukocytosis and unusual electrocardiograms. Case report and review of the literature. *Ann Intern Med* 1961; 55: 127–134. In: Dávidová H, Balažovjeh I. Feochromocytóm – diagnostika a liečba. *Cardio* 2004; 13(5): 303–309.
4. Balažovjeh I. Folia Fac. Med. 1988; 28: 1–164. In: Kreze A, et al. Praktická endokrinológia, Slovak Academic Press, Bratislava 1993: 547 s.

5. Pacák K, Keiser H, Eisenhofer G. Pheochromocytoma. In: DeGroot LJ, Jameson LJ. Endocrinology. 5th Edition, W.B. Saunders, 2006: 2501–2534.

6. Pacak K, Eisenhofer G. An assessment of biochemical tests for the diagnosis of pheochromocytoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, Nov3: 744–5.

7. Lazúrová I. Feochromocytóm. *Interná med.* 2009; 9(5): 242–245.

8. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney International* 1991; 40: 544–556.

9. Zuber SM, et al. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristic and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 June; 40(2): 295–311.

10. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-Art and Future Prospects. *Endocr Rev.* 2003 August; 24(4): 539–553.

11. Eisenhofer G, et al. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res.* 2008 May; 40(5): 329–37.

---

**MUDr. Viera Kosmálová, PhD.**

*II. interná klinika UNB*

*Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava*

*kosmalova@sm.unb.sk*

---