

Feochromocytom – nádor zajímavý i pro kardiology

Tomáš Zelinka¹, Hana Turková¹, Zdeněk Musil², MUDr. Jiří Widimský jr.¹

¹ Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze, III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

² Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

Zelinka T, Turková H, Musil Z, Widimský J jr. **Feochromocytom – nádor zajímavý i pro kardiology.** *Cor Vasa* 2011;53:454–460.

Feochromocytomy a funkční paragangliomy patří mezi katecholaminy produkující nádory s typickými záchvatovitými příznaky (bolesti hlavy, palpitace, pocení a hypertenze). Biochemická diagnostika se provádí pomocí stanovení metanefrinů v plazmě nebo v moči nejen u klinického podezření na feochromocytom, ale také u pacientů s náhodně zjištěným tumorem nadledviny nebo u nosičů mutací genů spojených s výskytem feochromocytomu a paragangliomu. Ze zobrazovacích metod máme k dispozici výpočetní tomografii (méně často magnetickou rezonanci) a funkční vyšetření s [¹²³I]-metaiodobenzylguanidinem. K úspěšné operaci (většinou pomocí minimálně invazivní chirurgie) je nutno pacienty připravit medikamentózně alfa-blokátory. Po úspěšné operaci musíme pacienty dlouhodobě sledovat pro možnou recidivu tumoru. Terapie metastatického feochromocytomu představuje nadále terapeutický problém.

Klíčová slova: Feochromocytom – Funkční paragangliom – Endokrinní hypertenze

Zelinka T, Turková H, Musil Z, Widimský J jr. **Pheochromocytoma – tumor interesting also for cardiologists.** *Cor Vasa* 2011;53:454–460.

Pheochromocytomas and functional paragangliomas are catecholamine-producing tumors which present typical paroxysmal symptoms (headache, palpitations, sweating and hypertension). Biochemical testing for pheochromocytoma is performed by using measurement of metanephrines in either plasma or urine not only in subjects with clinical suspicion of pheochromocytoma but also in subjects with incidentally discovered adrenal mass or in subjects with genetic predisposition for pheochromocytoma and paraganglioma. To localize pheochromocytoma, computed tomography (less frequently magnetic resonance imaging) and functional imaging with [¹²³I]-metaiodobenzylguanidine are used. Medical pre-treatment is essential for successful tumor removal which is performed mostly by minimal invasive surgery. Long-term follow-up is mandatory due to possible tumor recurrence. Metastatic pheochromocytoma still remains a therapeutic challenge.

Key words: Pheochromocytoma – Functional paraganglioma – Endocrine hypertension

Adresa: Doc. MUDr. Tomáš Zelinka, III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, e-mail: tzeli@lf1.cuni.cz

Definice

Feochromocytom (FEO) a funkční paragangliom jsou nádory, které syntetizují, ukládají a metabolizují katecholaminy, avšak vylučovat je vždy nemusejí. Feochromocytom je odvozen z chromafinních buněk dřeně nadledvin (v 80–90 % případů), kdežto funkční paragangliom vychází z buněk asociovaných se sympatickým nervovým systémem (od hrudníku až po pánev). Dříve se funkční paragangliomy označovaly jako extraadrenální FEO. Na druhé straně můžeme FEO považovat za intraadrenální paragangliom. V tomto článku budeme za FEO považovat jak vlastní feochromocytom, tak i funkční paragangliom. Nádory, které vycházejí z buněk asociovaných s parasympatickým

nervovým systémem, jsou lokalizovány do oblasti hlavy a krku a označujeme je jako paragangliomy hlavy a krku. Bývají většinou sekrečně němé a typické známky nadbytku katecholaminů u nich nebývají přítomny.^{1,2}

Výskyt

Feochromocytom je na rozdíl od primárního hyperaldosteronismu velmi vzácnou příčinou sekundární hypertenze, vyskytuje se u 0,05–0,1 % všech hyperteniků. V poslední době bývá až 25 % FEO diagnostikováno nejdříve jako tzv. incidentalom (náhodně zjištěný tumor) nadledviny, což ukazuje na relativně chudé klinické projevy některých

Práce vznikla s podporou výzkumných záměrů Ministerstva školství: 0021620807, 00221620808 a grantu IGA MZ ČR NT12336-4/2011.

tumorů. Na FEO musíme tedy pomýšlet při diferenciální diagnostice nejen tumorů nadledvin, ale také retroperitonea.^{3,4}

Feochromocytom je z pohledu patologické klasifikace velmi zvláštní nádor. Prakticky nikdy ho nemůžeme označit za benigní nádor, neboť k metastatickému rozsevu (nejčastěji lymfatické uzliny, kosti, játra, plíce), který je jediným diagnostickým kritériem pro případnou malignitu, může dojít i více než deset let od diagnózy primárního nádoru. Zhruba v 10–36 % případů můžeme počítat s maligním výskytem (nejčastěji u pacientů s tumory na podkladě mutace genu *B* podjednotky enzymu sukcinátdehydrogenázy [*SDHB*], u nichž se mohou metastatické tumory vyskytovat až v 70–97 %).^{5,6} Určitým prediktorem malignity je primární lokalizace tumoru (tj. extraadrenální) a mutace genu *SDHB*. Jistým vodítkem ale může být i velikost primárního nádoru.⁷

Genetika

Zatím byly identifikovány zárodečné mutace osmi různých genů spojených se vznikem FEO nebo paragangliomu (tabulka 1). Hereditární FEO je spojen s mnohočetnou endokrinní neoplazií 2 (MEN 2A nebo MEN 2B), neurofibromatózou I (NF 1), von Hippelovým-Lindauovým syndromem (VHL) a také zcela nově i s mutací genu pro transmembránový protein *TMEM127*.⁸ Paragangliomy vznikají na podkladě zárodečných mutací genů pro *B* a *D* podjednotku sukcinátdehydrogenázy (*SDHB* a *SDHD*), přičemž mutace *C* podjednotky sukcinátdehydrogenázy (*SDHC*) jsou spojeny s funkčním paragangliomem zcela vzácně (tabulky 1 a 2). V poslední době pak byly popsány i mutace genu *SDHAF2*.⁹ Pro všechny syndromy je charakteristické, že jsou autosomálně dědičné, v případě mutací *SDHD* se uplatňuje i mateřský imprinting. Zajímavé je také, že i typ mutace předurčuje biochemický fenotyp jednotlivých nádorů.¹⁰ Dále je FEO (většinou jako paragangliom) součástí Carneyovy triády (nádory kůry nadledvin a ostatní nádory, např. žaludeční stromální nádory nebo plicní chondrom). U tohoto syndromu ale kauzální mutace ještě nebyla objevena.

Genetické vyšetření pacientů s FEO se již stalo standardním vyšetřením, neboť FEO může být první (a také jedinou) manifestací uvedených syndromů. Důležitost genetického vyšetření podtrhuje i to, že může mít také prognostický význam, neboť především mutace genu *SDHB* jsou spojeny s častým výskytem maligního nádoru.¹¹ Jisté zjednodušení do genetického vyšetření můžou přinést i patologové – mutace genů *SDHx* je dnes možno zjišťovat i histochemickým vyšetřením tumoru, což může celé pátrání po případných mutacích velmi zjednodušit a zrychlit.¹²

V posledním desetiletí se ukázalo se, že až 24 % pacientů se sporadickým FEO může mít do té doby nepoznanou mutaci zmíněných genů,¹³ byť tato frekvence zcela jistě závisí na studované populaci. Genetické vyšetření bychom měli nabídnout především mladším jedincům s FEO (se začátkem příznaků před 50. rokem, neboť musíme mít

Tabulka 1 Hlavní klinické projevy syndromů spojených s feochromocytomem a paragangliomem

Von Hippel-Lindau

Typ 1 (bez feochromocytomů):

- cysty a karcinomy ledvin
- hemangioblastomy sítnice a centrálního nervového systému
- cysty a nádory pankreatu
- nádory saccus endolymphaticus
- cystadenomy nadvarlete

Typ 2 (s feochromocytomy):

- 2A: ■ hemangioblastomy sítnice a centrálního nervového systému
■ nádory saccus endolymphaticus
■ cystadenomy nadvarlete
■ feochromocytom (vzácně i funkční nebo afunkční paragangliom)
- 2B: ■ cysty a karcinomy ledvin
■ hemangioblastomy sítnice a centrálního nervového systému
■ cysty a nádory pankreatu
■ nádory saccus endolymphaticus
■ cystadenomy nadvarlete
■ feochromocytom (vzácně i funkční nebo afunkční paragangliom)
- 2C: ■ pouze feochromocytom (vzácně i funkční paragangliom)

Mnohočetná endokrinní neoplazie 2

- 2A: ■ medulární karcinom štítné žlázy
■ feochromocytom
■ primární hyperparatyreóza
■ kožní lichen amyloidosis
- 2B: ■ medulární karcinom štítné žlázy
■ feochromocytom
■ mnohočetné neuromy
■ marfanoidní habitus
- FMT: ■ pouze familiární medulární karcinom štítné žlázy

Neurofibromatóza 1

- mnohočetné kožní nebo slizniční fibromy
- kožní skvrny *café au lait*
- feochromocytom

Familiární feochromocytom (*TMEM127*)

- feochromocytom
- vzácně paragangliomy břicha a hlavy a krku

Syndrom paragangliomu I (*SDHD*)

- paragangliomy hlavy a krku (tumory karotického tělíska, vagové, jugulární paragangliomy bubínku)
- feochromocytom
- paragangliomy břicha, pánve a hrudníku

Syndrom paragangliomu 4 (*SDHB*)

- paragangliomy břicha, pánve a hrudníku
- feochromocytom
- paragangliomy hlavy a krku
- karcinom nadledviny z jasných buněk (zcela vzácně)

Syndrom paragangliomu 3 (*SDHC*)

- paragangliomy hlavy a krku
- zcela vzácně funkční paragangliom břicha a feochromocytom

Syndrom paragangliomu 2 (*SDHAF2*)

- paragangliomy hlavy a krku

na paměti, že rozdíl mezi začátkem příznaků a diagnózou tumoru může být i 10 let), dále všem pacientům s funkčními paragangliomy a maligním FEO. V České republice se genetické vyšetření provádí v Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze, imunohistochemické vyšetření k vyloučení mutace genu *SDHx* bude v dohledné době provádět Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze.

Tabulka 2 Hereditární feochromocytom a funkční paragangliom: základní fakta

Parametr	Von Hippel-Lindau	Mnohočetná endokrinní neoplazie 2	Neurofibromatóza 1	TMEM127	Syndrom paragangliomu 1	Syndrom paragangliomu 4
Gen	VHL	RET	NF1	TMEM127	SDHD	SDHB
Chromosom	3p25-26	10q11.2	17q11.2	2q11	11q23	1p36.13
Protein	pVHL19 a pVHL30	Tyrosin-kinázový receptor	Neurofibromin	Transmembránový protein spojený s regulačním signálním komplexem mTORC1	Membránou prostupující podjednotka ve vnitřní stěně mitochondrií (cybS)	Katalytický Fe-S protein
Četnost zárodečných mutací u sporadického feochromocytomu (%)	2–13	< 5	3	3	0,5–7	3–10
Četnost maligního postižení (%)	5	3	3–11	3–5	3	až 97
Katecholaminový fenotyp nádoru *	NA	A	A	A, NA	NA	NA, DA
Postižení nadledvin	++	++	++	++	+	+
Bilaterální postižení nadledvin	++	++	+	+	+	–
Extraadrenální postižení	+	–	–	–+	++	++
Mnohočetné postižení	–	–	–	–	++	+

* Katecholaminový fenotyp tumoru je vyjádřen jako převážně produkující adrenalin nebo jeho metabolit metanefrin (A) nebo převážně produkující noradrenalin nebo jeho metabolit normetanefrin (NA) s možnou nadprodukcí dopaminu (DA).

SDHB – gen pro podjednotku B sukcinátdehydrogenázy; SDHD – gen pro podjednotku D sukcinátdehydrogenázy; cybS – malá podjednotka cytochromu b.

++; +; –, relativní pravděpodobnosti adrenálního nebo extraadrenálního postižení od vysokého po nízké.

Upraveno podle citace 15.

Klinické projevy

Za klinické příznaky FEO je zodpovědná především nadprodukce katecholaminů – noradrenalinu a adrenalinu, méně často jsou způsobeny útlakem vlastního tumoru nebo současnou nadprodukcí jiných substancí tumorem, např. ACTH nebo interleukinu 6.

Katecholaminy produkované v nadměrném množství vedou často ke klasické triádě záchvatovitých příznaků – bolestem hlavy, pocení a palpitacím, pro FEO je typické i zblednutí (tabulka 3).¹⁴ K záchvatovitým příznakům mohou vést i některé stimuly, například anestezie, přímá a nepřímá manipulace s tumorem, nebo i močení. Akutní katecholaminovou krizi může vyvolat i podávání některých látek, jako jsou např. glukagon, histamin, tyramin, metoclopramid, tricyklická antidepresiva nebo inhibitory monoaminoxidázy a beta-blokátory. Feochromocytom se může ale vyskytovat i bez záchvatovitých příznaků, a tak jediným příznakem může být jen lehká hypertenze, nebo mohou být pacienti zcela asymptomatictí (typické je to právě pro ty pacienty, u nichž byl FEO zjištěn jako incidentalom nadledviny, nebo v rámci screeningu nosičů mutací genů spojených s výskytem FEO).¹⁵ Trvalá sekrece katecholaminů může vést k trvalé hypertenzi, kdežto epizodické vyplavování k záchvatovitě. U ne zcela zanedbatelné části nemocných (cca 10–15 %) bývá normotenze i v případě kontinuálního vyplavování katecholaminů, příčinou může být buď současná vyplavování dalších substancí, nebo desenzitizace katecholaminových receptorů. Je tedy nutno mít na paměti, že stupeň arteriální hypertenze a i výskyt či frekvence záchvatovitých příznaků vůbec nezávisí na stupni vylučování katecholaminů. Druh vylučovaných katecholaminů může částečně předurčovat klinické projevy pacientů

s FEO, neboť izolovaná sekrece noradrenalinu bývá spojena spíše se setrvalou arteriální hypertenzí, kdežto nadprodukce adrenalinu se záchvatovitými příznaky včetně hypertenze.¹⁶ Ve srovnání s primárním hyperaldosteronismem však bývá hypertenze u FEO mnohem méně závažná.¹⁷

K dalším kardiovaskulárním komplikacím FEO patří kromě hypertenzní krize náhlá smrt, arytmie (brady- a tachyarytmie včetně život ohrožujících – setkali jsme se například s pacientkou s polymorfní komorovou tachykardií, častější může být i fibrilace síní), infarkt myokardu 2. typu bez průkazu významné koronární aterosklerózy (ten zjišťujeme v poslední době častěji), srdeční selhání následkem toxické katecholaminové kardiomyopatie (tedy jako prosté srdeční selhání nebo v podobě tzv. tako-tsubo kardiomyopatie, se kterou jsme se setkali v poslední době již dvakrát), disekující aneurysma aorty, cévní mozková příhoda a nekardiální plicní edém nebo šok.¹⁴ Feochromocytom je velkým problémem v době těhotenství a může být snadno zaměněn s preeklampsií.¹⁴ Nadprodukce katecholaminů je spojena také se zvýšenou tuhostí cévní stěny¹⁸ a tloušťkou komplexu intima-media společně karotidy a karotické bifurkace ve srovnání s kontrolami.¹⁹

Zvýšené hodnoty katecholaminů u FEO jsou doprovázeny také metabolickými projevy, k nimž patří především poruchy metabolismu glukózy. Typickým je také katecholaminy indukovaný úbytek hmotnosti (setkali jsme se ale i s pacienty s BMI > 40 kg/m²), kdy úspěšné odstranění nádoru vede k vzestupu tělesné hmotnosti.

Pro FEO je také typické, že sekrece katecholaminů výrazně kolísá. Malé nádory vylučují spíše velké množství aktivních katecholaminů, kdežto velké tumory spíše katecholaminy akumulují a metabolizují, a tedy více vylučují

Tabulka 3 Klinické příznaky a projevy typické pro pacienty s feochromocytomem a funkčním paragangliomem

Příznaky	Procento
Bolesti hlavy	70–90
Palpitace ± tachykardie	50–70
Pocení	60–70
Anxieta	20
Nervozita	35–40
Bolest na hrudi / břicha	20–50
Nausea	26–43
Únava	15–40
Dyspnoe	11–19
Závratě	3–11
Intolerance horka	13–15
Parestezie / bolesti	až 11
Poruchy zraku	3–21
Zácpa	10
Průjem	6
Projevy	Procento
Hypertenze	> 98
■ trvalá	50–60
■ paroxysmální	50
Ortostatická hypotenze	12
Bledost	30–60
Návaly horka	18
Horečka	až 66
Hyperglykémie	42
Zvracení	26–43
Křeče	3–5

Upraveno dle citace 14.

jejich metabolity.¹⁴ U větších nádorů můžeme očekávat méně vyjádřené záchvatovité projevy.

Diferenciální diagnostika stavů, které mohou připomínat FEO, je velmi široká a jsou uvedeny v tabulce 4.²⁰

Diagnostika feochromocytomu

Biochemická diagnostika

Protože je FEO vzácným nádorem, který je potenciálně život ohrožující, je jeho diagnostika velmi těžkým úkolem, neboť vyžaduje nejen vysokou senzitivitu, ale také vysokou specifitu. Pro biochemickou diagnózu FEO využíváme poznatku, že katecholaminy mohou být uvolňovány nádorovou buňkou pouze v menším množství nebo jen periodicky, a proto je výhodnější používat pro screening FEO metanefriny, O-methylované metabolity katecholaminů, které jsou produkovány uvnitř chromafinní buňky kontinuálně a nezávisle na uvolňovaných katecholaminech.¹⁴ Stanovení frakcionovaných metanefrinů (metanefrinu a normetanefrinu stanoveného zvlášť) je dnes nejcitlivější metodou pro diagnostiku FEO i ve srovnání se stanovením vlastních ka-

Tabulka 4 Stavby připadající v úvahu při diferenciální diagnostice feochromocytomu a funkčního paragangliomu

1. Anxieta, *panické ataky* s kolísavým krevním tlakem
2. Migréna
3. Paroxysmální síňová tachykardie
4. Hyperkinetická cirkulace
5. Preeklampsie (*eklampsie s křečemi*)
6. Nevysvětlitelný šok
7. Nevysvětlitelné multiorgánové selhání a laktátová acidóza
8. Kardiomyopatie (*se srdečním selháním*)
9. Selhání baroreflexu
10. Familiální dysautonomie (Riley-Day syndrom)
11. Karcinoid
12. Neuroblastom
13. Léky indukovaná hypertenze
14. Hypertenze v rámci sebepoškozování
15. Cushingův syndrom
16. Syndrom posturální tachykardie (POTS)
17. Akutní infekční onemocnění
18. Autonomní hyperreflexie
19. Hypertyreóza
20. Menopauza (postklimakterický syndrom)
21. Hyperglykémie bez diabetes mellitus
22. Akrodynie (*i otrava rtutí*)
23. Cerebrální vaskulitida

Stavy zvýrazněné kurzivou bývají spojeny i se zvýšením katecholaminů nebo jejich metabolitů v plazmě nebo v moči.

Upraveno dle citace 20.

techolaminů v plazmě nebo v moči (*tabulka 5*).^{21,22} Plazmatické koncentrace metanefrinů jsou měřeny ve volné formě, kdežto močové většinou po dekonjugaci a představují sulfokongugáty produkované enzymem sulfotransferázou 1A3, lokalizovaným ve tkáních gastrointestinálního traktu, což může vysvětlit vyšší diagnostickou specifitu plazmatických metanefrinů ve srovnání s močovými.²² Zajímavostí je pak i to, že katecholaminový fenotyp (noradrenergní = nadprodukce noradrenalinu, adrenergní = nadprodukce adrenalinu či adrenalinu a noradrenalinu najednou) může ukazovat na případné genetické pozadí nádoru – adrenergní je spojen spíše s mutacemi genů *RET* či *NF1*, kdežto noradrenergní fenotyp je spojen více s mutací genů *VHL* či *SDHx*.

I dopamin nebo jeho metabolit methoxytyramin mohou poskytnout velmi cenné doplňující diagnostické informace, které mohou ukazovat na maligní potenciál tumoru nebo

Tabulka 5 Senzitivita a specifita jednotlivých testů pro diagnostiku feochromocytomu/funkčního paragangliomu

Parametr	Senzitivita (%)	Specifita (%)
Plazmatické metanefriny	99	89
Plazmatické katecholaminy	84	81
Močové katecholaminy	86	88
Močové frakcionované metanefriny	97	69
Celkové močové metanefriny	77	93
Kyselina vanilmandlová	64	95

Převzato z citace 21.

na mutaci genu *SDHB*.²³ Methoxytyramin pak může být jediným zvýšeným markerem u paragangliomu hlavy a krku.²⁴

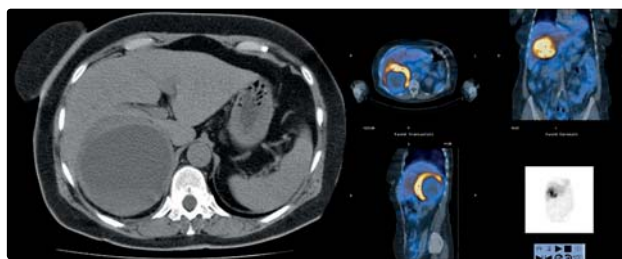
Některé nádory mohou být sekrečně němé, tj. neprodukují dostatečně množství katecholaminů nebo metanefrinů. Často jde o maligní nádory na podkladě mutace genu *SDHB*.²⁵ Zde nám může pomoci stanovení chromograninu A (bývá pozitivní i u ostatních nádorů), u maligních tumorů pak může být pozitivní i plazmatická neuron-specifická enoláza.²⁶

Biochemický screening by měl při klinickém podezření na FEO vždy předcházet morfologickému vyšetření. S ohledem na to, že se jedná o vzácné onemocnění, musíme počítat spíše s negativním výsledkem vyšetření, což bývá nejčastěji u pacientů s panickými atakami, kteří tvoří nejčastější typ nemocných, u nichž je zvažována diagnóza FEO. Negativní výsledek screeningového vyšetření nás může ušetřit dalších diagnostických dilemat v případě náhodného nálezu tumoru nadledviny. Opačný případ tvoří pacienti s náhodně zjištěným tumorem nadledviny, diagnostikovaným při vyšetření břicha z jiné indikace, kde je vyloučení FEO součástí vyšetření případné hormonální aktivity těchto tumorů. Na paměti musíme mít i to, že frekvence výskytu tumorů nadledviny stoupá s věkem pacientů, kdy dosahuje až 5 % u pacientů starších 50 let.²⁷ Případnou punkci tumoru nadledviny či retroperitonea bychom měli provádět jen po biochemickém vyloučení FEO, což má význam i pro pacienty, u nichž zvažujeme metastatické postižení při již diagnostikovaném karcinomu, např. plic nebo prsu.

Pro rozlišení správně pozitivních výsledků od výsledků falešně negativních je nutné posoudit i vlastní stupeň zvýšení. Mírně zvýšené hodnoty metanefrinů stále nemusí znamenat přítomnost FEO, naopak jejich čtyřnásobné zvýšení nad horní hranici normy již znamená prakticky 100% pravděpodobnost tumoru.²² Dále musíme brát v úvahu i to, za jakých okolností byly odebrány (aktuální medikace, způsob odběru, compliance pacienta při sběru moči a také klinický stav pacienta při odběru, neboť všechny stavy spojené se stresem mohou být spojeny se zvýšením katecholaminů/metanefrinů – viz tabulku 3). V některých případech nám může pomoci i supresní test s clonidinem. Chybění poklesu normetanefrinu po podání clonidinu (pokles o 40 % ve srovnání s bazální hodnotou nebo hodnota normetanefrinu nad normální hranici normy) ukazuje s velkou pravděpodobností na FEO. Tento test je však omezeně použitelný pro pacienty se zvýšením adrenalinu/metanefrinu.²⁸ V některých případech může pomoci u hraničních výsledků zopakování biochemického vyšetření v kratším časovém odstupu (2–3 měsíce).

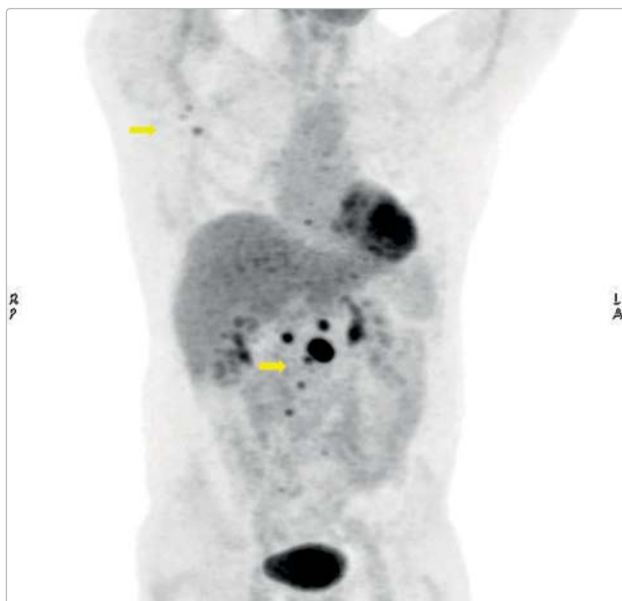
Zobrazovací vyšetření

Základním vyšetřením k lokalizaci tumoru (vždy až po stanovení biochemické diagnózy kromě pacientů s náhodně zjištěnými tumory nadledviny) je vyšetření břicha a pánve pomocí výpočetní tomografie (CT) (obrázek 1) nebo magnetické rezonance (MR), tedy oblastí, kde můžeme očekávat největší pravděpodobnost výskytu tumoru(ů). CT vyšetření



Obrázek 1 Objemný, cysticky změněný feochromocytom pravé nadledviny na CT a při funkčním vyšetření pomocí [¹²³I]-metaiodobenzylguanidinu (obrázky získány laskavostí Radiodiagnostické kliniky a Ústavu nukleární medicíny 1. LF UK a VFN)

má v našich podmínkách výhodu především ve výrazně nižší ceně a dostupnosti, naopak MR využijeme u pacientů s alergií na jodovou kontrastní látku, u těhotných nebo u pacientů s pokročilou renální insuficiencí a případně pro lokalizaci extraadrenálních nádorů. Ani jedna metoda není pro FEO specifická, především odlišení FEO od karcinomu kůry nadledviny nebo metastázy je prakticky nemožné.²² CT vyšetření i s podáním neionické kontrastní látky můžeme považovat za bezpečné a není nutno pacienta připravovat alfa-blokátory.²⁹ Pokud nemůžeme výše uvedenými metodami biochemicky potvrzený FEO lokalizovat nebo je třeba vyloučit maligní nebo multilokulární tumor (tj. všechny noradrenalin produkující tumory a adrenalin produkující FEO > 5 cm), musíme ještě doplnit funkční vyšetření pomocí [¹²³I]-metaiodobenzylguanidinu (MIBG) (viz obrázek 1). Toto vyšetření je naopak pro FEO již specifické a má i dostatečnou senzitivitu především pro benigní tumory.^{22,30} Pozitronová emisní tomografie s [¹⁸F]-fluorodeoxyglukózou (obrázek 2) by měla být vyhrazena pouze pro pacienty s negativním nálezem při vyšetření s [¹²³I]-MIBG (nejčastěji pacienti s mutací *SDHB* genu nebo s metastatickými



Obrázek 2 Metastatický funkční paragangliom (postižení retroperitoneálních uzlin) při vyšetření pozitronovou emisní tomografií s [¹⁸F]-fluorodeoxyglukózou (obrázek získán laskavostí Ústavu nukleární medicíny 1. LF UK a VFN)

nádory), kde je její diagnostická výtěžnost nejvyšší a stejně jako u biochemického vyšetření ukazuje, že genetické pozadí nádoru může předurčovat k použití jednotlivých metod funkční diagnostiky.³¹ V blízké budoucnosti nabude významu používání pozitronové emisní tomografie pomocí specifických radiofarmak, jako je především [¹⁸F]-fluorodopamin nebo [¹⁸F]-fluorodopa, která už se blíží širšímu klinickému použití a je velmi pravděpodobné, že bude brzy k dispozici i v naší republice (Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN, Praha). Své místo může mít pak při vyšetření pacientů s maligními tumory i klasická kostní scintigrafie, neboť nejčastějším orgánem, kam maligní FEO metastazuje, je právě kost.¹¹

Léčba feochromocytomu

Medikamentózní

Před operací je nutná důkladná a dostatečně dlouhá medikamentózní příprava (nejméně 10–14 dní) k potlačení účinku katecholaminů. K dispozici jsou dva druhy léčiv – jednak nekompetitivní antagonisty α -receptorů – fenoxymetamin, který ale u nás není k dispozici. Jeho podání však vede k reflexní tachykardii (působí i na α_2 -adrenoreceptory), takže musíme prakticky vždy podávat i beta-blokátory (ty však nesmíme podávat samotné, neboť mohou vyvolat hypertenzní krizi!). Adekvátní náhradou je podání selektivních blokátorů α_1 -adrenergických receptorů (doxazosin, terazosin), které jsou kompetitivními antagonisty, a nemusejí tedy poskytovat úplnou ochranu receptorů před vysokými hodnotami katecholaminů v době operace. Na druhé straně jejich podávání nevede k výraznější reflexní tachykardii ani k protražovaným hypotenzím po úspěšném odstranění nádoru. Beta-blokátory podáváme pouze při tachykardii (častější u pacientů s nadprodukcí adrenalinu) po dosažení dostatečné blokady α -adrenergických receptorů.³² Při intoleranci alfa-blokátorů lze použít blokátory kalciového kanálu.³ Cílem medikamentózní terapie by mělo být dosažení normotenze s případnou mírnou ortostatickou hypotenzí a dále snížení četnosti nebo dokonce vymizení klinických obtíží (dávku alfa-blokátoru postupně titrujeme a někdy můžeme dosáhnout až velmi vysokých dávek – až 32 mg doxazosinu). Medikamentózní terapie slouží také ke zmírnění symptomů u neoperovatelných nebo generalizovaných FEO. V těchto případech se také doporučuje použít blokátor syntézy katecholaminů, α -methyltyrosin (*u nás není k dispozici*).

Chirurgická

Chirurgické odstranění nádoru představuje základní léčebné opatření pro pacienty s FEO, dnes pomocí minimálně invazivních technik.³³ U bilaterálního postižení je pak vždy vhodné zvážit i odstranění nádoru s ušetřením okolní kůry nadledviny jako prevence nutnosti doživotní substituce steroidními hormony. Pro operační řešení považujeme za rizikové ty pacienty, kteří mají větší nádory, výrazně zvýšené hodnoty katecholaminů, výrazný pokles TK po alfa-blokátoru a hodnoty středního arteriálního tlaku

vyšší než 100 mm Hg.³⁴ Pacienti s FEO by měli být vždy během operace invazivně monitorováni.³² Vlastní manipulace s tumorem může vést k výraznému vzestupu krevního tlaku a k arytmiím, a to přes medikamentózní přípravu. Náhlé snížení katecholaminů po podvazu odvodných žil vede často k těžkým hypotenzím, které vyžadují podání velkého objemu tekutin a vasopresorických aminů. Výše zmíněné skutečnosti ukazují, že operační léčba pacientů s FEO je náročná jak pro chirurga, tak i pro anesteziologa, a proto by tyto pacienti měli být operováni jen v těch centrech, která mají s jejich léčbou dostatečnou zkušenost.

Další sledování pacientů s feochromocytomem

U zdánlivě benigních nádorů je prognóza velmi dobrá, přesto můžeme očekávat v desetiletém sledování až 10% recidivu tumoru s projevy vzdálených metastáz (mohou se vyskytnout i po 20 letech, stejně tak i recidiva nádoru). Pacienty s FEO musíme pravidelně sledovat, nejlépe zprvu v půlročních intervalech, které můžeme později prodloužit na roční interval.

Metastatický feochromocytom

Průměrné pětileté přežití pacientů s maligním FEO je kolem 50 %, avšak s velkými individuálními rozdíly, přičemž horší prognóza je spojena s nosičstvím mutace genu *SDHB*.³⁵ Metastatický FEO představuje velký terapeutický problém, neboť pro tyto pacienty zatím nemáme účinnou léčbu. Tito pacienti představují velmi heterogenní skupinu, a je tedy velmi složité vytvořit i větší skupinu pacientů za účelem klinických zkoušek tak, jako tomu bývá u pacientů s karcinomem prsu nebo tlustého střeva. K dispozici máme jednak opakování chirurgického zákroku s cílem dosáhnouti zmenšení nádorové hmoty, jednak můžeme podávat terapeutické dávky [¹³¹I]-MIBG u těch tumorů, které vychytávají [¹²³I]-MIBG.³⁶ Klasická chemoterapie (nejčastěji se podává kombinace cyclofosfamid, vincristinu a dacarbazinu³⁷) má již omezené použití a účinnost a její výsledek bývá horší než terapeutické podání [¹³¹I]-MIBG. Do budoucna se však budeme moci setkat s novými terapeutickými přístupy, jako jsou například inhibitory receptorů tyrosinkináz.³⁸ Jako paliativní způsob léčby pak můžeme použít k lokální úlevě i radioterapii nebo radiofrekvenční ablaci ložiska.

Literatura

1. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, et al. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:935–956.
2. Widimský J, Jr. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Kidney Blood Press Res* 2006;29:321–326.
3. Zelinka T, Widimský J, jr. Endokrinní hypertenze. In: Widimský J (ed): *Hypertenze*. Praha: Triton, 2008:639–666.
4. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009;161:355–361.
5. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, et al. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:569–585.

6. Fliedner SMJ, Lehnert H, Pacak K. Metastatic paraganglioma. *Semin Oncol* 2010;37:627–637.
7. Zelinka T, Musil Z, Dušková J, et al. Metastatic pheochromocytoma: Does the size and age matter? *Eur J Clin Invest* 2011: epub ahead of print.
8. Jiang S, Dahia PL. Minireview: The busy road to pheochromocytomas and paragangliomas has a new member, TMEM127. *Endocrinology* 2011;152:2133–2140.
9. Karasek D, Frysak Z, Pacak K. Genetic testing for pheochromocytoma. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:456–464.
10. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem* 2011;57:411–420.
11. Zelinka T, Timmers HJ, Kozupa A, et al. Role of positron emission tomography and bone scintigraphy in the evaluation of bone involvement in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Specific implications for SDHB gene mutations. *Endocr Rel Cancer* 2008;15:311–323.
12. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:764–771.
13. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459–1466.
14. Pacák K. *Pheochromocytom*. Praha: Galén, 2008.
15. Zelinka T, Eisenhofer G, Pacák K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: Implications for clinical practice. *Stress* 2007;10:195–203.
16. Petrák O, Štrauch B, Petrák O, et al. Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. *J Hypertens* 2005;23:2033–2039.
17. Zelinka T, Štrauch B, Pecan L, et al. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* 2004;18:107–111.
18. Petrák O, Štrauch B, Zelinka T, et al. Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. *Hypertens Res* 2010;33:454–459.
19. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, et al. Increased carotid intima-media thickness in patients with pheochromocytoma in comparison to essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:350–358.
20. Manger WM. An overview of pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:1–20.
21. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427–1434.
22. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium, October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:92–102.
23. Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:97–111.
24. van Duinen N, Steenvoorden D, Kema IP, et al. Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:209–214.
25. Timmers HJ, Gimenez-Roqueplo AP, Mannelli M, et al. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:391–400.
26. Oishi S, Sato T. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer* 1988;61:1167–1170.
27. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003;138:424–429.
28. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2656–2666.
29. Baid SK, Lai EW, Wesley RA, et al. Radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009;150:27–32.
30. Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of 6-18F-fluorodopamine PET with 123I-metaiodobenzylguanidine and 111in-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma. *J Nucl Med* 2008;49:1613–1619.
31. Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4757–4767.
32. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069–4079.
33. Shen WT, Grogan R, Vriens M, et al. One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy. *Arch Surg* 2010;145:893–897.
34. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland THN, et al. Risk Factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:678–685.
35. Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3822–3828.
36. Gonas S, Goldsby R, Matthay KK, et al. Phase II study of high-dose [131I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009;27:4162–4168.
37. Huang H, Abraham J, Hung E, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* 2008;113:2020–2028.
38. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5–9.

Došlo do redakce 6. 6. 2011

Přijato 13. 6. 2011