

**HEIDI IMMONEN**

LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri  
TYKS, medisiininen toimialue, endokrinologia

**MINNA SOINIO**

LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri  
TYKS, medisiininen toimialue, endokrinologia

# Feokromosytooma – harvinainen ja yllätyksellinen lisämunuaiskasvain

- Feokromosytoomaa on tärkeää osata epäillä, sillä se on useimmiten parannettavissa leikkauksella. Hoitamattomana se voi johtaa äkkikuolemaan.
- Kohtaukselliset oireet ovat feokromosytoomalle ominaisia.
- Feokromosytoomaa epäiltäessä tutkitaan joko seerumin tai vuorokausivirtsan metanefriinien pitoisuudet. Ensijainen kuvantamistutkimus on tietokonetomografia tai jossain tapauksissa magneettikuvaukset.
- Feokromosytooman taustalla on usein kasvaimelle altistava geenimutaatio. Geenitutkimuksia tulee aina vähintään harkita.

Feokromosytoomalla tarkoitetaan lisämunuaisen ytimeistä lähtöisin olevan kromaffiinisolu-kon kasvainta, joka erittää katekoliamiineja, kuten adrenaliinia, noradrenaliinia ja dopamiinia. Katekoliamiineja tuottavista kasvaimista 15–20 % ilmenee lisämunuaisen ulkopuolella, jolloin niitä kutsutaan paraganglioomiksi (1). Tässä katsauksessa keskitytään lähinnä feokromosytoomaan, mutta myös paraganglioomia käsitellään lyhyesti, koska ne voivat aiheuttaa samanlaisen taudinkuvan.

Noin 40 %:lta potilaista, joilla on katekoliamiineja tuottava kasvain, löytyy altistava geenimutaatio (5). Perinnöllinen kasvain on paragangliooma tai molemminpuolinen feokromosytooma useammin kuin sporadinen (6), ja perinnölliset kasvaimet löytyvät yleensä nuoremilta potilailta (7). Toisaalta niitä osataan myös seuloa riskipotilailta laboratoriotutkimuksin ja geenitestein. Sporadinen kasvain diagnosoidaan useimmiten potilaan oireita selvitellessä tai sattumalta jonkin muun syyn takia tehdyssä kuvantamistutkimuksessa.

Feokromosytooma voi liittyä perinnöllisiin kasvainoireyhtymiin, kuten MEN2-oireyhtymään, jossa feokromosytooma todetaan noin 50 %:lla potilaista (8). Von Hippel–Lindaun taudissa (VHL) feokromosytooman esiintyvyys on 10–25 % (9) ja tyypin 1 neurofibromatoosissa (NF1) 3 % (10).

**Oireet**

Feokromosytooman jäljille päästään potilaan oireita selviteltäessä, lisämunuaisen sattumalöydöksen tai sukuanamneesin perusteella. Noin puolet potilaista, joilla feokromosytooma todetaan, on oireisia. Tärkeimmät oireet ja niiden yleisyys esitetään taulukossa (taulukko 1).

Feokromosytooman aiheuttamat oireet ovat tyypillisesti kohtauksellisia. Kohtauksittainen päänsärky, hikoilu ja sydämentykytykset ovat klassisia oireita. Oireet voivat muistuttaa paniikkihäiriökohtausta. Verenpaine on kohtauksellisesti koholla noin kolmasosalla ja jatkuvasti koholla noin puolella potilaista (6). Kohtaus ilmaantuu usein ennalta aavistamatta, mutta sen voivat laukaista monenlaiset tekijät, kuten lääk-

**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med* 2019;381:552–65.
- 2 Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983;58:802–4.
- 3 Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, Edavalath M, Hanna FW. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:442-014-0442-z.
- 4 Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD ym. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Ann Intern Med* 2003;138:424–9.
- 5 Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer* 2014;14:108–19.
- 6 Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665–75.
- 7 Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR ym. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459–66.

*Kohtaukselliset oireet ovat feokromosytoomalle ominaisia.*

Feokromosytooma on harvinainen ja sen aiheuttamat oireet ovat toisinaan hankalasti tunnistettavissa, ja siksi diagnoosi saattaa viivästyä. Kohtaukselliset oireet ovat feokromosytoomalle ominaisia. Epäilyyn johtavat tyypilliset oireet, feokromosytoomaan tai paraganglioomaan sopiva radiologinen löydös tai geneettinen alttius.

Feokromosytooma on useimmiten parannettavissa leikkauksella, mutta hoitamattomana se voi johtaa äkilliseen kuolemaan.

**Epidemiologia**

Feokromosytooman arvioitu vuosittainen ilmaantuvuus on 0,95/100 000 henkilöä (2). Verenpainetauti sairastavista potilaista se löytyy 0,2–0,6 %:lta (3). Feokromosytoomien osuus lisämunuaisen sattumalta todetuista kasvaimista on 3–10 % (4).



- 8 Modigliani E, Vasen HM, Raue K ym. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med* 1995;238:363–7.
- 9 Rednam SP, Erez A, Druker H ym. Von Hippel-Lindau and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndromes: clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. *Clin Cancer Res* 2017;23:e68–e75.
- 10 Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, Thompson GB, Young WF Jr, Bancos I. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:141–9.
- 11 Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G ym. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915–42.
- 12 Pourian M, Mostafazadeh DB, Soltani A. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *J Diabetes Metab Disord* 2016;15:11-016-0230-1. eCollection 2015.
- 13 Zhang R, Gupta D, Albert SG. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: Analysis and review of the literature. *Int J Cardiol* 2017;249:319–23.
- 14 Hamidi O, Young WF Jr, Iniguez-Ariza NM ym. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3296–305.
- 15 Pappachan JM, Tun NN, Arunagirinathan G, Sodi R, Hanna FWF. Pheochromocytomas and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018;20:3-018-0804-z.
- 16 Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on modern management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017;32:152–61.
- 17 Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: a review. *Maturitas* 2014;77:229–38.
- 18 Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem* 2014;60:1486–99.
- 19 Plouin PF, Amar L, Dekkers OM ym. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174(5):G1–G10.
- 20 Mendiratta-Lala M, Avram A, Turcu AF, Dunnick NR. Adrenal imaging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:741–59.

## TAULUKKO 1.

### Feokromosytooman oireet ja niiden yleisyys

Uudelleenjulkaisu Elsevierin luvalla artikkelista Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665–75.

	% potilaista
Päänsärky	60–90
Sydämentykytys	50–70
Hikoilu	55–75
Kalpeus	40–45
Pahoinvointi	20–40
Kuumeisuus	10–20
Laihtuminen	20–40
Uupuneisuus	25–40
Psyykkiset oireet (ahdistuneisuus)	20–40
Jatkuva hypertensio	50–60
Ajoittainen hypertensio	30
Ortostaattinen hypotensio	10–50
Hyperglykemia	40

## TAULUKKO 2.

### Vääriä positiivisia koetuloksia metanefriinien määrittämisessä aiheuttavia lääkkeitä

Trisykliset masennuslääkkeet  
MAO:n estäjät  
Katekoliamiinien takaisinoton estäjät (eräät anesteetit, lidokaiini, venlafaksiini)  
Beetasalpaajat (propranololi, metoprololi, labetaloli, atenololi)  
Sympatomimeetit (efedriini, pseudoefedriini, amfetamiini)  
Levodopa  
Fenoksibentsamiini

keet (trisykliset masennuslääkkeet, beetasalpaajat, opioidit, metoklopramidi, sympatomimeetit ja röntgenvarjoaineet), leikkaus, synnytys, ulostaminen, virtsaaminen, tapaturma, kasvaimen palpaatio tai fyysinen tai henkinen rasitus (11,12).

Feokromosytooma voi johtaa hengenvaaralliseen hypertensiiviseen kriisiin, keuhkoedemaan tai sydämen rytmihäiriöihin (6). Joskus se löytyy dilatoivan kardiomyopatian tai takostusbo-oieryhtymän taustalta (13).

Oireet johtuvat feokromosytooman tuottamista hormoneista, joista tärkeimmät ovat noradrenaliini, adrenaliini ja dopamiini. Normaalit lisämunuaiset tuottavat etupäässä adrenaliinia, mutta feokromosytoomat ja sympaattisesta hermokudoksesta peräisin olevat paragangliomat tuottavat tyypillisesti noradrenaliinia (12). Joskus harvoin kasvain tuottaa lähinnä dopamiini-

nia, ja se voi olla viite pahanlaatuisuudesta (14). Hormonien erityks kasvaimesta saattaa olla joko jatkuvaa tai ajoittaista.

Noradrenaliinivälitteinen alfareseptorien stimulaatio johtaa verisuonten supistumiseen ja verenpaineen nousuun, toisin kuin adrenaliinivälitteinen beeta<sub>2</sub>-reseptorien aktivaatio, joka johtaa lihasten verisuonten laajenemiseen ja aiheuttaa ortostaattisen hypotension (12). Pelkästään dopamiinia tuottavat kasvaimet aiheuttavat harvemmin verenpaineen nousua (15).

Pään ja kaulan alueen parasympaattisesta hermostosta peräisin olevat kasvaimet eivät yleensä tuota katekoliamiineja. Poikkeuksena suksinaattidehydrogenaasikompleksin B alayksikön, SDHB-geenin, mutaatioihin liittyen osa kallonpohjan tai kaulan paragangliomista voi tuottaa pelkästään dopamiinia (16).

## Biokemiallinen diagnostiikka

Feokromosytooma epäilyyn herätettyä tutkitaan katekoliamiinien aineenvaihduntatuotteiden metanefriinien ja normetanefriinien pitoisuudet joko seerumista tai vuorokausivirtsasta (11). Adrenaliinin ja noradrenaliinin erityks on ajoittaista ja niillä on melko lyhyt puoliintumisaika, joten niitä ei pidä käyttää diagnostiikassa. Sen sijaan niiden metaboliittien, metanefriinien ja normetanefriinien, erityks on jatkuvaa ja puoliintumisaika pidempi, ja siksi ne sopivat hyvin feokromosytooman diagnostiikkaan.

Sekä seerumista että virtsasta otettavat määritykset ovat herkkiä ja tarkkoja, eikä niiden parremuudesta toisiinsa nähden ole yksimielisyyttä (11,17). Määrittästä seerumista puoltaa sen käytännöllisyys ja helppous potilaalle vuorokausivirtsan keräykseen verrattuna.

Monet lääkkeet voivat aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia metanefriinien ja normetanefriinien määrittämisessä (taulukko 2). Laboratoriomäärittämisä häiritsevät lääkitykset suositellaan taustatavaksi kaksi viikkoa ennen näytteenottoa (17). Suurentuneita pitoisuuksia on raportoitu alkoholinkäytön ja klonidiinin lopetuksen yhteydessä (17). Parkinson-potilailla levodopälääkitys suurentaa seerumin ja virtsan 3-metoksityramiinin (MTA) pitoisuuksia.

Katekoliamiinien erityks lisääntyy fysiologisesti stressi- ja rasitustilanteissa, kuten vaikeiden sairauksien yhteydessä. Näytteiden tuloksia tulkittaessa onkin huomioitava olosuhteet, joissa näytteet on otettu.

- 21 Taieb D, Timmers HJ, Hindie E ym. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1977–95.
- 22 Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001;28:836–46.

## Oireet johtuvat feokromosytooman tuottamista hormoneista.

- 23 Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of (68)Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor-targeting peptide pet in detection of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med* 2019;60:369–76.
- 24 Fassnacht M, Arlt W, Bancos I ym. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;175(2):G1–G34.
- 25 Iniguez-Ariza NM, Kohlenberg JD, Delivanis DA ym. Clinical, biochemical, and radiological characteristics of a single-center retrospective cohort of 705 large adrenal tumors. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2017;2:30–9.
- 26 NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A ym. Consensus statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:233–47.
- 27 Oliva R, Angelos P, Kaplan E, Bakris G. Pheochromocytoma in pregnancy: a case series and review. *Hypertension* 2010;55:600–6.
- 28 van der Weerd K, van Noord C, Loeve M ym. Endocrinology in pregnancy: Pheochromocytoma in pregnancy: case series and review of literature. *Eur J Endocrinol* 2017;177(2):R49–R58.
- 29 Kazaryan AM, Kuznetsov NS, Shulutko AM, Beltsevich DG, Edwin B. Evaluation of endoscopic and traditional open approaches to pheochromocytoma. *Surg Endosc* 2004;18:937–41.

Yleensä yli 2–3-kertaisesti viitealueen ylärajan ylittävät seerumin metanefriinin tai normetanefriinien pitoisuudet herättävät vahvan epäilyn katekoliamiineja tuottavasta kasvaimesta (16). Vain hieman suurentuneet (alle 2-kertaisesti yli viitealueen ylärajan) pitoisuudet voivat johtua väärästä positiivisesta tuloksesta. Seerumitutkimus voidaan toistaa siten, että potilas on makuuasennossa vähintään 30 minuuttia ennen näytteenottoa (18).

Mikäli kliininen epäily feokromosytoomasta ei ole kovin vahva, voidaan tilannetta jäädä seuraamaan kontrollikokein (16) tai harkita tuloksen kontrolloimista vuorokausivirtsan tutkimuksella, jolloin stressitilanteeseen liittyvä väärän positiivisen tuloksen mahdollisuus on pienempi. Dopamiinin aineenvaihduntatuotteen 3-MTA:n määrittäminen seerumin metanefriinien ja normetanefriinien lisäksi parantaa hieman diagnostisten testien herkkyyttä (19), koska silloin myös pelkästään dopamiinia tuottavat kasvaimet löydetään. Kromograniini A:n määrittäminen saattaa olla jossain tapauksissa avuksi, mikäli muiden biokemiallisten merkkiaineiden pitoisuudet ovat normaalit, kuten paraganglioomissa saattaa olla (19).

Jos tutkimusten lähtökohtana ovat potilaan oireet, kohtauksen ja oireiden aikana tai heti niiden jälkeen tehtyjen biokemiallisten tutkimusten normaaleiksi osoittautuvat löydökset sulkevat pois feokromosytooman mahdollisuuden. Tällöin kohtausoireille on etsittävä muita syitä (taulukko 3). Jos tutkimusten lähtökohtana on feokromosytoomaan viittaava kuvantamislöydös, saattaa kyseessä olla erittämätön kasvain, jolloin harkitaan jo radiologisen löydöksen pohjalta kirurgiaa.

### Kasvaimen paikantaminen

Jos laboratoriotutkimusten tulokset sopivat katekoliamiineja tuottavaan kasvaimeen, jatketaan selvittelyä kuvantamistutkimuksilla. Noin 95 % katekoliamiineja tuottavista kasvaimista sijaitsee vatsan alueella ja niistä noin 85 % lisämunuaisessa (17).

Ensisijainen kuvantamismenetelmä feokro-

## TAULUKKO 3.

### Feokromosytooman erotusdiagnostiikka

#### Endokriiniset syyt

Hypertyreosi  
Karsinoidioireyhtymä  
Hypoglykemia  
Medullaarinen kilpirauhassyöpä  
Vaihdevuosisoireet

#### Kardiovaskulaariset syyt

Labiiili essentiaalinen hypertensio  
Sydämen vajaatoiminta  
Rytmihäiriöt  
Iskeeminen sydänsairaus  
Baroreseptorin toimintahäiriö

#### Neurologiset syyt

Migreeni  
Aivoverenkiertohäiriö  
Autonominen neuropatia  
Posturaalinen ortostaattinen takykardiaoireyhtymä (POTS)

#### Muut syyt

Porfyria  
Mastosytoosi  
Paniikkihäiriö, ahdistuneisuus  
Lääkkeet (esim. MAO:n estäjät, sympatomimeetit)  
Huumeet (esim. kokaiini)

mosytoomaa epäiltäessä on tietokonetomografia (kuva 1), mutta myös magneettikuvaus on käyttökelpoinen varsinkin silloin, kun on erityisen tärkeää minimoida säderasitus, kuten lapsia ja raskaana olevia naisia tutkittaessa (20). Levinneessä taudissa sekä pään ja kaulan alueen paraganglioomissa magneettikuvaus on herkempi löytämään tautimuutokset (11).

Feokromosytoomaan viittaavia löydöksiä voivat olla tietokonetomografiassa natiivitiheys yli 10 Hounsfield-yksikköä (HU), varjoaineen puhdistuma alle 50 % 10 minuutin kohdalla injektioista (absoluuttinen washout). Magneettikuvausessa tärkeä löydös on voimakas T2-signaali. Molemmassa kuvantamistutkimuksissa näkyvät lisääntynyt verkkyyks, verenvuodot ja kystiset muutokset (20).

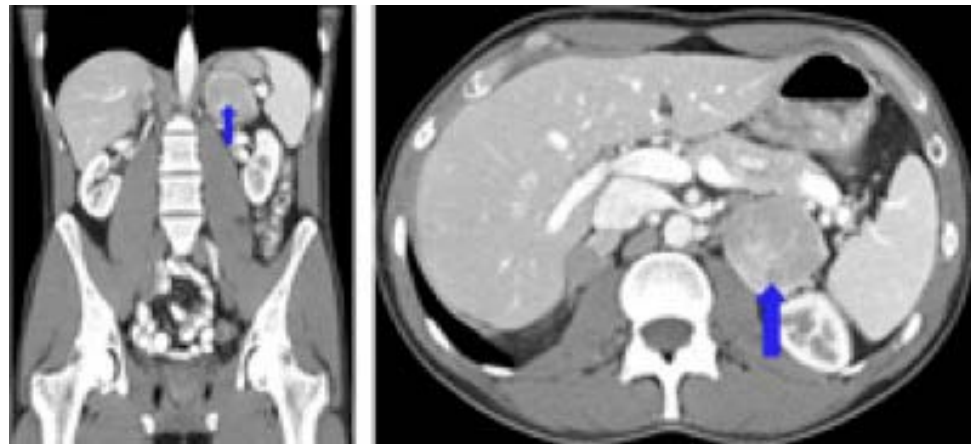
Positroniemissiotomografia (PET) yhdistettynä TT- tai magneettikuvaukseen mahdollistaa paragangliooman tai metastasoituneen feokromosytooman levinneisyyden tarkemman selvittämisen. Se helpottaa tautimuutosten paikantamista silloin, kun pelkällä anatomisella kuvantamisella ei ole pystytty osoittamaan kasvainta. Sopivimman merkkiaineen valintaan vaikutta-

- 30 Castinetti F, Taieb D, Henry JF ym. Management of endocrine diseases: Outcome of adrenal sparing surgery in heritable pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2016;174(1):R9–18.
- 31 Amar L, Baudin E, Burnichon N ym. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3822–8.
- 32 Fishbein L, Bonner L, Torigian DA ym. External beam radiation therapy (EBRT) for patients with malignant pheochromocytoma and non-head and -neck paraganglioma: combination with <sup>131</sup>I-MIBG. *Horm Metab Res* 2012;44:405–10.
- 33 Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N ym. Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131I)-meta-iodobenzylguanidine [(131I)-mIBG]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:47–60.
- 34 Gulenchyn KY, Yao X, Asa SL, Singh S, Law C. Radionuclide therapy in neuroendocrine tumours: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:294–308.
- 35 Ayala-Ramirez M, Feng L, Habra MA ym. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic extra-adrenal paragangliomas: insights from the largest single-institutional experience. *Cancer* 2012;118:2804–12.
- 36 Ayala-Ramirez M, Chougnet CN, Habra MA ym. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4040–50.
- 37 Oh DY, Kim TW, Park YS ym. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas. *Cancer* 2012;118:6162–70.

**KUVA 1.**

### Oikean lisämunuaisen kookas feokromosytooma

Kasvain (sininen nuoli) TT-kuvassa.



vat kasvaimen sijainti, taustalla oleva geenimutaatio ja kudoksen erilaistumisaste.

<sup>18</sup>F-fluorodeoksiglukoosin (<sup>18</sup>F-FDG-PET) avulla selvitetään kudosten glukoosin käyttöä. Sen saatavuus on hyvä ja se on hyödyllinen silloin, kun epäillään levinnyttä tautia (11,21). <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptidiin yhdistetyt somatostatiniagonistit (SST) (DOTATOC, DOTATATE, DOTA-NOC) sitoutuvat somatostatiinireseptoreihin, joita feokromosytoomat ja paraganglioomat ilmentävät (kuva 2) (22). <sup>68</sup>Ga-DOTA-SST-kuvauksella on osoittautunut lupaavaksi levinneessä taudissa, jossa on SDHB-mutaatio, pään ja kaulan alueen paraganglioomissa ja lutetium-radionuklidihoidon arvioinnissa levinneessä taudissa (23).

<sup>18</sup>F-DOPA-PET-kuvauksella voi olla hyödyllinen, jos TT-, magneetti- tai FDG-PET-kuvauksella jää negatiiviseksi, pään ja kaulan alueen paraganglioomissa ja tietyissä perinnöllisissä taudinkuvissa (21) (kuva 2). <sup>18</sup>F-DOPA on katekoliamiinin esiasteen levodopan analogi, jonka soluunotto on riippumaton kasvaimen hormonaalisesta aktiivisuudesta tai somatostatiinireseptorin ilmentymisestä. Suomessa <sup>18</sup>F-DOPA-PET-kuvauksella on saatavissa ainoastaan Turun PET-keskuksessa.

Jodibentsyyliguanidiinikuvausta (MIBG) voidaan harkita tapauksissa, joissa suunnitellaan levinneen taudin hoitoa <sup>131</sup>I-MIBG:llä (11).

### Lisämunuaisen sattumalta todetut kasvaimet

Lisämunuaisen sattumalta todetut kasvaimet ovat yleisiä löydöksiä vatsan alueen kuvantamistutkimuksissa (24). Epäselvästä lisämunuaiskasvaimesta ei koskaan pidä ottaa biopsianäytettä, ennen kuin feokromosytooman mahdollisuus on suljettu pois, koska näytteenotto voi johtaa feokromosytooman kriisiin.

Jos natiivi-TT-kuvasta mitattu lisämunuaisen kasvaimen tiheys on alle 10 HU, feokromosytoomaa ei tarvitse epäillä (25). Jos kasvaimen tiheys TT-kuvassa on yli 10 HU, feokromosytooma tulee sulkea pois joko virtsan tai seerumin metanefriinien määrittelyllä. Feokromosytooman poissulkua on tärkeää, koska se voi hoitamattomana johtaa kuolemaan, vaikka potilas olisikin oireeton.

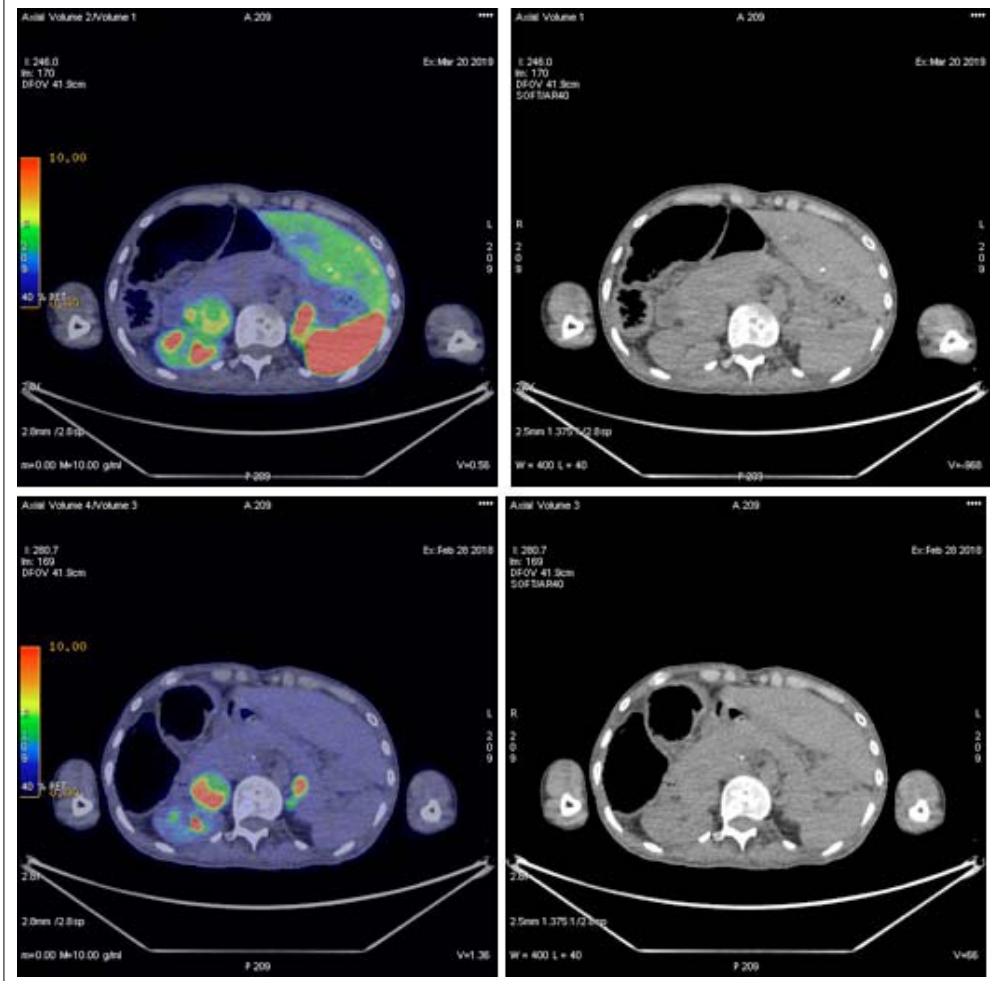
Biokemiallisten määritysten hyvän herkkyyden vuoksi feokromosytoomaa voi yleensä pitää poissuljettuna, mikäli seerumin tai vuorokausivirtsan metanefriinien ja normetanefriinien pitoisuudet ovat normaalit.

### Geenidignostiikka

Geenitutkimuksia tulee harkita käytännössä jokaisen potilaan kohdalla. Perinnöllisen taudin mahdollisuus tulisi tutkia etenkin silloin, kun potilas on nuori (alle 45-vuotias), kyseessä on paraganglioma tai molemminpuolinen feokro-

### Molemminpuoliset feokromosytoomat potilaalla, jolla on MEN2B-oireyhtymä

Ylärivissä <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC-PET-TT (fuusiokuva ja pieniannos-TT). Molemmissa lisämunuaisissa feokromosytoomiksi sopivat somatostatiinireseptoriposiitiiviset lisämunuaisekspansiot, joskin lisämunuaiset keräävät <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC-merkkiainetta myös fysiologisesti. Maksassa ja pernassa fysiologista merkkiaineen kertymää. Alarivissä saman potilaan aiempi <sup>18</sup>F-DOPA PET-TT (fuusiokuva ja matala-annos TT), jossa molemmat lisämunuaisekspansiot keräävät <sup>18</sup>F-DOPA-merkkiainetta, mikä sopii feokromosytoomiin.



mosytooma, sukulaisella on ollut feokromosytooma tai paragangliooma, tai muutoin herää epäily perinnöllisestä oireyhtymästä (11,19). Mikäli tauti todetaan perinnölliseksi, se vaikuttaa potilaan seurantaan, koska perinnöllisiin tauteihin liittyy lisääntynyt riski kasvaimen uusiutumiseen ja pahanlaatuisuuteen. Perinnöllisten tautien löytäminen auttaa myös sukulaisten tautien varhaisessa diagnostiikassa.

Viime vuosina geenidiagnostiikka on kehitty-

nyt huomattavasti. Nykyisin tunnetaan ainakin 15 geeniä, joiden mutaatio voi altistaa feokromosytoomalle tai paraganglioomalle (26). Mutaatiot SDH:n alayksiköissä A, B, C, ja D aiheuttavat perinnöllisiä paraganglioomaoireyhtymiä.

Suurin osa perinnöllisistä feokromosytoomista ja paraganglioomista liittyy mutaatioihin NF1-, RET-, SDHB-, SDHD- ja VHL-geeneissä. Diagnostiikassa on nykyisin suositeltavaa käyttää ensisijaisesti feokromosytooman ja para-



gangliooman geenipaneeleja (26). Potilaan hoitoa, tutkimuksia ja seuranta osataan kohdentaa yksilöllisemmin, kun sairauden taustalla oleva geenimutaatio on tiedossa.

### **Feokromosytooma ja raskaus**

Raskauden aikana kasvava kohtu saattaa painaa kasvainta erityisesti makuuasennossa, ja tämä voi aiheuttaa ainoastaan makuuasennossa todettavan hypertension. Myös sikiön liikkeet, kohdun supistukset ja vatsan palpaatio saattavat vapauttaa feokromosytoomasta runsaasti katekoliamiineja, jolloin voi kehittyä hypertensiivinen kriisi ja keuhkoedeema. Feokromosytooman oireet voivat muistuttaa pre-eklampsian oireita.

## *Geenitutkimuksia tulee harkita käytännössä jokaisen potilaan kohdalla.*

Biokemiallinen diagnostiikka ei eroa ei-raskaana olevien testauksesta. Kvantamistutkimukseksi raskauden aikana kannattaa valita magneettikuvaus ilman gadolinium-varjoainetta (27).

Hoitamattomana feokromosytomaan liittyvä äiti- ja lapsikuolleisuus saattaa olla jopa 40–50 %, joten taudin mahdollisuus on tärkeä pitää mielessä (28).

### **Hoito**

Feokromosytooman hoito on leikkaus. Jotta leikkaus sujuisi mahdollisimman turvallisesti, potilas tarvitsee preoperatiivisen lääkehoidon. Preoperatiivisen lääkehoidon tavoitteena on poistaa sairauden oireet ja normalisoida verenpaine. Koska feokromosytoomaleikkauksiin liittyy esihoidoista huolimatta kuolleisuutta, leikkaukset on perusteltua keskittää yliopistosairaaloihin.

Noin kaksi viikkoa ennen leikkausta aloitetaan alfasalpaajahoito, yleensä joko epäselektiivinen fenoksibentsamiini tai vaihtoehtoisesti selektiivinen alfa<sub>1</sub>-reseptoriantagonisti doksatsosiini, joka saattaa olla paremmin siedetty (17). Alfasalpauksen jälkeen aloitetaan beetasalpaajälääkitys takykardian estoon alkuun pienellä annoksella. Beetasalpaajahoitoa ei koskaan pidä aloittaa ennen alfasalpaajaa, koska verenpaine saattaa silloin paradoksaalisesti nousta.

Alfasalpaus lopetetaan leikkausta edeltävänä

iltana ja potilaan riittävästä nesteytyksestä huolehditaan. Beetasalpaajahoito lopetetaan leikkauksen yhteydessä.

Feokromosytooma voidaan useimmiten poistaa laparoskooppisesti, etenkin jos kasvain on kooltaan alle 10 cm. Myös vatsaontelon sisäiset paraganglioomat voidaan yleensä poistaa tähtytysleikkauksessa. Laparoskooppisiin leikkauksiin liittyy vähemmän komplikaatioita kuin avoleikkauksiin ja toipuminen on nopeampaa (29). Esilääkityksestä huolimatta hemodynamiikan hallinta feokromosytooman poistoleikkauksessa kasvainta käsiteltäessä saattaa olla hankalaa.

Perinnöllisiin kasvainoireyhtymiin liittyvä feokromosytooma saattaa olla molemminpuolinen. Molempien lisämunuaisten poistoa tulee harkita tarkkaan, koska potilas on sen jälkeen riippuvainen elinikäisestä hydrokortisoni- ja fludrokortisonikorvaushoidosta. Joskus voidaan harkita lisämunuaisten kuorikerroksen säästävää leikkausta, jolloin pystytään välttämään korvaushoidon tarve (30).

### **Seuranta**

Potilaan parantuminen leikkauksen jälkeen voidaan varmistaa mittaamalla seerumin tai virtsan metanefriinit ja normetanefriinit 2–6 viikon kuluttua leikkauksesta (19). Koska histologisen tutkimuksen perusteella ei pystytä varmuudella sulkemaan pois pahanlaatuista tautia ja tiedetään, että feokromosytooma saattaa uusiutua vuosien kuluttua primaarikasvaimen poiston jälkeen, tulee potilaita seurata vähintään 10 vuotta (16,19). Suositusten mukaan potilaita, joilla tiedetään olevan erityisen suuri uusiutumismiski (paragangliooma, nuoret potilaat, suuri feokromosytooma, geneettinen alttius), seurataan elinikäisesti (16).

Seuranta toteutetaan yleensä vuosittaisilla biokemiallisilla tutkimuksilla ja tarvittaessa kvantamistutkimuksilla, mikäli uusiutumisen riski arvioidaan erityisen suureksi.

### **Maligni feokromosytooma**

Noin 10 % feokromosytoomista on pahanlaatuisia (19). Paraganglioomat käyttäytyvät feokromosytoomia useammin pahanlaatuisesti (14). Erityisen suuri pahanlaatuisen paragangliooman riski liittyy SDHB-geenin mutaatioon (31).

Pahanlaatuisia feokromosytoomaa ei pysty luotettavasti erottamaan hyvänlaatuisesta kasvaimesta histologisen tutkimuksen tai bioke-

#### SIDONNAISUUDET

Heidi Immonen, Minna Soinio:  
Ei sidonnaisuuksia.

mian perusteella, vaan ainoastaan etäpesäkkeet ovat varma osoitus pahanlaatuisuudesta (19). Etäpesäke löytyy useimmiten imusolmukkeista, luustosta, maksasta tai keuhkoista (31).

Leikkaus on ainoa parantava hoito. Levinneissäkin taudissa suositellaan poistamaan kaikki mahdollinen kasvainkudos, sillä se saat-

### *Leikkaus on ainoa parantava hoito.*

taa helpottaa oireita ja parantaa ennustetta (17). Levinyttä tautia sairastavia potilaita hoidetaan yksilöllisesti yhteistyössä syöpätautien ja endokrinologian yksikön kesken.

Jos tauti ei ole kirurgisesti hoidettavissa, on palliatiivisena hoitona käytetty sädehoitoa, <sup>131</sup>MIBG -ablaatiota tai muuta radionuklidihoittoa, kuten <sup>177</sup>Lu-DOTATATE-hoittoa, kemoterapiaa, sunitinibia ja everolimuuksia (32–37). Metastasoitunutta tautia sairastavat potilaat tarvitsevat yleensä pysyvän alfasalpaajälääkityksen, jos katekolamiinin erityys pysyy lisääntyneenä palliatiivisista hoidoista huolimatta.

#### Lopuksi

Feokromosytooma on tärkeää tunnistaa, koska se on useimmiten hoidettavissa ja toisaalta hoitamattomana se voi johtaa äkkikuolemaan. Se suurentaa myös kardiovaskulaari- ja diabetes-riskiä.

Epäilyn herättyä määritetään seerumin tai vuorokausivirtsan metanefriinien pitoisuus. Ensisijainen kuvantamistutkimus on yleensä TT. Uudet PET-merkkiaineet ovat osoittautuneet hyödyllisiksi taudin laajuuden selvittelyissä.

Hoitona on leikkaus esihoidon jälkeen. Feokromosytooman ja paragangliooman taustalla on usein geneettinen alttius. Taustalla olevan geenimutaation tunnistaminen auttaa arvioimaan ennustetta sekä suunnittelemaan hoitoa ja seurantaa. Siitä on myös merkittävä apu sukulaisten tautien varhaisessa diagnostiikassa.

Feokromosytooman poiston jälkeen potilaat tarvitsevat pitkäaikaisen seurannan endokrinologian yksikössä. ●

**ENGLISH SUMMARY** | [www.laakarilehti.fi/english](http://www.laakarilehti.fi/english)

Phaeochromocytoma – a rare and unexpectedly behaving adrenal tumour

HEIDI IMMONEN, MINNA SOINIO

HEIDI IMMONEN

M.D., Ph.D., Specialist in Internal  
Medicine and Endocrinology  
Department of Endocrinology,  
Operational Division of Medicine,  
Turku University Hospital

# Phaeochromocytoma – a rare and unexpectedly behaving adrenal tumour

Phaeochromocytomas are uncommon catecholamine-producing tumours with variable clinical presentation. A timely diagnosis and treatment can prevent potentially life-threatening complications. Symptoms are commonly episodic. A combination of headache, sweating and palpitations is known as a classic triad. Hypertension, either paroxysmal or persistent, is common in patients with phaeochromocytoma. Initial biochemical testing includes measurement of metanephrines in plasma or urine, both of which have very high diagnostic sensitivity. Computed tomography (CT) scanning is the preferred imaging modality. Magnetic resonance imaging (MRI) is the second best scanning modality and is reserved especially for patients in whom radiation exposure should be limited. In addition to anatomical imaging, functional imaging with  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{18}\text{F}$ -FDG or  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-SST (somatostatin receptor agonist) in combination with positron emission tomography (PET) is useful in evaluation of phaeochromocytomas. Choice of a PET ligand depends on specific clinical features, such as metastasis and underlying genetic mutation. As almost 40% of all phaeochromocytoma patients harbour a genetic mutation, genetic testing should be at least considered in all patients with phaeochromocytoma. Laparoscopic tumour resection is the standard treatment. Preoperative medical preparation using an alpha-blocker is mandatory in all patients. Currently, there are no means of ruling out potentially malignant tumours based on pathologic examination. Long-term follow-up of patients who have undergone surgery is needed as tumours can recur even after many years. Rates of recurrence are highest in those with familial disease.