

Kh. Baker¹, P. Morávek¹, J. Čáp²,
P. Jaroslav¹, M. Louda¹

¹Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
přednosta doc. MUDr. P. Morávek, CSc.

²II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové
přednosta prof. MUDr. J. Malý, CSc.

FEOCHROMOCYTOM OBOU NADLEDVIN SE SOUČASNOU EXTRAADRENÁLNÍ LOKALIZACÍ: KAZUISTIKA

KLÍČOVÁ SLOVA

bilaterální feochromocytom nadledvin
extraadrenální feochromocytom
tumory nadledvin
mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN 2)

KEY WORDS

bilateral feochromocytoma of adrenals
extraadrenal feochromocytoma
adrenal tumours
multiple endocrine neoplasias (MEN 2)

SOUHRN

V kazuistickém sdělení autoři popisují neobvyklý případ postižení obou nadledvin feochromocytomem se současnou extraadrenální lokalizací. U 26leté dívky byly při pátrání po možné příčině druhotné hypertenze prokázány 3 nádory. V anamnéze byla zjištěna pozitivní rodinná zátěž s výskytem feochromocytomu u otce a strýce. Nález byl indikován k operačnímu řešení, tj. bilaterální adrenalectomii a exstirpaci extraadrenálního tumoru. Operační léčba vedla k odstranění feochromocytomu bez rezidua a arteriální hypertenze vymizela. Nyní, 10 měsíců po operaci, má pacientka při substituci hypokorticismu normální hodnoty krevního tlaku, bez nutnosti hypotenzivní léčby.

SUMMARY

FEOCHROMOCYTOMA OF BOTH ADRENALS WITH CONCURRENT EXTRAADRENAL LOCALIZATION - CASE REPORT

In casuistic report the authors describe an unusual case of the affection of both adrenals with feochromocytoma with concurrent extraadrenal localization. Three carcinomas were found at 26 years old woman during the detection of possible cause of secondary hypertension. In anamnesis there was found positive familiar load with occurrence of feochromocytoma at the father and uncle. The finding was indicated to operational solution i.e. bilateral adrenalectomy and extirpation of extraadrenal tumour. Conclusion: operational therapy led to the removal of feochromocytoma without residuum and arterial hypertension vanished. Nowadays, 10 months after the operation and with the substitution of hypocorticism the patient has normal blood pressure values with no hypotensive therapy required.

ÚVOD

Jednou z možných příčin vysokého arteriálního tlaku je nadprodukce katecholaminů způsobená feochromocytomem dřeně nadledviny. Oboustranné postižení nadledvin tímto nádorem je vzácné a současnou extraadrenální lokalizaci feochromocytomu jinde v sympatickém nervstvu lze považovat za výjimečnou. Na urologické klinice v Hradci Králové jsme léčili nemocnou s touto diagnózou. Vzhledem k výjimečnosti rozsahu a lokalizace onemocnění prezentujeme kazuistiku této pacientky.

KAZUISTIKA

V ordinaci praktického lékaře byla vyšetřena 26letá pacientka pro nadměrné pocení, pocity na omdlení a občasné večerní palpitace. V osobní anamnéze udává laparoskopii pro ovariální cystu, jinak vážněji nestonala. Obtíže trvají asi 1 rok. Při vyšetření byl zjištěn zvýšený krevní tlak a byla zahájena medikamentózní terapie Amiclotonem® (amilorid 2,5 mg) 1 tbl denně. V rodinné anamnéze pacientky se vyskytoval feochromocytom - otec nemocné měl v roce 1998 resekován feochromocytom pravé nadledviny a jeho

bratr (strýc naší pacientky) byl operován pro feochromocytom ve 14 letech a pro recidivu ve 27 letech. Z těchto důvodů a pro kompatibilní klinické příznaky byla nemocná odeslána na podrobné endokrinologické vyšetření s podezřením na stejnou diagnózu. Při vyšetření byl zjištěn zvýšený výdej katecholaminů a jejich metabolitů moči za 24 hodin: kyselina vanilmandlová 8,9 mg/d (norma 1,8–6,7 mg/d), noradrenalin 1 987 nmol/d (norma 100–620 nmol/d), adrenalin 42 nmol/d (norma > 110 nmol/d). Na ultrazvukovém vyšetření retroperitonea bylo nalezeno oboustranné zvětšení nadledvin. Stav byl uzavřen jako suspektní oboustranný feochromocytom. K verifikaci nálezu byla provedena počítačová tomografie (CT) ledvin, nadledvin a retroperitonea s nálezem bilaterální expanze v nadledvinách o velikosti 22 × 22 × 20 mm vpravo, 15 × 15 × 13 mm vlevo a dalšího ložiska v medioklavikulární čáře vpravo ve výši předního okraje jater. Scintigrafické vyšetření MIBG (metaiodobenzylguanidin) potvrdilo podezření na mnohočetný výskyt feochromocytomu v těchto lokalizacích. K přesnému určení extraadrenálního umístění feochromocytomu bylo doplněno vyšetření magnetickou rezonancí (MRI), které potvrdilo přítomnost ložiska o velikosti 45 × 25 × 25 mm vpravo od střední čáry ventrálně od velkých cév (obr. 1).

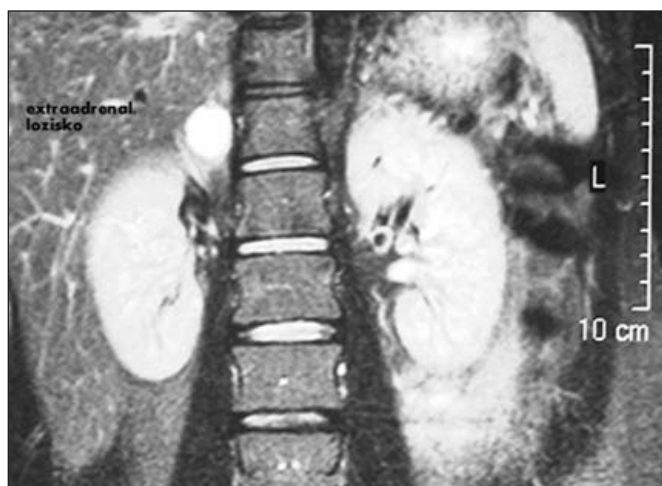
Na základě provedených vyšetření byla pacientka indikována k operačnímu řešení - bilaterální adrenalectomii a exstirpaci extraadrenálního ložiska (obr. 2). Na doporučení endokrinologa byla před operací zahájena medikamentózní léčba alfasympatolytikem Cardura 4 mg XL® (Doxazosin). Po 14denní terapii jsme dne 6. 1. 2003 odstranili v jedné době obě nadledviny a extraadrenální tumor. Operovali jsme ze středního řezu transperitoneálně. V průběhu operace při manipulaci s extraadrenálním nádorem bylo hlášeno anesteziologem výrazné zvýšení arteriálního tlaku - kolem 220/110 mmHg. Krevní tlak byl korigován medikamentózní léčbou - Catapresan 0,15 mg inj® (klonidin). Peroperačně byl jednorázově podán Hydrocortison® i.v. v dávce 200 mg.

Od 1. pooperačního dne zahájena substituční léčba hydrokortizonem (Hydrocortison® i.v.) v denní dávce 300 mg, která byla postupně snižována až na 30 mg hydrokortizonu denně per os. Pooperační průběh byl nekomplikovaný, krevní tlak byl ve fyziologickém rozmezí bez nutnosti antihypertenzivní léčby. Od 5. pooperačního dne bylo nutno korigovat hypokalemii. Byl podáván Kalnormin® 3krát 1 tbl (kalium chloratum). Po 3 dnech se hladina kalia stabilizovala do mezí fyziologické normy bez nutnosti substituce mineralokortikoidy. Pacientka byla kardiopulmonálně kompenzována, laboratorní výsledky byly normální. Hojení rány probíhalo per primam. Domů byla propuštěna zhojena, bez hypertenze, na substituci kortikoidy (Hydrocortison® tbl 10 mg 2-1-0).

Histologicky byl potvrzen feochromocytom v obou nadledvinách i extraadrenálním ložisku. Nemocná je v současné době 10 měsíců po operaci, je sledována na urologické ambulanci a v endokrinologické poradně FN Hradec Králové. Je bez klinických obtíží a známek recidivy základního onemocnění, není nutno podávat hypotenziva. Naopak, pro nižší krevní tlak jí byla za 2 měsíce po operaci nasazena substituce mineralokortikoidy (Fludrocortison 1 tbl denně). Výdej katecholaminů moči zůstává nízký (adrenalinu 12 a noradrenalinu 27,6 nmol/d).

DISKUSE

Fechochromocytom je nádor z chromafinních buněk sympato-adrenálního systému. Vyznačuje se trvalou nebo paroxysmální hypersekrecí katecholaminů vyvolávajících hypertenzi. Typickými příznaky jsou dále pocení, palpitate, červenání a bolesti hlavy.



Obr. 1. MRI-snímek zachycující extraadrenální ložisko o velikosti 45 × 25 × 25 mm.



Obr. 2. Snímek ukazující odstraněnou pravou nadledvinu s tumorem.

Fechochromocytom se vyskytuje u 0,1–0,2 % hypertoniků [1]. U naší nemocné jsme zjistili zvýšení hodnot krevního tlaku jak systolického, tak i diastolického. Jde obvykle o benigní tumory (90 %). Jedná-li se o nádory maligní, jsou dle literárních údajů častěji lokalizované extraadrenálně (až 30 %). V našem případě šlo o benigní afekci, a to i u ložiska extraadrenálního. Bilaterální výskyt paragangliomu je vzácný. Ve velkém souboru 147 nemocných operovaných na jednom pracovišti, se feochromocytom našel bilaterálně v 7 případech a extraadrenálně u 19 pacientů [2].

U naší nemocné šlo o familiární feochromocytom. Familiárně se feochromocytomy vyskytují jako součást mnohočetné endokrinní adenomatózy typu II (MEN-2), kdy je příčinou mutace RET-genu [3], u von Hippelovy-Lindauovy choroby způsobené mutací VHL-genu [4] a vzácně při neurofibromatóze typu I. Je také znám familiární výskyt feochromocytomu bez známek výše uvedených syndromů, jak tomu bylo v našem případě. Genetický základ familiárního výskytu extraadrenálního feochromocytomu (familiárního výskytu paragangliomů) byl prokázán teprve nedávno v mutaci podjednotek enzymu sukcinat dehydrogenázy B (SDHB) a D (SDHD) [5]. Donedávna se tradovalo, že familiární výskyt má 10 % případů.

Podrobným genetickým vyšetřením lze zjistit genovou mutaci u čtvrtiny zdánlivě sporadických feochromocytomů [6]. Hereditární mutaci je nutno předpokládat zejména při extraadrenálním výskytu feochromocytomu (izolovaném nebo spolu s tumorem v nadledvině), při němž byla zjištěna mutace SDHB v 50 %, SDHD ve 36 % a VHL v 17 % případů. Nikdy nebyla mutace v genu RET [6]. Jakkoliv nemáme v našem případě genetické vyšetření provedeno, pravděpodobná je mutace některé z podjednotek SDH.

Feochromocytom je diagnostikován většinou u nemocných mezi 3. a 5. dekádou [7]. Protože je jeho výskyt v populaci nemocných s hypertenzí vzácný a klinické příznaky často nespecifické, je diagnostika založena na laboratorním průkazu zvýšené produkce katecholaminů. Nejvyšší senzitivitu má vyšetření volných metanefrinů (metanefrinu a normetanefrinu) v séru (99%), následované vyšetřením frakcionovaných metanefrinů v moči (97%), nižší senzitivitu pak pozorujeme u volných katecholaminů v moči (86%) a konečně nejnižší při stanovení kyseliny vanilmandlové (VMK) v moči (64%). VMK má však vysokou specifitu (95%) [8,9]. Radiologická diagnóza slouží k určení lokalizace a velikosti nádoru. Tyto údaje jsou nutné pro plánování operační léčby. CT– a MRI–vyšetření detekují ložisko s 90% přesností [10]. Scintigrafie pomocí MIBG (metaiodobenzylguanidin) má téměř 100% spolehlivost [11]. Je to dáno zvýšenou vaskularizací až u 80 % feochromocytomů, která umožňuje dobré zobrazení nádorů při aplikování kontrastní látky nebo radionuklidu. Všechny tyto vyšetření jsme využili u naší nemocné a tumor jsme bezpečně lokalizovali.

Léčba feochromocytomu je operační, tj. adrenalektomie, či exstirpace extraadrenálního ložiska, která vede k vyléčení u 90 % takto postižených hyperteniků [1,7,17]. U feochromocytomu je nutná speciální předoperační příprava, která spočívá v terapii alfasympatolytiky (fenoxybenzamin, prazosin), jež pomáhají k doplnění objemu krve a stabilizaci krevního tlaku (nemocní často trpí hypovolemií), a betasympatolytiky (např. labetalol, propranolol), která omezují tachykardii a snižují riziko ischemie myokardu [12,13]. Tato terapie snižuje operační mortalitu z 50 % na 0–3 %. Peroperační terapie nitráty nebo fentolaminem je nezbytná ke korekci eventuální hypertenzní krize. Podávání katecholaminů, krystaloidů, koloidů a v některých případech i krevních derivátů (plazma, krev) je někdy nutné ke korekci hypotenze, která vzniká po odstranění feochromocytomu následkem vazodilatace v periférii [14,15,16]. V případě bilaterální epinefrectomie je nutné již během operace zahájit substituční terapii hydrokortizonem v dávce 100 mg intravenózně a postoperačně pokračovat po 6 hodinách. Po operaci je třeba nemocného monitorovat na jednotce intenzivní péče a náhlé výkyvy tlaku včas adekvátně upravit. Dávka hydrokortizonu se po domluvě s endokrinologem postupně snižuje a nakonec se pacient převede na perorální podávání. Po odstranění obou nadledvin je třeba trvale pokračovat v substituční terapii.

Pokud je nižší krevní tlak (nutno měřit i ve stoje) a/nebo vyšší kalemie, přidá se navíc ještě mineralokortikoid (fludrokortizon). Pacienty po operaci feochromocytomu musíme dispenzarizovat a v pravidelných intervalech monitorovat hladiny metabolitů katecholaminů v moči a eventuálně vyšetřovat zobrazovacími metodami [1,7,16,17].

LITERATURA:

1. Blake JT. Disorders of the adrenal glands (chapter 31). Smith's General Urology. San Francisco: Lange Medical Book 1995: 562.
2. Plouin PF, Duclos JM et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1480–6.
3. Bugalho MJ, Domingues R et al. Molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia Type 2. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3: 769–79.
4. Walther MM, Reiter R et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol* 1999; 162: 659–64.
5. Astuti D, Latif F et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 49–54.
6. Neumann HP, Bausch B et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459–66.
7. Petřík R. Onemocnění nadledvin. In: Dvořáček J et al. *Urologie*. Praha: ISV 1998. 3. vol: 1427–1457.
8. Lenders JW, Pacak K et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427–34.
9. Golub MS, Tuck ML. Diagnosis and therapeutic strategies in pheochromocytoma. *The Endocrinologist* 1992; 2: 101.
10. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diag Imaging* 1991; 69–118.
11. Campeau RJ, Garcia OM et al. Pheochromocytoma. Diagnosis by scintigraphy using iodine I131 metaiodobenzyl-guanidine. *Southern Med J* 1991; 1221–1230.
12. Cherki S, Causeret S et al. Current management of pheochromocytoma: about 50 cases. *Ann Chir* 2003; 128(4): 232–6.
13. Vanherpe H. Nadledviny. In: Eichenauer RH, Vanherpe H. *Urologie, klinika a praxe*. Praha: Scientia Medica 1996; 227–238.
14. Artusio JF jr. Anesthesia for pheochromocytoma. In: Malhotra V. *Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery* New York: McGraw-Hill 1995: 79–92.
15. Niruthisard S, Chatrakaw P et al. Anesthesia for one-stage bilateral pheochromocytoma resection in a patient with MEN type IIa: attenuation of hypertensive crisis by magnesium sulfate. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(1): 125–30.
16. Baraka A, Siddik-Sayyid S et al. Variable hemodynamic fluctuations during resection of multicentric extraadrenal pheochromocytomas. *Can J Anaesth* 2002; 49(7): 682–6.
17. Darracott EV jr, Blumenfeld JD. The adrenals. *Campbell's Urology* 7th Ed. Philadelphia: WB Saunders 1998: 2953–2963.

MUDr. Khaled Baker
Urologická klinika
FN Hradec Králové
Sokolská 408, Hradec Králové 500 05