

**ARTERIJSKA HIPERTENZIJA
– AKTUALNOSTI**
**THE LATEST ON ARTERIAL
HYPERTENSION**

Feokromocitom – dijagnostički i terapijski izazov koji traje

Pheochromocytoma – Ongoing Diagnostic and Therapeutic Challenges

Tomislav Rončević, Tajana Željković-Vrkić, Jelena Kos, Margareta Fištrek

Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak Feokromocitomi su rijetki neuroendokrini tumori kromafinih stanica. Smješteni su u nadbubrežnim žlijezdama i (ili) ganglijima simpatičkog sustava. Stvaraju katekolamine u pretjeranim količinama koji izazivaju porast krvnog tlaka te različite aritmije srca, često i s fatalnim ishodom. Važno ih je prepoznati na vrijeme, locirati i odstraniti operativnim putem. Dijagnoza nije lagana, a često je i pogrešna. Važno je prepoznati bolesnike s povećanim rizikom (kliničkim probirom) i onda kod njih biokemijskim pretragama dokazati hipersekreciju katekolamina ili njihovih metabolita. Nakon biokemijske potvrde slijedi lociranje tumora s pomoću morfoloških (MSCT, MR) i funkcionalnomorfoloških pretraga (scintigrafske pretrage, PET). Prije kirurškog zahvata nužna je specifična prijeoperacijska priprema te ekspertno vođenje anesteziološkog postupka.

Gljučne riječi: neuroendokrini tumori, feokromocitom, paroksizmalna hipertenzija, dijagnoza feokromocitoma, terapija feokromocitoma, blokatori alfa i beta-receptora, fenoksibenzamin

Summary Pheochromocytoma are rare neuroendocrinological tumors of chromaffin cells. They are located in adrenal glands and/or sympathetic ganglia. They produce excessive quantities of catecholamines that result in the increase of blood pressure and various arrhythmia, very often with fatal outcome. Their timely diagnosis, location and operation are of utmost importance. It is not easy to make a diagnosis, and very often it is wrong. The patients with increased risk should be identified (clinical screening), and the hypersecretion of catecholamines or their metabolites proven by biochemical tests. Following the biochemical confirmation, tumor should be located by morphological (MSCT, MR) and functional-morphological tests (scintigraphy, PET). Specific pre-operative preparations and expert anesthesiology procedure are required prior to surgery.

Key words: neuroendocrinological tumors, pheochromocytoma, paroxysmal hypertension, diagnosis of pheochromocytoma, treatment of pheochromocytoma, alpha blockers and beta blockers, phenoxybenzamine

Feokromocitomi su neuroendokrini tumori kromafinih stanica koje se nalaze u srži nadbubrežnih žlijezda i ganglijima simpatičkoga živčanog sustava (SŽS) i koji luče katekolamine. To su rijetki tumori. Drži se da je godišnja incidencija u općoj populaciji 1-8 na milijun stanovnika. To odgovara prevalenciji od 0,1 do 0,6% bolesnika s hipertenzijom. Nađu se i u 0,05% obduciranih kao slučajan nalaz, koji za života nije prepoznat (1). Imaju visoku smrtnost ako se ne prepoznaju, a lako se liječe kada se na vrijeme otkriju. Zato je rana dijagnoza izuzetno važna. Nažalost dijagnoza nije lagana, bolest se često previdi kao što se često postavi i pogrešna dijagnoza pa bolest nosi epitet "veliki imitator".

Biologija i genetika tumora

Razlikujemo nasljedni i stečeni (sporadični) oblik. Prvi se češće javlja u djece i mlađih osoba, rjeđi je, a potonji u odrasloj dobi i puno je češći. Tumori luče katekolamine (epinefrin, norepinefrin i dopamin), ali i druge hormone u pretjeranim količinama. U krvi i u urinu mogu se biokemijski dokazati katekolamini i njihovi metaboliti, a u urinu se određuje još i krajnji metabolični produkt – vanilmandelična kiselina (VMA). Nasljedni oblik javlja se udružen s familiarnim sindromima zbog mutacije pojedinih gena (1-3) (tablica 1).

Tablica 1. Feokromocitomi i nasljedni sindromi

MEN-2 Kromosom 10 Ret onco-gen	Hiperparatireoidizam Medularni Ca štitnjače Neuromi sluznice Ganglioneuromi crijeva Marfanoidni habitus
Sy von Hippel-Lindau Kromosom 3	Hemangioblastomi SŽS-a i retine Feokromocitom (15-25%, 50% bilat.) Ca bubrega Ciste bubrega i gušterače
Neurofibromatoza tip 1 Kromosom 17	Multipli neurofibromi kože i sluznica Kožne pjege Feokromocitom (1-5% solitarni, 10% maligni)
Mutacije sukcinil dehidrogenaze SDHB - kromosom 1 SDHD - kromosom 11	Familijarni paragangliomi Tm karotidnog tjelešca Feokromocitom (20-50% maligni) Ca bubrega

Legenda: SDH – sukcinil dehidrogenaza, MEN – multipla endokrina neoplazija. Modif. prema (1), (2), (3)

U ovih bolesnika povećana je učestalost feokromocitoma, nove pojave feokromocitoma, maligne alteracije, kao i pojave drugih malignoma. Feokromocitom može biti prva prezentacija sindroma ili se javlja tijekom života. U bolesnika sa sindromom MEN-2 nalazi se u 30 do 50% slučajeva i često je smješten u obje nadbubrežne žlijezde. Kad se nađe najprije u jednoj, a onda nakon više godina i u drugoj. Zato takve bolesnike treba pratiti cijeli život. Zbog istog razloga trebalo bi što više bolesnika genetički ispitati, čak i one koji se prezentiraju "tipično" (sporadični, solitarni...). Novija značajka bolesnika s mutacijom sukcinil dehidrogenaze jest visoka učestalost maligne alteracije čak i do 50% (2).

Klinička slika

Bolest može biti asimptomatska i otkriva se sasvim slučajno ili tek na obdukciji. Glavna značajka simptomatske bolesti jest šarolikost simptoma koji se javljaju i u drugim bolestima, pa feokromocitom zato zovemo i "veliki imitator". Simptomi se, tipično, javljaju u atakama (paroksizmima) različite učestalosti i trajanja, ali po posebnom obrascu za svakog bolesnika, a posljedica su pretjerane i autonomne sekrecije katekolamina (tablica 2).

Uz hipertenziju najčešći je trijas simptoma: glavobolja, palpitacije i pojačano znojenje. Važno je uočiti da se izolirana paroksizmalna hipertenzija javlja u svega 30% slučajeva te da nalazimo i do 15% normotenzivnih bolesnika uz visoku učestalost ataka hipotenzije. Zbog šarolikosti simptoma "široka" je i diferencijalna dijagnoza (tablica 3).

Tablica 2. Klinička slika feokromocitoma

Simptom, znak	Učestalost %
Glavobolja	60-90
Palpitacije	50-70
Pojačano znojenje	55-75
Fiksirana hipertenzija	50-60
Paroksizmalna hipertenzija	30
Normotenzija	5-15
Epizode hipotenzije	10-50
Hiperglikemija	40
Bljedilo	40
Mršavljenje	20-40
Atake panike	20-40

Modificirano prema (1), (2)

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza feokromocitoma

Endokrinološke bolesti	Ostale bolesti
<ul style="list-style-type: none"> Hipertireoza Hipoglikemija Menopauza 	<ul style="list-style-type: none"> Porfirija Panična ataka Eklampsija Karcinoid
Kardiovaskularne bolesti	Lijekovi
<ul style="list-style-type: none"> Zatajenje srca Aritmija Ishemijska bolest srca Renovaskularna hipertenzija 	<ul style="list-style-type: none"> Simpatomimetici Inhibitori MAO Kokain Sustezanje klonidina
Neurološke bolesti	
<ul style="list-style-type: none"> Migrena Moždani udar Epilepsija 	

Legenda: MAO - monoaminoooksidaza. Modificirano prema (1), (2)

Valja uočiti da su sve navedene bolesti na tablici puno češće od feokromocitoma, što dodatno otežava ispravnu dijagnozu. Arterijska hipertenzija je osobito česta bolest u populaciji, a feokromocitom vrlo rijetka. Zato ćemo samo kod nekih hipertoničara posumnjati na prisutnost feokromocitoma (klinički probir). Koje su to kliničke značajke i koje bolesti treba smatrati visoko rizičnom skupinom (tablica 4)?

I među njima ima razlike u pojavnosti feokromocitoma. Najčešći su feokromocitomi u bolesnika s nasljednim sindromima i bolesnika s incidentalomima. Velika većina feokromocitoma (95-98%) smještena je ispod ošita u nadbubrežnim žlijezdama i ganglijima SŽS-a. Tradicionalno je vrijedilo pravilo "10% atipičnih" – koje se sve više mijenja. Smatralo se naime da je 90% feokromocitoma "tipično", tj. da

Tablica 4. Bolesnici s visokim rizikom od feokromocitoma

• Napadaji (paroksizmi) simptoma
• Rezistentna hipertenzija
• Nasljedni simptomi u bolesnika ili rodbine
• Hipertoničari (prije 20. godine) i dijabetičari
• Napadaji tijekom operacije, uvoda u anesteziju
• Slučajan morfološki nalaz – incidentalom

su sporadični, smješteni u jednoj nadbubrežnoj žlijezdi, solitarni, benigni, da je to bolest odrasle dobi i da je 90% bolesnika hipertenzivno. Međutim duljim (doživotnim?) praćenjem sve više bolesnika nalazimo u skupini "atipičnih". Tako se nasljednih može naći u 30%, ekstraadrenalnih u 20%, malignih do 35%, a u djece i do 20%. U nekim serijama normotenzivnih je bilo i do 50% (2). Promjene tradicionalnog stava posljedica su poboljšanja dijagnostike (genetička analiza, češće morfološke analize zbog drugih razloga). I uz najrigorozniji klinički probir tumor se dokazuje rijetko (1 u 300 ispitanika) (2). Nakon kliničkog probira ili slučajnoga pozitivnog morfološkog nalaza pristupa se biokemijskom probiru koji bi trebao isključiti ili potvrditi kliničku sumnju. U novije vrijeme sve se više feokromocitoma nalazi u skupini bolesnika s incidentalomima – i do 10% (4). Takve bolesnike treba trajno pratiti i češće inzistirati na dokazivanju feokromocitoma.

Biokemijska dijagnoza

Nema pojedinačnog testa koji bi imao 100%-tnu osjetljivost (isključivanje dijagnoze - u slučaju negativnog nalaza - nema lažno negativnih) ili 100%-tnu specifičnost (potvrda dijagnoze - u slučaju pozitivnog nalaza - nema lažno pozitivnih). S druge strane, nema sigurne dijagnoze feokromocitoma bez biokemijske potvrde (incidentalomi!) (4). Biokemijska dijagnoza temelji se na hipersekreciji katekolamina i njihovih metabolita koji se onda mogu dokazati u krvi ili urinu u pretjeranoj količini (tablica 5).

Valja uočiti da određivanje metanefrina u plazmi ima najveću osjetljivost (bolest neće promaknuti), ali i ne tako dobru specifičnost (dosta lažno pozitivnih nalaza – tzv. siva zona). Nedavno je objavljena usporedna analiza svih biokemijskih testova na velikom broju bolesnika s dokazanim feokromocitomom i onima koji ga sigurno nemaju. U toj analizi kombinacijom osjetljivosti i specifičnosti dijagnostičkog testa ocijenjena je dijagnostička pouzdanost biokemijske analize i učinjena rang-lista pouzdanosti pojedinih testova (tablica 6) (5).

Unatoč svemu nema konsenzusa koji je test apsolutno najbolji (vjerojatno je najbolji onaj koji imamo). Kod pozitivnoga biokemijskog nalaza velik je problem odvojiti stvarno od lažno pozitivnih osobito ako je porast hormona umjeren. (Ako je porast 2,5 do 3 puta iznad gornje granice normale, smatra se stvarno, a ne lažno pozitivnim.) Zato prije određivanja treba izbjeći stanja ili lijekove koji podižu vrijednosti katekolamina. To su: teški fizički napor, neposred-

Tablica 5. Osjetljivost i specifičnost biokemijskih testova

	Osjetljivost		Specifičnost	
	nasljedni	sporadični	nasljedni	sporadični
Plazma				
Slobodni metanefrini	97	99	96	82
Katekolamini	69	92	89	72
Urin				
Frakc. metanefrini	96	97	82	45
Katekolamini	79	91	96	75
Ukupni metanefrini	60	88	97	89
Vanilmandelična kiselina	46	77	99	86

Modificirano prema (5)

Tablica 6. Rang-lista dijagnostičke pouzdanosti

1. Slobodni metanefrini – plazma
2. Frakcionirani metanefrini – urin
3. Katekolamini – urin
4. Katekolamini – plazma
5. Ukupni metanefrini – urin
6. VMA – urin

Legenda: VMA - vanilmandelična kiselina. Modificirano prema (5)

no nakon moždanog udara, srčanog infarkta, zatajenja srca. Treba izbjegavati i lijekove kao što su triciklički antidepressivi, antipsihotici (perazin), fenoksibenzamin, inhibitori monoamino oksidaze, simpatomimetike (amfetamin, eferdrin), antagonist kalcija (dihidropiridin) te paracetamol. Ako je i ponovljeni test umjeren pozitivan, možemo izvesti i supresijski – klonidinski test koji bi trebao razlučiti fiziološku od autonomne hiperkatekolaminemije. U dvojbennim slučajevima možemo kombinirati više testova iz tablice 6. te svakako odrediti metanefrine u plazmi (negativan nalaz isključuje feokromocitom). U pravilu bi tek nakon biokemijske potvrde trebalo pristupiti morfološkim pretragama u svrhu lokalizacije tumora. U kliničkoj praksi, međutim, nerijetko kršimo to pravilo.

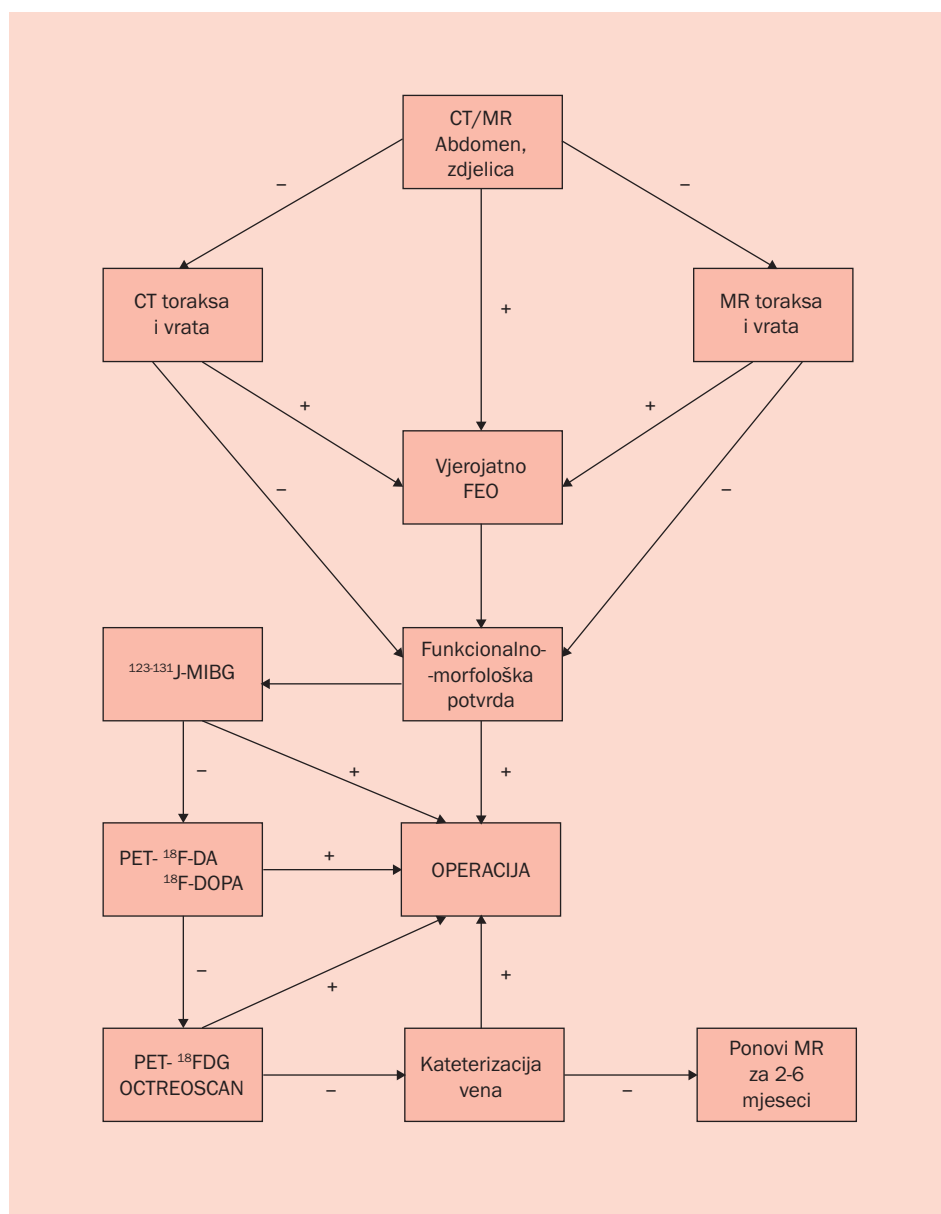
Morfološka dijagnoza – lokalizacija tumora

Nakon biokemijske dijagnoze slijede morfološke pretrage kojima se pokušava lokalizirati tumor. Na prvome mjestu je višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) ili magnetska rezonancija (MR) abdomena i zdjelice. Služimo se i ultrazvukom osobito ako je tumor lokaliziran na vratu ili

ako se radi o trudnicama ili djeci. MSCT i MR imaju podjednako visoku osjetljivost (više od 90%) i ne tako dobru specifičnost (50-90%) (6).

MR ima prednost pred MSCT-om kod ponavljanih pretraga (zračenje!), djece, trudnica već operiranih ili bolesnika koji su preosjetljivi na jodni kontrast. Nakon morfoloških pretraga preporučljivo je planirati i funkcionalno-morfološke pretrage radi dodatne potvrde dijagnoze jer većina tumora nadbubrežnih žlijezda nisu feokromocitomi (incidentalomi!) (4). Tu nam pomažu scintigrafske metode radiofarmacima koji se nakupljaju u stanicama kromafinog tkiva (srž nadbubrežne žlijezde, gangliji SŽS). Najčešće se rabi metaiodobenzilguanidin (MIBIG), obilježen jodom (131-J). U svijetu se rabi i 123-J-MIBIG. Značajka ove pretrage je visoka specifičnost (malo lažno pozitivnih nalaza) i ne tako

dobra osjetljivost (više lažno negativnih nalaza). Mnogi se slažu da scintigrafsku potvrdu ne treba raditi u slučajevima kad su tumori solitarni, sporadični i manji od 4 cm, a lokalizirani su u jednoj nadbubrežnoj žlijezdi (tzv. tipični slučajevi). Osim scintigrafskih pretraga sve se više koristimo pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) kao funkcionalno-morfološkom pretragom. Prednost bi joj trebala biti bolja rezolucija i niska radioaktivnost u odnosu na scintigrafske metode. Kod nas se rabi PET s nespecifičnim ligandom - deoksiglukozom. Najbolji se rezultati, međutim, postižu s pomoću specifičnih liganda: dihidroksifenilalanina (DOPA) ili dopamina (DA). (Kod nas još nisu u upotrebi.) Rabimo i obilježeni pentetretotid (somatostatinski analog) kao nespecifični ligand (Octreoscan). Vidi postupnik na slici 1. (6).



Slika 1. Postupnik kod potvrđene biokemijske dijagnoze Modificirano prema (4)

J-MIBIG: metaiodobenzilguanidin obilježen jodom

PET: pozitronska emisijska tomografija

DOPA: dihidroksifenilalanin

DA: dopamin

Ako su sve funkcionalno-morfološke pretrage negativne, preostaje još i mogućnost određivanja katekolamina ili metanefrina iz uzoraka dobivenih kateterizacijom suprarenalnih vena. Ako tumor ne lokaliziramo, preostaje daljnje praćenje bolesnika, preispitivanje dijagnoze i ponavljanje morfoloških pretraga nakon stanovitog vremena (ovisno o kliničkom stanju i stupnju kliničke sumnje). Treba voditi računa o kumuliranoj dozi zračenja pa u ovakvim slučajevima MR ima prednost pred MSCT-om.

Što možemo očekivati u budućnosti? Veću dostupnost biokemijskih testova (plazmatski metanefrini), što će unaprijediti biokemijsku dijagnozu, dostupnost novih morfološko-funkcionalnih pretraga (I23-J-MIBG, PET-DA, PET-DO-PA), veću dostupnost genskih analiza, otkrivanje novih markera malignosti, a možda i konsenzus o optimalnoj prijeoperacijskoj pripremi.

Liječenje

Liječenje je operativno (klasična ili, sve češća, laparoskop-ska adrenalektomija). Prijeoperacijska priprema je nužna i specifična. Svrha joj je spriječiti opasne učinke katekolamina: hipertenzivne krize, aritmije srca, ishemiju srca, plućni edem i moždani udar. Uz dobru pripremu kardiovaskularna smrtnost može se smanjiti i ispod 3% (ranije do 50%) (4). Nema većih prospektivnih studija koje bi ponudile optimalni postupak pa tako ni konsenzusa o tome (7). Pozitivna su iskustva u primjeni blokatora alfa i beta-receptora (tim redom) (8, 9), kao i dihidropiridinskih antagonista kalcija (10). Prva iskustva s blokatorima alfa-receptora datiraju iz 1967. (fenoksibenzamin) koji je i danas u mnogim centrima lijek prvog izbora. Fenoksibenzamin je trajni, ireverzibilni blokator alfa-receptora pa mu je i učinak produžen. Protivnici njegove primjene navode različite nuspojave među kojima dominira refleksna tahikardija i pogoršanje ishemije srca, jer povećava oslobađanje katekolamina iz SŽS-a. Druga mu je mana postoperativna hipotenzija osobito ako se prije operacije ne supstituira intravaskularni volumen (9). Zbog navedenih nuspojava daje se zajedno s blokatorom beta-receptora, a izostavlja se iz terapije 12 sati prije operacije. Nezamjenjiv je međutim u smanjenju učestalosti hipertenzivnih kriza. Uzima se pe-

roralno u 3 dnevne doze. Doza se postupno povisuje do u prosjeku 1 mg/kg tjelesne težine, ne bi trebalo više od 2 mg/kg. Neki bolesnici međutim zahtijevaju i do 200 mg na dan (11). Uz to treba primijeniti i kuhinjsku sol najprije peroralno, a kasnije i parenteralno kako bi se izbjegla postoperativna hipotenzija. Takvi bolesnici imaju i inače smanjen intravaskularni volumen zbog kronične vazokonstrukcije (katekolamini!). Nema konsenzusa o trajanju prijeoperacijske primjene lijeka. Mnogi drže da ne bi trebala trajati duže od 10 do 14 dana, osim u bolesnika s razvijenom katekolaminskom kardiomiopatijom. Od drugih blokatora alfa-receptora primjenjuju se doksazosin, prazosin i urapidil, s jednakim rezultatima. Tijekom operacije rabi se i fentolamin, kratkodjelujući blokator alfa-receptora te natrijev nitroprusid u slučaju skoka arterijskog tlaka.

Nakon primjene alfa-receptora slijede blokatori beta-receptora, osobito u bolesnika s aritmijom i tahikardijom. Ne smiju se davati prije blokatora alfa-receptora jer mogu precipitirati hipertenzivnu krizu. Najviše iskustva ima s propranololom i atenololom, a u novije se vrijeme rabe i selektivni blokatori beta 1-receptora (bisoprolol). Tijekom operacije primjenjuju se blokatori beta-receptora vrlo kratka djelovanja (esmolol i landilol). Od antagonista kalcija najviše iskustava ima s nifedipinom, a u novije vrijeme s nikardipinom (10). Primjenjuju se sami i u kombinaciji s blokatorima alfa i beta-receptora.

Kod normotenzivnih bolesnika gdje blokatori beta-receptora sami nisu dovoljni, a blokatori alfa-receptora se ne toleriraju zbog hipotenzije, mogu se dati blokatori sinteze katekolamina (metirozin). Iskustva o tome su skromna.

Bez obzira na izbor lijekova važno je postići kriterije dobre prijeoperacijske pripreme, a to su: sniziti tlak ispod 160/90 mmHg, postići ortostatsku hipotenziju, ali tako da krvni tlak ne bude niži od 85/45 mmHg, smanjiti broj ventrikularnih ekstrasistola na manje od 1 u 5 minuta i postići normalizaciju ST-T-promjena tjedan dana prije operacije. Tijekom samog kirurškog zahvata vrlo je važna dobra suradnja i uigranost anesteziologa i kirurga.

Nakon operativnog odstranjenja tumora najveća opasnost prijete od hipotenzije i (ili) hipoglikemije, što se rješava ponajprije nadoknadom volumena i glukoze, a rjeđe i primjenom katekolamina.

Literatura

1. LENDERS JWM, EISENHOFER G, MANNELLI M, PACAK K. Pheochromocytoma Lancet 2005; 366: 665-75.
2. YOUNG WF, JR, KAPLAN NM. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma 2006 Up To Date www.up-to-date.com
3. ALDERAZI Y, MICHAEL W YEH, BRUCE G ROBINSON i sur. Pheochromocytoma: Current concepts. The Medical Journal of Australia 2005; 183 (4): 201-4.
4. LIN DD, LONGHLIN KR. Diagnosis and management of surgical adrenal diseases. Urology, 2005; 66: 476-483
5. LENDERS JWM, PACAK K, WALTHER MM i sur. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma; which test is best? JAMA, 2002; 287(11): 1427-34.
6. ILIAS I, PACAK K. Current approaches and recommended algorithm for diagnostic localisation of pheochromocytoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89(2): 479-91.
7. NAWAR R, ARON D. Adrenal incidentalomas – a continuing management dilemma. Endocrine-Related Cancer, 2005;12: 585-98.
8. KINNEY MAO, NARR BJ, WARNER MA. Perioperative management of pheochromocytoma. J Cardiothorac Vasc Anest 2002; 16(3): 359-69.
9. ROIZEN MF, HUNT TK, BEAUPRE PN i sur. The effect of α -adrenergic blockade on cardiac performance and tissue oxygen delivery during excision of pheochromocytoma. Surgery, 1983; 94(6): 941-5.
10. LEBUFFE G, DOSSEH ED, TEK G i sur. The effect of calcium channel blockers and outcome following the surgical treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. Anaesthesia, 2005; 60(5): 439-44.
11. CHRISTIANSSON L. Anaesthesia for pheochromocytoma resection, u tisku.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Tomislav Rončević, dr. med.

Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Primljeno / Received

7. 7. 2008.

July 7, 2008

Prihvaćeno / Accepted

11. 7. 2008.

July 11, 2008