

SZKOLENIE PODYPLOMOWE/POSTGRADUATE EDUCATION

Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology
Tom/Volume 57; Numer/Number 1/2006
ISSN 0423-104X**Pheochromocytoma — chromaffin cell tumor****Konrad Szosland¹, Barbara Kopff², Andrzej Lewiński¹**¹Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz²Sports Medicine Department, Medical University of Lodz**Abstract**

Pheochromocytoma is a rare tumor derived from chromaffin cells, which produces catecholamins. The presence of this tumor is considered a cause of secondary hypertension, arrhythmias, sweating and also, but very rarely, mental disorders. Update diagnostic methods of pheochromocytoma are summarized in this article. Pheochromocytoma also coexists with endocrinological syndroms, e.g. multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2). Studies confirm genetic background of pheochromocytoma occurrence.

(Pol J Endocrinol 2006; 1 (57): 54–62)

Key words: pheochromocytoma, chromaffin cells, catecholamins, normetanephrine, metanephrine, metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy



Andrzej Lewiński, M.D., Ph.D.
Department of Endocrinology and Metabolic Diseases
Medical University of Lodz
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
tel.: (042) 271 17 15, fax: (042) 271 13 43
e-mail: alewin@csk.am.lodz.pl

Pheochromocytoma — guz chromochłonny**Konrad Szosland¹, Barbara Kopff², Andrzej Lewiński¹**¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego, Łódź²Zakład Medycyny Sportowej Uniwersytetu Medycznego, Łódź**Streszczenie**

Pheochromocytoma (barwiak chromochłonny) jest rzadkim guzem, zbudowanym z komórek chromochłonnych, wytwarzającym aminy katecholowe. Występowanie tego guza dość często uważa się za jedną z przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca, zlewnych potów, a także, choć nieco rzadziej, zaburzeń psychicznych. Niniejsza praca stanowi próbę podsumowania aktualnej wiedzy na temat diagnostyki tego typu guza. *Pheochromocytoma* może być również składową zespołów endokrynologicznych, na przykład w zespole mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2, *multiple endocrine neoplasia type 2*). Badania genetyczne potwierdzają skłonność do rodzinnego występowania tego guza.

(Endokrynol Pol 2006; 1 (57): 54–62)

Słowa kluczowe: pheochromocytoma, guz chromochłonny, barwiak, katecholaminy, metoksyadrenalina, metoksynoradrenalina, scyntygrafia metaiodobenzylguanidynowa (MIBG)



Prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński
Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
tel.: (042) 271 17 15, faks: (042) 271 13 43
e-mail: alewin@csk.am.lodz.pl

Wstęp

Guz chromochłonny (*pheochromocytoma*, barwiak chromochłonny) rozwija się z komórek chromochłonnych układu współczulnego. Guzy tego typu mogą wydzielać adrenalinę, noradrenalinę bądź obie te katecholaminy jednocześnie. Rzadziej wydzielaną substancją jest dopamina.

Wprawdzie wśród różnych chorób nowotworowych guz chromochłonny występuje dość rzadko, to pozostaje jednak niezmiennie ważnym i aktualnym problemem w endokrynologii, zwłaszcza że charakteryzuje go ogromna różnorodność objawów klinicznych. Dotychczas nie opracowano doskonałych standardów diagnostycznych; szacuje się, że aż 50% guzów rozpoznaje się dopiero w badaniu sekcyjnym. Zdiagnozowany guz chromochłonny w większości przypadków może być skutecznie leczony, jednak nierozpoznany bywa przyczyną zgonów.

W dniach 20–23 października 2005 roku w Bethesda w Stanach Zjednoczonych odbyło się pierwsze międzynarodowe sympozjum poświęcone szeroko pojętej problematyce guzów chromochłonnych. Tematyka konferencji obejmowała całe spektrum zagadnień dotyczących *pheochromocytoma*: podłoże genetyczne, mechanizmy molekularne powstawania guzów, związki genotypowo-fenotypowe, zespoły chorobowe związane z guzem chromochłonnym, objawy kliniczne i diagnostykę różnicową, diagnostykę biochemiczną — w tym diagnostykę zmian potencjalnie złośliwych, leczenie złośliwych guzów chromochłonnych, a także zasady opieki paliatywnej nad pacjentami z *pheochromocytoma*. Wyczerpujące opracowanie ustaleń sympozjum z Bethesda ma być opublikowane w październiku 2006 roku w *Annals of New York Academy of Science* pod redakcją prof. Karela Pacaka i prof. Grème Eisenhofera.

Dotychczas obowiązujące wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia *pheochromocytoma*, opracowane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [1], opublikowano w 1998 roku, dlatego konieczne jest uaktualnienie wiadomości na temat diagnostyki i leczenia guza chromochłonnego. Nowe zalecenia dotyczące postępowania w przypadku podejrzenia guza chromochłonnego i leczenia tego nowotworu są już opracowane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i zostaną opublikowane w 2006 roku. Uwzględniono w nich postęp nauk medycznych, jaki nastąpił od poprzedniego opracowania, postęp dotyczący zakresu badań genetycznych, udoskonalenia laboratoryjnych metod diagnostycznych i nowoczesnych technik obrazowych [2].

Epidemiologia

Obecność *pheochromocytoma* wiąże się z występowaniem około 0,3% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego [3]. Niemniej jednak jest to znacząca liczba, ponieważ dotyczy ona ewentualnej diagnostyki przyczyn nadciśnienia tętniczego — na przykład u 400 000 Amerykanów, u których co roku rozpoznaje się nadciśnienie tętnicze [4].

Guz chromochłonny podobnie często występuje zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, a największa zachorowalność przypada między 3. i 5. dekadą życia. W 10% przypadków rozwija się w obu nadnerczach (20% u dzieci) i zazwyczaj są to guzy łagodne (ok. 85%).

Guz chromochłonny może rozwijać się wszędzie tam, gdzie są obecne skupienia tkanki chromochłonnej: w rdzeniu nadnerczy, narządzie Zuckerkandla, zwojach współczulnych, splotach i nerwach [5]. Najczęstszym umiejscowieniem jest jama brzuszna — 95% przypadków, z czego aż 85% w rdzeniu nadnerczy. Guzy w klatce piersiowej mogą być zlokalizowane w sercu [6] lub śródpiersiu tylnym. Wieloogniskowe guzy stwierdza się u mniej niż 10% dorosłych i 30% dzieci. Wieloogniskowe guzy mogą występować jako główne komponenty zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (*multiple endocrine neoplasia*) — MEN 2A i 2B. W typie MEN 2A współistnieją z rakiem rdzeniastym tarczycy i guzem przytarczyc, natomiast w zespole MEN 2B — z rakiem rdzeniastym tarczycy i nerwiakami błon śluzowych. Ponadto guz chromochłonny może także współwystępować z naczyniakami, co stanowi charakterystyczny objaw choroby von Hippel-Lindau.

Częstość *pheochromocytoma* różni się w poszczególnych zespołach. Na przykład w zespole MEN 2A wynosi ona około 30%, natomiast w zespole MEN 2B — 45%. W tych zespołach rozpoznanie guzów chromochłonnych z reguły następuje z opóźnieniem ze względu na skupienie uwagi lekarzy diagnozujących na obecności częściej występujących guzów, powodujących charakterystyczne objawy kliniczne (np. guza/guzów przytarczyc powodujących nadczynność tych gruczolów). Poza tym, rak rdzeniasty tarczycy może poprzedzać wystąpienie guza chromochłonnego aż o 20 lat. Objawy guza chromochłonnego mogą być słabo wyrażone klinicznie. Należy zwrócić uwagę na fakt, że znane jest obecnie podłoże genetyczne zespołów MEN (mutacje punktowe, mikrodelecje). Dlatego też w przypadku, gdy guz chromochłonny stanowi pierwszą rozpoznawaną klinicznie zmianę, uzasadnione jest wykonanie badań genetycznych w celu poszukiwania typowych mutacji w obrębie protoonkogenu *RET* (chromosom 10q11), genu *VHL* (von Hippel i Lindau — 3p25),

a w razie wyniku pozytywnego — monitorowanie pacjentów w kierunku pozostałych nowotworów rozwijających się w ramach zespołu [7]. Pojawiają się także opinie, że również przy braku wywiadu rodzinnego należy przeprowadzać badania genetyczne w kierunku mutacji genów *SDHB* [*PGL4* (paraganglioma 4) 1p36], *SDHC* (*PGL3* 1q21–23) i *SDHD* (*PGL1* 11q23), związanych z zespołem guza chromochłonnego i nerwiaków przyzwojowych [8].

Objawy kliniczne

Intensywność napadów oraz czas ich trwania zależą od stężenia katecholamin wydzielanych przez guz. Czasami wyrzut katecholamin jest stały, o niewielkiej intensywności, w związku z czym nie można zaobserwować najbardziej typowych objawów klinicznych, takich jak: uczucie nagłego gorąca, zlewne poty, bóle głowy, bicie i kołatanie serca, uczucie niepokoju, pobudzenie psychiczne, a przy dłuższej trwającym napadzie — nudności i wymiotów oraz występowania szczególnie charakterystycznego objawu — zblednięcia skóry. Znacznie rzadziej dołączają się zaburzenia widzenia, parestezje, bóle w klatce piersiowej i brzucha. Częstość i czas trwania napadów są ogromnie zróżnicowane. Mogą się one pojawiać raz na kilka miesięcy, ale u niektórych pacjentów występują nawet kilka razy w tygodniu. Bardzo często chory potrafi powiedzieć, co było bezpośrednią przyczyną wystąpienia napadu, na przykład zmiana pozycji ciała, obfity posiłek, stres. Natomiast dokładne dane pochodzące z terenu Włoch, obejmujące pacjentów z rozpoznaniem guzem chromochłonnym (284 chorych; od 1978 do 1997 r.), ukazują, że najczęstszą dolegliwością zgłaszaną przez chorych były zaburzenia rytmu serca (58,1%), bóle głowy (51,9%), poty (48,8%), uczucie zmęczenia (35,3%); a współistnienie innych objawów klinicznych odnotowano tylko u 15,5% chorych.

Warto także dodać, że u 21,1% chorych stwierdzano prawidłowe ciśnienie tętnicze — zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe [9]. Zatem zauważalna jest duża zmienność obrazu klinicznego w przebiegu guzów chromochłonnych.

Zaobserwowano także, że guz chromochłonny może przybierać maskę kliniczną cukrzycy, która występuje aż u 1/3 chorych z *pheochromocytoma* i w większości przypadków jest to cukrzyca wtórna. Hiperglikemię wywołuje przewlekłe występujące wysokie stężenie katecholamin. Cukrzyca wtórna obecna w przebiegu *pheochromocytoma* ustępuje po skutecznym leczeniu guza [10].

W badaniu przedmiotowym, jak już wspomniano, można stwierdzić następujące cechy: bledność powłok skórnych, chudnięcie, podwyższone ciśnienie tętnicze,

szczególnie w pozycji leżącej, zaburzenia rytmu serca, a w badaniach laboratoryjnych — leukocytozę i hiperglikemię.

Objawy kliniczne dotyczące serca są następstwem pobudzenia receptorów β_1 , które są odpowiedzialne za tachykardię i wzrost ciśnienia tętniczego. Współistniejące pobudzenie receptorów α -adrenergicznych prowadzi do obkurczenia naczyń oporowych, co — wraz ze zwiększoną pojemnością minutową serca — prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego.

Zwiększona glikogenoliza i zahamowanie wydzielania insuliny wywołują zaburzenia w gospodarce węglowodanowej, które mogą przybierać różne postaci — od nieprawidłowej glikemii na czczo, poprzez nieprawidłową tolerancję glukozy, aż do pełnoobjawowej cukrzycy.

Najbardziej stałym objawem jest nadciśnienie tętnicze, które może przybierać formę gwałtownego wzrostu ciśnienia, stałego nadciśnienia (z tendencją do niedociśnienia w pozycji stojącej) oraz nadciśnienia, które nie poddaje się typowemu leczeniu. Niektóre z leków, na przykład guanetydyna, leki ganglioplegiczne czy β -adrenolityczne mogą paradoksalnie zwiększać ciśnienie tętnicze.

Pacjenci z guzem chromochłonnym są z reguły szczupli, mają bladą twarz oraz wilgotne i chłodne dłonie. Obrazowi temu może towarzyszyć nadciśnienie tętnicze, czasami spadki ciśnienia w pozycji stojącej lub spadki ciśnienia po napadzie objawów.

Paradoksalnie, guz chromochłonny może się objawiać także hipotonią, zwłaszcza hipotonią ortostatyczną o nasileniu prowadzącym nawet do omdleń. Mechanizmy powstawania niedociśnienia w stanie nadmiaru katecholamin są dość złożone: aktywacja receptorów α powoduje, że przy zmianie pozycji ciała na stojącą nie ma odruchu skurczu naczyń oporowych. Towarzyszy temu zmniejszenie wrażliwości baroreceptorów, upośledzenie wrażliwości obwodowych receptorów adrenergicznych na działanie amin katecholowych, a także hipowolemia [11]. Warto przy tym zwrócić uwagę, że w typowych przypadkach guza chromochłonnego przebiegającego z nadciśnieniem tętniczym, przeciwskazane jest podawanie leków β -adrenolitycznych, ponieważ blokada receptorów β przy równoczesnej stymulacji receptorów α prowadzi do drastycznego wzrostu ciśnienia tętniczego.

Stwierdzono także, że guz chromochłonny może wywoływać objawy imitujące ostry zespół wieńcowy z istotną zwyżką ciśnienia tętniczego krwi i wzrostem wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego przy braku zmian w naczyniach wieńcowych. Jest to sytuacja szczególnie skomplikowana i istotna klinicznie, ponieważ leki β -adrenolityczne podawane rutynowo w przebie-

gu ostrego zespołu wieńcowego, w przypadku *pheochromocytoma* mogą wywołać niebezpieczne działania niepożądane [12]. Objawy ostrego zespołu wieńcowego mogą być następstwem niedokrwienia mięśnia sercowego w sytuacji drastycznie zwiększonego — z powodu nadmiaru katecholamin — zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen wraz z bezpośrednio toksycznym wpływem amin katecholowych na kardiomiocyty.

To, jak istotny jest toksyczny wpływ amin katecholowych na mięsień sercowy, może pokazywać przykład pacjentki, u której — w związku z guzem chromochłonnym — wystąpiło ostre zapalenie mięśnia sercowego. W takiej sytuacji możliwe jest współistnienie uszkodzenia kardiomiocytów na skutek nadmiaru amin katecholowych oraz osłabienie układu immunologicznego a także zwiększenie podatności na infekcyjne czynniki patogenetyczne zapalenia mięśnia sercowego [13].

Guzy wydzielające adrenalinę są także dość częstą przyczyną zgonów w mechanizmie wstrząsu kardiogenego. Obok działania nadmiaru katecholamin, prowadzącego do zmniejszenia liczby receptorów β -adrenergicznych w mięśniu sercowym w mechanizmie „regulacji w dół” (*down-regulation*), upośledzającego kurczliwości mięśnia sercowego, istotne znaczenie ma hipokalcemia, która wpływa także na upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego. Przypuszczalnym mechanizmem powodującym zmniejszenie stężenia wapnia zjonizowanego w przebiegu *pheochromocytoma* jest zwiększona sekwestracja tego jonu. Gromadzenie wapnia może następować w obrębie samego guza — wydzielanie amin katecholowych wymaga jonów wapnia niezbędnych dla procesu egzocytozy. Prawdopodobne jest także gromadzenie jonów wapnia przez płytki krwi. Istnieje również hipoteza, że wraz z adrenaliną wydzielana jest adrenomedulina, stymulująca wychwyt wapnia przez tkankę kostną. Występowanie hipokalcemii w przebiegu *pheochromocytoma* wydaje się zjawiskiem częstym, a nawet stałym, natomiast w przypadku guzów wydzielających adrenalinę hipokalcemia może być stanem zagrażającym życiu. Uzasadniona jest jednak kontrola stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego u wszystkich pacjentów z podejrzeniem guza chromochłonnego [14].

Zaobserwowano, że czynnikiem wyzwalającym znaczny wyrzut amin katecholowych z guza i wywołującym zespół objawów może być podanie glikokortykosteroidów, zwiększających wydzielanie katecholamin.

Diagnostyka

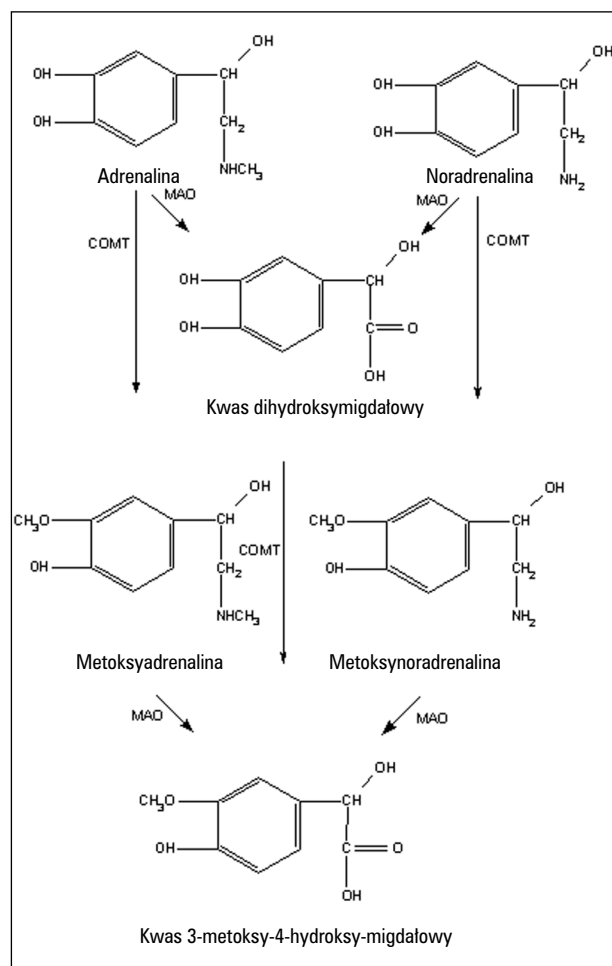
Diagnostyką w kierunku guza chromochłonnego należy objąć pacjentów z typowymi objawami klinicznymi, oraz tych, u których można podejrzewać obecność guza,

na przykład z powodu nadciśnienia tętniczego i zaburzeń tolerancji węglowodanowej, napadów bólow głowy, czy też w grupie leczonej bezskutecznie typowymi lekami hipotensyjnymi. Również dzieci, u których stwierdzono nadciśnienie tętnicze, należy poddać diagnostyce w tym kierunku.

Diagnostyka powinna obejmować oznaczenia stężeń amin katecholowych i/lub ich metabolitów we krwi lub moczu [15] (ryc. 1, 2) oraz wykonanie badań obrazowych.

Najczęściej oznacza się:

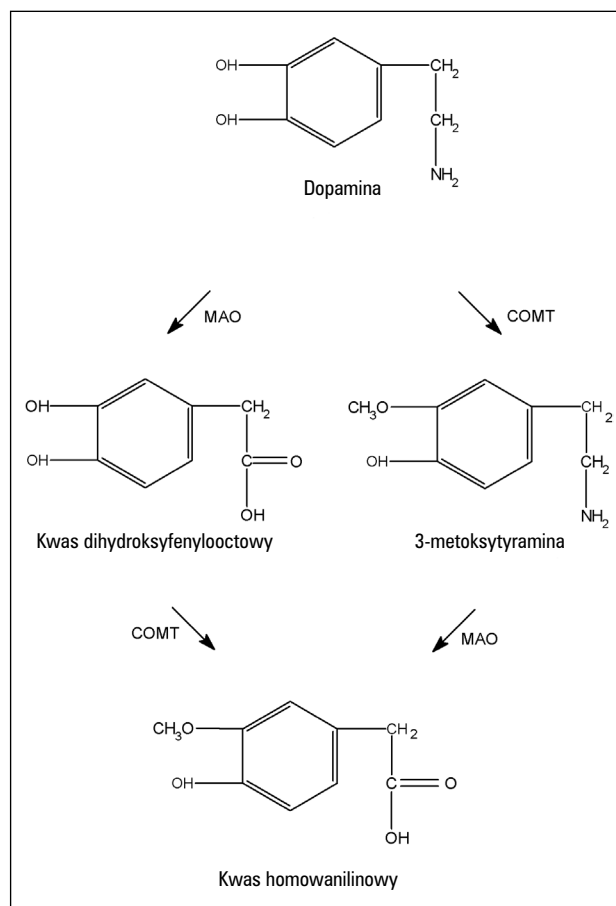
- stężenie katecholamin w moczu z dobowej zbiórki (oznaczane za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej — HPLC, *high-pressure liquid chromatography*):
 - noradrenalina (N: 15–80 $\mu\text{g/d.}$);
 - adrenalina (N: 0–20 $\mu\text{g/d.}$);
- stężenie niezwiązanej metoksyadrenaliny w moczu (N: 0–1,2 $\mu\text{g/d.}$), oznaczane spektrofotometrycznie;



COMT (catechol-O-methyltransferase) — *O*-metylotransferaza katecholowa; MAO (monoamine oxidase) — oksydaza monoaminowa

Rycina 1. Przemiana katecholamin w organizmie

Figure 1. Conversion of catecholamines



COMT (catechol-O-methyltransferase) — *O*-metylotransferaza katecholowa; MAO (monoamine oxidase) — oksydaza monoaminowa

Rycina 2. Przemiana dopaminy w organizmie

Figure 2. Conversion of dopamine in the body

- stężenie kwasu wanilinomigdałowego w moczu (oznaczane spektrofotometrycznie); N: 0–7,9 μg/d.);
- stężenie katecholamin w osoczu (oznaczane za pomocą HPLC);
 - noradrenaliny (N: 80–498 pg/ml);
 - adrenaliny (N: 4–83 pg/ml);

- stężenie wolnych metoksykatecholamin w osoczu:
 - metoksynoradrenaliny (N: 18–112 pg/ml);
 - metoksyadrenaliny (N: 12–61 pg/ml).

Powtarzanie oznaczania stężenia tych związków i ich metabolitów w moczu ze zbiórki dobowej stanowi cenną metodę pomagającą rozpoznać guz chromochłonny rdzenia nadnerczy.

Oznaczanie amin katecholowych w osoczu jest także wartościowym badaniem, pod warunkiem pobrania próbki krwi w czasie przełomu nadciśnieniowego. W innym przypadku są to wartości mało miarodajne. Wartości przyjęte za nieprawidłowe to stężenie wyższe niż 2000 ng/l.

Niektórzy badacze uważają, że większe znaczenie dla rozpoznania guza chromochłonnego ma oznaczenie stężenia osoczowego metoksynoradrenaliny niż noradrenaliny: 97% do 68% dla wykrywalności guza. Jednocześnie wykazano, że większa liczba pacjentów ma podwyższone osoczowe stężenie metoksyadrenaliny niż adrenaliny [16].

Jednak, czułość i swoistość poszczególnych oznaczeń dla diagnostyki guza chromochłonnego znacznie się różnią (tab. I) [17].

W retrospektywnym badaniu, któremu poddano 3826 pacjentów, oceniano przydatność oznaczania stężeń w dobowej zbiórce moczu: noradrenaliny, adrenaliny i dopaminy (metodą HPLC), całkowitego stężenia metoksykatecholamin i kwasu wanilinomigdałowego (oznaczanie spektrofotometryczne). W badaniu tym poczyniono następujące obserwacje. Oznaczanie całkowitego stężenia metoksykatecholamin wykazało największą (94,7-procentową) czułość dla wykrywania guza chromochłonnego. Swoistość tej metody wynosiła 95,3%, przy jednoczesnym najmniejszym ryzyku uzyskania wyniku fałszywie ujemnego. Oznaczanie całkowitego wydzielenia metoksykatecholamin w zbiórce dobowej moczu, szczególnie z jednoczesnym określeniem stężenia noradrenaliny, jest najlepszą metodą we wczesnej diagnostyce guza chromochłonnego [18].

Tabela I

Czułość i swoistość oznaczania poszczególnych substancji w celu wykrywania pheochromocytoma (wg [17], zmodyfikowane)

Table I

Sensitivity and specificity of substances assays laboratory methods use for pheochromocytoma diagnosis (modified — [17])

	Czułość	Swoistość
Stężenie metoksynoradrenaliny i metoksyadrenaliny w osoczu	97%	96%
Stężenie noradrenaliny i adrenaliny w osoczu	71%	86%
Stężenie noradrenaliny i adrenaliny w moczu	74%	96%
Stężenie metoksykatecholamin w moczu	65%	95%
Stężenie kwasu wanilino-migdałowego w moczu	47%	100%

Duże znaczenie przypisuje się także określeniu stężenia chromograniny A w osoczu. Białko to wydzielane jest łącznie z katecholaminami. U osoby zdrowej stężenie tego wskaźnika nie przekracza $100 \mu\text{g/l}$, natomiast u osoby z guzem chromochłonny może dochodzić do wartości $1000 \mu\text{g/l}$ lub więcej. Pewnym zastrzeżeniem co do zbyt szybkiego rozpoznania *pheochromocytoma* jest możliwość wzrostu stężenia chromograniny A między innymi w raku rdzeniastym tarczycy oraz w gruczolakach przytarczyc.

W świetle badań porównujących dostępne metody diagnostyki *pheochromocytoma* (oznaczanie stężenia katecholamin w osoczu, stężenia wolnych metoksykatecholamin w osoczu, frakcjonowanych metoksykatecholamin w moczu z dobowej zbiórki i kwasu wanilinomigdałowego w moczu), przeprowadzonych w dużej grupie pacjentów, ustalono, że najbardziej wiarygodną metodą jest oznaczanie stężenia wolnych metoksykatecholamin w osoczu. Stwierdzono, że negatywny wynik tego badania wyklucza obecność guza chromochłonnego, natomiast aż w 80% przypadków obecności guza stężenie wolnych metoksykatecholamin w osoczu jest tak wysokie, że nie wymaga weryfikacji rozpoznania inną metodą [19]. Ponadto, według nowszych algorytmów postępowania, oznaczenie stężenia metoksynoradrenaliny w osoczu powinno być badaniem pierwszego rzutu przy podejrzeniu guza chromochłonnego [20].

Potwierdzono także przydatność oznaczenia wolnych metoksykatecholamin w osoczu w diagnostyce guzów chromochłonnych występujących w przebiegu zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN-2) i zespołu von Hippel-Lindau. Małe rozmiary *pheochromocytoma* w przebiegu tych zespołów sprawiają, że ich wykrycie za pomocą testów o niższej czułości stanowi duży problem.

Przydatną metodą może być także obliczenie proporcji stężenia metoksynoradrenaliny do noradrenaliny i metoksyadrenaliny do adrenaliny. Jeżeli stosunek ten przekracza — odpowiednio — 0,52 i 4,2, świadczy to o obecności guza w tych przypadkach, w których nie można postawić pewnej diagnozy jedynie na podstawie podwyższonego stężenia metoksykatecholamin [21].

Substancje wpływające na wynik oznaczenia metabolitów katecholamin

Czynniki, które mogą zafałszować wynik oznaczenia pochodnych katecholowych, można podzielić na 3 grupy:

- związki chemiczne zawarte w spożywanych pokarmach;
- leki;
- stres.

Na przykład, tetracykliny zaburzają wynik oznaczenia dlatego, że posiadają właściwości fluorescencyjne. Na wyniki oznaczeń adrenaliny, noradrenaliny i dopaminy wpływają także między innymi lewodopa, metyldopa i etanol. Do pokarmów, których spożycie może zaburzyć wynik oznaczenia katecholamin należą na przykład cytrusy i banany.

Warto także dodać, że kwas kofeinowy zawarty w czarnej kawie (także bezkofeinowej) i jego metabolit — kwas dihydrokofeinowy bezpośrednio interferują z oznaczeniami katecholamin w osoczu. Ponadto, będąc substratami enzymu, który przekształca katecholaminy do metoksykatecholamin, mogą zmieniać stężenie tych związków we krwi.

Wobec tego, że nie zidentyfikowano wszystkich związków chemicznych zawartych w pożywieniu, które mogą zmieniać wyniki oznaczeń, wskazane jest, aby badania te wykonywano u pacjentów pozostających na czczo.

Lekiem, który w znaczący sposób interferuje z oznaczeniem wolnych metoksykatecholamin w osoczu, jest acetaminofen. Kofeina i nikotyna powodują zwiększenie wydzielania katecholamin. Także trójpierścieniowe związki przeciwdepresyjne, wobec ich wpływu na presynaptyczne neurony adrenergiczne, mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki. Szczególne znaczenie ma fenoksybenzamina — nieselektywny antagonist receptorów α -adrenergicznych, stosowany w leczeniu nadciśnienia w przebiegu *pheochromocytoma* [22]. Interesujące wydaje się, że leki takie jak doksazosyna, terazosyna i prazosyna, będące wybiórczymi antagonistami receptorów α_1 -adrenergicznych, nie powodują fałszywie podwyższonych wyników oznaczeń metoksykatecholamin [21].

Leki β -adrenolityczne i blokujące receptory wapniowe powodują nieznaczne podwyższenie stężenia katecholamin.

Lewodopa i pokarmy zawierające wanilinę zawyżają wynik kwasu wanilinomigdałowego (VMA, *vanillylmandelic acid*), ponieważ substancja ta interferuje z endogennym kwasem.

Klofibrat, inhibitory MAO (*monoamine oxidase*) i disulfiram zaniżają wynik badania stężenia kwasu homowanilinowego.

W celu zminimalizowania wpływu czynnika stresu fizycznego i emocjonalnego krew do oznaczeń należy pobierać u pacjentów pozostających w pozycji leżącej przez co najmniej 20 minut, przez uprzednio założone miękkie wkłucie dożylnie.

Testy czynnościowe

Testy czynnościowe powinny być zarezerwowane dla pacjentów, u których wyniki przeprowadzonych badań biochemicznych — stężenia substancji wymienionych

poprzednio w osoczu i moczu są mało charakterystyczne bądź istnieją — mimo ujemnych wyników biochemicznych — istotne podejrzenia kliniczne obecności guza chromochłonnego. Poniżej przedstawiono testy czynnościowe znajdujące czasem zastosowanie w diagnostyce *pheochromocytoma*.

Test z zastosowaniem klonidyny

Wykonuje się go w następujący sposób: pacjent otrzymuje doustnie klonidynę w dawce 0,3 mg jednorazowo, a oznaczenie stężenia katecholamin w osoczu następuje bezpośrednio przed podaniem leku i 3 godziny po jego zastosowaniu. W warunkach prawidłowych stężenie noradrenaliny w surowicy zmniejsza się do wartości prawidłowych poniżej 2,36 mmol/l (< 400 ng/ml), a obniżenie stężenia katecholamin wynosi przynajmniej 40% wartości wyjściowej. U chorych z guzem chromochłonnym po podaniu klonidyny nie stwierdza się zmian w stężeniu noradrenaliny [23]. Ze względu na to, że lek ten nie zmniejsza wydzielania noradrenaliny z guza chromochłonnego, w przypadku obniżenia wartości stężenia tego hormonu w osoczu można uznać, że jest to wynik nadmiernego wydzielania transmiterów z układu współczulnego. W przypadku obniżenia stężenia można zatem wykluczyć rozpoznanie guza chromochłonnego.

Test z klonidyną u chorych z podejrzeniem nadciśnienia tętniczego, spowodowanego obecnością guza chromochłonnego, cechuje duża czułość, która wynosi 98% [24]. Przy przeprowadzaniu tego testu należy jednak uwzględnić przyjmowane przez chorego leki, na przykład leki moczopędne, β -adrenolityczne i trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne [20].

Test z zastosowaniem fentolaminy

Podanie fentolaminy (Regityny) w dawce 5 mg *i.v.* u chorego z nadciśnieniem tętniczym spowodowanym guzem chromochłonnym w ciągu 2 minut powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi o więcej niż 35/25 mm Hg (odpowiednio — ciśnienie skurczowe i rozkurczowe) [23].

Zmodyfikowany test z zastosowaniem fentolaminy

W modyfikacji testu z fentolaminą wykorzystano zjawisko hamowania wydzielania insuliny przez katecholaminy. Przeprowadzając test, stosuje się dożylny wlew 10-procentowego roztworu glukozy z szybkością 2 ml/min. W 30. minucie wlewu podaje się fentolaminę. Przed podaniem fentolaminy 2-krotnie pobiera się próbki krwi w celu oznaczenia stężeń glukozy i insuliny. Bezpośrednio przed i w 3. minucie od podania fentolaminy co 30 sekund dokonuje się pomiaru ciśnienia tętniczego. Po podaniu leku również pobiera się krew, by oznaczyć stężenia glukozy

i insuliny. W przypadku obecności guza chromochłonnego następuje obniżenie ciśnienia tętniczego o więcej niż 35/25 mm Hg, obniżenie glikemii o ponad 1 mmol/l lub wzrost insulinemii powyżej 13 μ U/ml.

Test z zastosowaniem glukagonu

Dożylnie podanie 1 mg glukagonu u ponad 90% pacjentów powoduje wzrost ciśnienia tętniczego z jednoczesną możliwością wystąpienia innych klinicznych objawów guza chromochłonnego.

Inne testy, na przykład test z zastosowaniem histaminy lub tyraminy — ze względu na duże ryzyko dla pacjenta — nie znajdują zastosowania.

Metody obrazowania

Lokalizacja guza — po biochemicznym potwierdzeniu rozpoznania — ma zasadnicze znaczenie dla skutecznego postępowania terapeutycznego. Wykorzystane mogą być różne techniki obrazowe. Ultrasonografia i tomografia komputerowa są metodami dość czułymi, jednak są one pozbawione swoistości, dlatego konieczne jest znalezienie metod cechujących się optymalną czułością i swoistością, a przy tym niezbyt kosztownych. Takimi metodami są techniki scyntygraficzne z zastosowaniem znakowania radioaktywnymi izotopami jodu, na przykład scyntygrafia z wykorzystaniem metajodobenzylguanidyny (MIBG, *metaiodobenzylguanidine*) znakowanej [131 I] lub [123 I]. Początkowe doświadczenia wskazywały, że czułość i swoistość metody dla obu znaczników jest porównywalna — przy czym nieznacznie lepsze obrazy otrzymywano za pomocą [123 I], który lepiej gromadzi się w guzie [25]. W bardziej aktualnych badaniach brakuje jednak zgodności poglądów na temat wartości poszczególnych znaczników. Obok prac podkreślających swoistość metody z zastosowaniem 131 I, są też takie, w których podkreśla się przewagę izotopu 123 I, również w zakresie lepszej czułości badania obrazowego z zastosowaniem tego znacznika.

W innej metodzie scyntygraficznej wykorzystuje się fakt, że w komórkach guzów chromochłonnych występuje ekspresja receptorów somatostatyny. Coraz więcej uwagi poświęca się analogom somatostatyny znakowanym izotopami, na przykład [111 In] — pentretydowi i oktretotydowi. W badaniach wykazano, że znakowane izotopami radioaktywnymi analogi somatostatyny mają większe znaczenie w wykrywaniu innych guzów neuroendokrynnych, na przykład raka rdzeniastego tarczycy czy guzów wywodzących się z trzustki, niż guzów chromochłonnych. Większą przydatnością cechują się także w diagnostyce ognisk przerzutowych guzów chromochłonnych niż samych ognisk pierwotnych [26, 27].

Najnowocześniejszą metodą obrazową znajdującą zastosowanie w diagnostyce *pheochromocytoma* jest pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*).

Podkreśla się wysoką czułość PET, zwłaszcza z zastosowaniem 6-[¹⁸F]-fluorodopaminy [28, 29]. Inny wariant tej metody przewiduje zastosowanie jako znacznika hydroksyfedryny znakowanej węglem C¹¹ (¹¹C-HED) [30]. Metoda ta ma umożliwiać lokalizację trudnych do wykrycia zmian. Niestety, bardzo wysokie koszty i ograniczona dostępność tego badania decydują o małej przydatności tej techniki obrazowej w praktyce. Scyntygrafia nadnerczy z jodem radioaktywnym pozostaje nadal metodą referencyjną diagnostyce lokalizacyjnej guzów chromochłonnych.

W przypadku pozytywnych testów biochemicznych, obecności objawów klinicznych i guza stwierdzonego za pomocą badania USG dokładna lokalizacja *pheochromocytoma* z zastosowaniem tomografii komputerowej brzucha czy badania magnetycznego rezonansu jądrowego jest mniej istotna.

Podkreśla się, że diagnostyka obrazowa ma znaczenie drugorzędne — jest niezbędna do lokalizacji guza rozpoznanego biochemicznie, nie może stanowić jednak podstawy rozpoznania. Z drugiej jednak strony, w przypadku złośliwych guzów *pheochromocytoma* konieczne jest uwidocznienie wszystkich ognisk przerzutowych i jest to sytuacja kliniczna, w której techniki obrazowe nabierają szczególnego znaczenia [31].

Leczenie

Leczeniem z wyboru jest zabieg operacyjny, polegający na usunięciu całego guza. W przypadku licznych ognisk przerzutowych lub w sytuacji braku określenia lokalizacji guza pozostaje tylko leczenie farmakologiczne. Powinno być ono również wdrożone podczas przygotowywania chorego do zabiegu operacyjnego, w celu zapobiegnięcia gwałtownym wzrostom ciśnienia w trakcie operacji.

Leczenie farmakologiczne

Fenoksybenzamina to długodziałający antagonist receptoru α -adrenergicznego. Terapię tym lekiem rozpoczyna się od dawki 20–40 mg/dobę podawanej doustnie, którą zwiększa się o 10–20 mg, co 1–2 dni, aż do uzyskania efektu terapeutycznego. Skuteczna dawka wynosi przeciętnie 60–80 mg/dobę. Działanie niepożądane polega na nasileniu niedociśnienia ortostatycznego na początku leczenia, które jednak z czasem samoistnie ustępuje. Ze względu na ten efekt całkowita normalizacja ciśnienia tętniczego nie jest konieczna.

Zaburzenia rytmu serca lub tachykardię najlepiej leczyć z użyciem leku β -adrenolitycznego. Jednocześnie należy pamiętać, że stosowanie tych leków w monoterapii jest przeciwwskazane u pacjentów z guzem chromochłonny.

W celu szybkiego obniżenia ciśnienia tętniczego spowodowanego wyrzutem katecholamin (np. w czasie zabiegu operacyjnego czy podczas próby w teście z zastosowaniem glukagonu) najlepszymi lekami są fentolamina oraz nitroprusydek sodu.

Pacjentów z nieoperacyjnymi guzami lub w przypadku przerzutów można leczyć chemioterapeutykami (cyklofosfamid, winkrystyna, dakarbazyna), dołączanymi do fenoksybenzaminy.

W przypadkach guzów nieoperacyjnych należy zastosować — obok leków blokujących receptory α -i β -adrenergiczne — metyrozynę, która hamuje hydroksylazę tyrozyny katalizującej pierwszy etap syntezy katecholamin.

Możliwa jest także radioterapia ognisk przerzutowych.

Odrębnym zagadnieniem klinicznym są guzy, które mogą współistnieć z innymi zaburzeniami gruczołów wewnątrzwydzielniczych; MEN 2, von Hippel-Lindau czy też guzy niewielkich rozmiarów, które występują jako *incidentaloma*. Nawet w przypadku niestwierdzenia objawów klinicznych należy dążyć do diagnostyki „cichych” guzów, aby móc poddać je ocenie klinicznej i laboratoryjnej co kilka, kilkanaście miesięcy [32] oraz aby — w przypadku ich rozrostu — w porę je leczyć.

Niezbędne jest doskonalenie diagnostyki *pheochromocytoma* i opracowanie standardów postępowania spełniających kryteria „koszt–efektywność”. Ważne jest, aby badania pierwszego rzutu były możliwe do zastosowania we wszystkich uzasadnionych przypadkach podejrzenia guza chromochłonnego, które ze względu na różnorodność objawów klinicznych guza mogą być dość liczne, oraz aby były dość czułe i swoiste, aby nie przeoczyć istnienia tego niebezpiecznego guza, a jednocześnie nie narażać na skomplikowaną i kosztowną diagnostykę osób, u których to podejrzenie jest fałszywe. Prawdłowo dobrane narzędzia diagnostyczne mogą zapewnić wczesne wykrywanie zmian i przez to w dużym odsetku przypadków zapobiec wystąpieniu niebezpiecznych powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, charakterystycznych dla *pheochromocytoma*. Optymalne postępowanie diagnostyczne ma tym samym kluczowe znaczenie dla zwiększenia przeżycia w tej grupie pacjentów, bowiem leczenie we wcześnie rozpoznanych przypadkach cechuje wysoka skuteczność.

Piśmiennictwo

1. Januszewicz W *przew.*: Grupa Robocza PTNT. Diagnostyka i leczenie guza chromochłonnego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (1998). *Med. Prakt.* 1998; 87: 19–25.
2. Januszewicz W, Jarzab B, Więcek A, Januszewicz A. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonnym. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. 2006; materiały nieopublikowane.
3. Witteles RM, Kaplan EL, Roizen MF. Sensitivity of diagnostic and localization tests for pheochromocytoma in clinical practice sensitivity of diagnostic and localization tests for pheochromocytoma in clinical practice. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2521–2524.
4. Lenders JWM, Keiser HR, Goldstein DS *i wsp.* Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1995; 23: 101–109.
5. Romer TE. *Endokrynologia dla ginekologa, internisty i pediatry.* Springer PWN, Warszawa 1998; 284–287.
6. Meunier JP, Tatou E, Bernard A *i wsp.* Cardiac pheochromocytoma. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 712–713.
7. Januszewicz A, Neumann HP, Lon I *i wsp.* Incidence and clinical relevance of RET proto-oncogene germline mutations in pheochromocytoma patients. *J Hypertens* 2000; 18: 1019–1023.
8. Neumann H. New genetic causes of pheochromocytoma. *Endocr Abstr* 2004; 8: S26.
9. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A *i wsp.* Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 619–624.
10. La Batide-Alanorea A, Chatellier G, Plouina PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 1703–1707.
11. Ueda T, Oka N, Matsumoto A *i wsp.* Pheochromocytoma presenting as recurrent hypotension and syncope. *Intern Med* 2005; 44: 222–227.
12. Brown H, Goldberg PA, Selter JG *i wsp.* Hemorrhagic pheochromocytoma associated with systemic corticosteroid therapy and presenting as myocardial infarction with severe hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 563–569.
13. Magalhães L, Darze ES, Ximenes A *i wsp.* Acute myocarditis secondary to pheochromocytoma. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83: 346–348.
14. Olson SW, Deal LE, Piesman M. Epinephrine-secreting pheochromocytoma presenting with cardiogenic shock and profound hypocalcemia. *Ann Intern Med* 2004; 140: 849–851.
15. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Biochemia Harpera*, wyd. III. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994; 649.
16. Pacak K. (moderator): Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. NIH Conference. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315–329.
17. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM *i wsp.* Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999; 340: 1872–1879.
18. Hernandez FC, Sanchez M, Alvarez A *i wsp.* A five-year report on experience in the detection of pheochromocytoma. *Clin Biochem* 2000; 33: 649–655.
19. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA *i wsp.* Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004; 43: 907–910.
20. Lenders JW, Pacak K, Walther MM *i wsp.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427–1434.
21. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM *i wsp.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2656–2666.
22. Harding JL, Yeh MW, Robinson BG *i wsp.* Potential pitfalls in the diagnosis of pheochromocytoma. *MJA* 2005; 182: 637–639.
23. Berkow R (red.). *MSD Manual. Podręcznik diagnostyki i terapii.* Urban & Partner, Wrocław 1995.
24. Lenz T, Ross A, Schumm-Draeger P *i wsp.* Clonidine suppression test revisited. *Blood Press* 1998; 7: 153–159.
25. Furuta N, Kiyota H, Hasegawa N *i wsp.* Diagnosis of pheochromocytoma using [123I] — compared with [131I] — metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Int J Urol* 1999; 6: 119–124.
26. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E *i wsp.* Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 895–902.
27. Van der Harst E, Herder WW, Bruining HA *i wsp.* [(123I)]metaiodobenzylguanidine and [(111)In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 685–693.
28. Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA *i wsp.* 6-[18F]Fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2001; 38: 6–8.
29. Pacak K, Goldstein DS, Doppman JL *i wsp.* A “phee” lurks: novel approaches for locating occult pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3641–3646.
30. Shulkin BL, Wieland DM, Schwaiger M *i wsp.* PET scanning with hydroxyephedrine: an approach to the localization of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1992; 33: 1125–1131.
31. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM *i wsp.* Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 423–436.
32. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G *i wsp.* Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1531–1538.