Powikłania guza chromochłonnego nadnerczy

The complications of pheochromocytoma

Sylvia Kozaczuk, Iwona Beń-Skowronek

Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Adres do korespondencji: Sylvia Kozaczuk, Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, 20-093 Lublin, ul. Chodźki 2, tel 81 7185440, e-mail: sylwia86@poczta.pl.

Słowa kluczowe: guz chromochłonny nadnerczy, retinopatia, kardiomiopatia
Key words: pheochromocytoma, retinopathy, cardiomyopathy

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Pheochromocytoma jest rzadkim guzem neuroendokrynnym wywodzącym się z komórek chromochłonnych. Produkuje on głównie katecholaminy, takie jak adrenalina, noradrenalina oraz dopamina. Najbardziej charakterystycznymi objawami towarzyszącymi rozwojowi guza są nadciśnienie tętnicze, tachykardia, bóle głowy oraz nadmierna potliwość. Może być on przyczyną powikłań, takich jak retinopatia nadciśnieniowa, kardiomiopatia, zawał serca, udar, a nawet śmierć. Endokrynol. Ped. 13/2014;1(46):69-74.

Pheochromocytoma is a rare neuroendocrine tumor derived from chromaffin cells. It produces catecholamines like adrenaline, noradrenaline and dopamine. The most typical symptoms are hypertension, tachycardia, headaches and sweating. It can be caused of many complication like hypertension retinopathy, cardiomyopathy, myocardial infarction, stroke or even death. Pediatr. Endocrinol. 13/2014;1(46):69-74.

Wstęp

Guz chromochłonny jest rzadkim guzem neuroendokrynnym o bogatej symptomatologii, sprawiającym nierzadko znaczne trudności diagnostyczne. Klinikie może manifestować się w różnorodny, często niecharakterystyczny sposób, w związku z tym skuteczność i szybkość diagnostyki zależna jest od właściwej współpracy specjalistów z wielu

dziedzin medycyny. Jednym z najczęstszych objawów rozwoju guza jest nadciśnienie tętnicze, które nieleczone w porę może być skutkiem wielu, czasem nawet śmiertelnych powikłań.

Etiologia i częstość występowania

Guz wywodzi się z komórek chromochłonnych, tzw. chromocytów (pheochromocytów), które nazwę

swą zawdzięczającą zdolności do brązowocznego wybarwienia w wyniku ekspozycji na dwuchromian potasu. Może być zlokalizowany w obrębie całego ciała, wszędzie tam, gdzie znajdują się komórki chromochłonne, lecz najczęściej, bo w około 85% przypadków, umiejscowiony jest w rdzeniu nadnerczy. Komórki chromochłonne oprócz rdzenia nadnerczy obecne są także w tzw. ciałkach przyzwojowych (paraganglia), które znajdują się m.in. w przestrzeni zaotrzewnowej, okolicy aorty brzusznej, narządzie Zuckerlanda, a także w obrębie pęcherza moczowego, serca czy jajnika [1–3]. Częstość występowania pheochromocytoma określana jest w piśmiennictwie na 0,95 do 2 przypadków/1 milion pacjentów / rok natomiast w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się go u nie więcej niż 0,1% chorych. Pheochromocytoma występuje głównie w 4–5 dekadzie życia z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. W populacji dziecięcej guzy te należą do rzadkości i stanowią przyczynę nadciśnienia tętniczego w nie więcej niż 1% przypadków [5,8].

Postać sporadyczna i dziedziczna guza chromochłonnego

Guzy chromochłonne mogą występować jednoogniskowo lub wielogniskowo, przy czym wielogniskowy charakter wykazują częściej guzy wchodzące w skład zespołów genetycznych, takich jak zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej 2a i B (MEN 2A i 2B), zespół von Hippel-Lindau (VHL), nerwiakowłókniakowatość typu 1 (NF-1) oraz zespół pheochromocytoma-paraganglioma [3,5,12]. Według aktualnych danych około 25% przypadków guza chromochłonnego u dzieci ma uwarunkowanie genetyczne, co też wiąże się z koniecznością wykluczenia obecności innych nowotworów wchodzących w skład wymienionych zespołów wielonowotworowych. W analizie retrospektywnej dokonanej przez M. Szymonek i A. Kowalską podjęto próbę wykazania ewentualnych różnic między sporadyczną oraz dziedziczną postacią choroby. Wyniki analizy wykazały, iż w przypadku postaci genetycznie uwarunkowanej zdecydowanie częściej guzy miały lokalizację obustronną, a chorzy ci byli znacznie młodsi niż w postaci sporadycznej (różnica wieku wynosiła 19,3 lat) [12].

Przebieg kliniczny

Guzy chromochłonne wydzielają głównie katecholaminy, takie jak adrenalina i noradrenalina, rza-

dziej dopamina, które to w głównej mierze odpowiedzialne są za charakterystyczne objawy kliniczne. Mogą one również syntetyzować inne substancje, jak wazoaktywny peptyd jelitowy, chromogranina A, hormon adrenokortykotropowy, parathormon czy neuropeptyd Y [1,3]. Pheochromocytoma może dawać również liczne często niespecyficzne objawy co nierzadko przy braku typowego wywiadu chorobowego stwarza istotne trudności diagnostyczne. Do najczęściej opisywanych objawów należą: zlewne poty, bóle głowy, napadowe uczucie gorąca z niepokojem i pobudzeniem, kołatanie serca oraz zblednięcie skóry przez niektórych autorów uznawane za objaw patognomoniczny [3,4]. Według innych osób zasadniczym, najbardziej charakterystycznym i stałym objawem jest nadciśnienie tętnicze, które może mieć charakter napadowy lub też przebiegać jako stale jego podwyższone wartości, często odporne na zastosowane leczenie hipotensyjne. Skoki ciśnienia tętniczego mogą być wywołane przez różne bodźce, takie jak stres, silne emocje, wysiłek fizyczny, obfity posiłek oraz badanie palpacyjne jamy brzusznej, a w przypadku lokalizacji w pęcherzu moczowym czynnikiem inicjującym napad może być mikcja [1,9]. Do innych mniej charakterystycznych objawów choroby należą bóle w klatce piersiowej, objawy ostrego zespołu wieńcowego, kardiomiopatia, zaburzenia rytmu, nudności, wymioty, krwinkomocz, niskie ciśnienie ortostatyczne, drżenie czy niepokój, które początkowo mogą uśpić czujność lekarzy, doprowadzając do opóźnienia diagnostyki w kierunku pheochromocytoma [1,2,10]. Nieco inaczej choroba przebiega u młodszych pacjentów, u których częściej opisywane jest nadciśnienie tętnicze utrwalone w porównaniu z napadowymi wzniesieniami ciśnienia występującymi zwykle w populacji dorosłych. Częściej też w populacji pediatrycznej guzy te mają charakter dziedziczny i wchodzą w skład wielonowotworowych zespołów genetycznych [1,11].

Opis przypadku

Chłopiec lat 14, urodzony w 40 Hbd, m. ur. 3870 g, dziecko młodych, zdrowych rodziców, dotychczas bez dolegliwości, diagnozowany był początkowo w Poradni Okulistycznej w związku z plamkowatymi ubytkami w polu widzenia. Okulista stwierdził ogniskowe odklejanie się siatkówki (ryc. 1) i przesłał dziecko do Kliniki Neurologii Dziecięcej UM w Lublinie. Przeprowadzono tam diagnostykę obrazową OUN, stwierdzając liczne

Ryc. 1. Zmiany wysiękowe na dnie oka w przebiegu retinopatii nadciśnieniowej u chłopca z pheochromocytoma w badaniu OCT

Fig. 1. Hypertension retinopathy in boy with pheochromocytoma in OCT investigation

obszary hiperdensyjne w badaniu MRI OUN oraz torbiel pajęczynówki w okolicy bieguna przedniego prawego płoża skroniowego (3,8x2 cm) W związku z nadciśnieniem tętniczym (RR:160/110,181/146, 210/175 mmHg), tachykardią 110–160/min, napadowymi bólami głowy z towarzyszącym zblednięciem skóry i zwiększoną potliwością chłopiec został przeniesiony do Kliniki Kardiologii, gdzie stwierdzono cechy przerostu lewej komory serca oraz niedomykalność zastawki mitralnej II stopnia. Następnie z powodu podejrzenia guza nadnercza prawego w badaniu ultrasonograficznym pacjent został przyjęty w trybie pilnym do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii UM w Lublinie z cechami obrzęku mózgu celem leczenia i kontynuacji diagnostyki. W tomografii komputerowej jamy brzusznej stwierdzono guz nadnercza prawego średnicy ok. 54 mm i uwidoczniono podobną mniejszą, okrągłą zmianę w nadnerczu lewym o średnicy około 24 mm. Zmiany te obecne były w badaniu scyntygraficznym z MIBI. W dobowej zbiorce moczu stwierdzono znacznie podwyższone poziomy noradrenaliny, adrenaliny i dopaminy (tabela I). Po przygotowaniu farmakologicznym w Klinice Chirurgii i Transplantologii UM w Warszawie wykonano zabieg całkowitego usunięcia nadnercza prawego oraz częściowo nadnercza lewego metodą laparoskopową. W badaniu histopatologicznym opisano: nadnercze prawe – na przekroju szarowisniowy, lito-torbielowaty guz średnicy 5 cm otorebkowany, ograniczony do nadnercza, dodatkowo zlokalizowano drugi guz żółtawowisniowy, lity średnicy 1,5 cm. Nadnercze

lewe: na przekroju szarowisniowy guz o średnicy 2,7 cm – otorebkowany, ograniczony do nadnercza. Nadnercze poza bez zmian. W obrazie mikroskopowym: pheochromocytoma; immunohistochemicznie: CgA (+), Syn (+); Index proliferacji Ki67 3-4%; wg systemu PASS: 1pkt (inwazja torebki).

Obecnie pacjent znajduje się pod opieką endokrynologiczną, wymaga suplementacji hydrokortyzonem. Ciśnienie tętnicze jest w granicach normy, utrzymuje się tachykardia i cechy kardiomiopatii przerostowej w badaniu echokardiograficznym. To przewlekłe powikłanie pheochromocytoma jest wskazaniem do leczenia propranololem. Wydatnie zmniejszyły się zmiany nadciśnieniowe w siatkówce obu oczu, będące powikłaniem nadciśnienia, i poprawiło się widzenie (ryc. 2). Chłopiec oczekuje na wyniki badań genetycznych.

Rodzice dziecka wyrazili zgodę na opis przebiegu choroby pacjenta i publikację wyników badań.

Omówienie

Jednym z najbardziej charakterystycznych objawów guza chromochłonnego jest nadciśnienie tętnicze, które w najcięższej postaci – jak u naszego pacjenta – może przebiegać pod postacią przełomu nadciśnieniowego z licznymi tego następstwami. Powikłaniem długo utrzymującego się nadciśnienia lub jego gwałtownego wzrostu jest **retinopatia nadciśnieniowa**. Za charakterystyczne objawy tego powikłania uważa się takie zmiany w siatkówce, jak odcinkowe i uogólnione zwężenie tętnic, ob-

Tabela I. Katecholaminy w dobowej zbiórce moczu
Table I. *Katecholamines in 24-hours urine collection*

	DZM przed leczeniem	DZM po leczeniu	Zakres normy References
Adrenalina Adrenaline (ug /d)	45,6	9,0	1,3-14,5
Noradrenalina Noradrenaline (ug /d)	4047,0	18,8	8,3-51,1
Dopamina (ug/d) Dopamin	2211,3	448,6	75,2-433,8

Tabela II. Retinopatia nadciśnieniowa
Table II. *Retinopathiahypertonica*

Okres zmian naczyniowych	Charakterystyka zmian
Okres I (<i>angiopathiahypertonica retinae</i>)	dyskretnie zwężenia tętnic odcinkowe lub na całej długości naczynia
Okres II (<i>angiosclerosishypertonica retinae</i>)	ogniska twardych wysięków o promienistym układzie wokół plamki żółtej, uogólnione zwężenie naczyń tętniczych, wyprostowanie przebiegu tętnic, poszerzenie i poskręcanie żył; <i>objaw Gunna</i>
Okres III (<i>retinopathiahypertonicamaligna</i>)	zmiany typowe dla okresu II + płomykowate wybroczyny i białe ogniska niedokrwienia („kłębki waty”)
Okres IV (<i>neuroretinopathiahypertonica retinae maligna</i>)	faza złośliwa nadciśnienia, zaostrzenie zmian II i III okresu + obrzęk tarczy nerwu II

Klasyfikacja Keitha, Wagnera i Bakera [15]

jaw skrzyżowania, płomykowate krwotoczki, objaw kłębków waty oraz najbardziej zaawansowana zmiana, jaką jest obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Na przestrzeni lat pojawiały się liczne klasyfikacje próbujące usystematyzować kolejne zachodzące zmiany w obrębie dna oka w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Dotychczas powszechne zastosowanie ma zmodyfikowany 4-stopniowy podział Keitha, Wagnera i Bakera (tabela II) [13].

U naszego pacjenta początkowo można było rozpoznać *retinopathia hypertonica maligna*, a po operacji *angiosclerosis hypertonica retinae*.

W piśmiennictwie opisano pojedyncze przypadki pacjentów pediatrycznych z guzem chromochłonnym, u których w przebiegu nadciśnienia tętniczego doszło do rozwoju retinopatii, czego pierwszym objawem klinicznym było gwałtowne pogorszenie ostrości wzroku [14].

Do innych również poważnych powikłań wynikających z toksycznego działania amin katecholowychna układ sercowo-naczyniowy należą zawał

serca, kardiomiopatia, zaburzenia rytmu, niewydolność serca, udar, a nawet nagły zgon sercowy [15,16]. Innym powikłaniem toksycznego wpływu katecholamin na mięsień sercowy może być kardiomiopatia takotsubo oraz tzw. adrenergiczne zapalenie mięśnia sercowego. Kardiomiopatia takotsubo przejawia się przejściową dysfunkcją skurczową w obrębie koniuszka serca oraz środkowych obszarów ściany lewej komory, którym towarzyszą zmiany elektrokardiograficzne typowe dla ostrych zespołów wieńcowych oraz prawidłowy wynik badania koronarograficznego [17]. Zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu guza chromochłonnego wynika natomiast z uszkodzenia kardiomiocytów przez aminy katecholowe, co prowadzi do powstania ognisk martwicy, a następnie nacieku przez monocyty z ostatecznym włóknieniem [18]. U opisywanego chłopca obserwuje się kardiomiopatię przerostową pomimo usunięcia źródła katecholamin.

Powikłania pheochromocytoma mogą dotyczyć innych naczyń, w tym również tych w obrę-

Ryc. 2. Zmiany wysiękowe na dnie oka w przebiegu retinopatii nadciśnieniowej u chłopca z pheochromocytoma po leczeniu operacyjnym w badaniu OCT

Fig. 2. Hypertension retinopathy in boy with pheochromocytoma after surgery in OCT investigation

bie ośrodkowego układu nerwowego. Przykładem może być tu wystąpienie udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci, co w populacji pediatrycznej nie jest zjawiskiem często spotykanym [19,20]. Zmiany w mózgu naszego pacjenta mogą sugerować zespół von Hippel-Lindau lub neurofibromatozę typu 1. Ostateczne rozpoznanie będzie możliwe po uzyskaniu wyniku badania genetycznego i zweryfikuje go dalsza obserwacja kliniczna.

Podsumowanie

Powyższe przykłady obrazują, jak ważna jest wczesna diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego niezależnie od jego etiologii. Tym bardziej istotne wydaje się też podkreślenie faktu, iż w niektórych przypadkach nadciśnienia tętniczego u dzieci, tak jak ma to miejsce w pheochromocytoma, może być ono skutecznie opanowane poprzez odpowiednio wczesną diagnostykę i wykonanie zabiegu operacyjnego, a powikłania, do których doszło w przebiegu choroby, mogą ustąpić całkowicie lub ulegają znacznej regresji.

Praca finansowana z projektu badawczego DS 415/2013 Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [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., Prejbisz A., Januszewicz A. et al.: Guz chromochłonny – choroba o wielu obliczach. Arterial Hypertension, 2002(6), 217-227.
- [3] Szosland K., Kopff B., Lewiński A.: Pheochromocytoma – chromaffincell tumor. Endokrynologia Polska, 2006;57(1), 54-62.
- [4] Pacak K.: Approach to the patient. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism, 2007;92(11), 4069-4079.
- [5] Beck O., Fassbender W.J., Beyer P. et al.: Pheochromocytoma in childhood: implication for further diagnostic. Procedures. Acta Paediatr., 93, 1630-1634.
- [6] Pulkowski G., Anaszewicz M., Majer M. et al.: Guz chromochłonny nadnercza – choroba, o której warto pamiętać. Pol. Merk. Lek., 2009, XXVII, 159, 232.
- [7] Ludwig A.D., B.S., Feig D.I. et al: Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytomain children. The American Journal of Surgery, 2007;194, 792-797.
- [8] Sporn S., Musiał J.: Markers of malignancy in pheochromocytomas. Endokrynologia Polska, 2005;6.
- [9] Chen H., M.D., Sippel R.S., M.D. et al.: The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma& Medullary Thyroid Cancer. Pancreas., 2010 August;39(6), 775-783.
- [10] BissadaN.K., Safwata A.S., Seyamc R.M.: Pheochromocytoma in children and adolescents: a clinical spectrum. Journal of Pediatric Surgery, 2008;43, 540-543.
- [11] Szymonek M., Kowalska A.: Różnice w przebiegu pheochromocytoma postaci dziedzicznej i sporadycznej. Endokrynologia Polska, 2013 suppl. A 63, 1-7.

- [12] Tibbetts M.D., Wise R., Forbes B. et al: Hypertensive retinopathy in a child caused by pheochromocytoma: Identification after a failed school vision screening.
- [13] Szczekliak A. (red.): Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie, tom I. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005, 338-339.
- [14] Rezkalla S.H., Kloner R.A.: Cocaine induced acute myocardial infarction. Clin Med Res., 2007;5(3), 172-176.
- [15] Subramanyam S., Kreisberg R.A.: Pheochromocytoma: a cause of ST-segment elevation myocardial infarction, transient left ventricular dysfunction, and takotsubo cardiomyopathy. Endocr. Pract., 2012 Jul-Aug.;18(4), 77-80.
- [16] Rozwodowska M., Łukasiewicz A., Sukiennik A. et al.: Kardiomiopatia tako-tsubo – problem kliniczny. Folia Cardiologica Excerpta, 2010;5(5), 298-304.
- [17] Roghiet et al.: Adrenergic Myocarditis in Pheochromocytoma. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2011.
- [18] Kopyta I., Marszał E.: Czynniki ryzyka udaru mózgu u dzieci. Udar Mózgu, 2004;6(2), 57-64.
- [19] Abourazzak S., Atmani S., Arqam L. et al :Cerebral ischaemicstroke and bilateral pheochromocytoma. BMJ Case Rep., 2010:bcr12.2009.2535.