

Jak postupovat při podezření na feochromocytom/paragangliom?

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Feochromocytomy jsou nádory vycházející z chromafinních buněk dřeně nadledviny. Paragangliomy pak vychází z chromafinních buněk mimo dřeň nadledviny sympatických paravertebrálních ganglií hrudníku, břicha

| Tabulka 1. Klinické příznaky a projevy typické pro pacienty s feochromocytomem | |
|--|----------|
| Příznaky | Procento |
| Bolesti hlavy | 70–90 |
| Palpitace ± tachykardie | 50–70 |
| Pocení | 60–70 |
| Anxieta | 20 |
| Nervozita | 35–40 |
| Bolest na hrudi/břicha | 20–50 |
| Nauzea | 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 |

*Pro PPGL je typickou změnou barvy kůže zblednutí. Zčervenání se naopak vyskytuje u PPGL mnohem méně a tedy samotné záchvatovitě zčervenání nebývá projevem PPGL. Upraveno dle (3).

a malé pánve nebo parasympatických ganglií podél glosofaryngeálního nebo bloudivého nervu krku a base lební (1). V doporučení máme na mysli pacienty s feochromocytomem nebo se sympatickým paragangliomem (PPGL). Tyto nádory produkují katecholaminy, zodpovědné za většinu jejich klinických příznaků a projevů. Časná diagnóza PPGL je nejlepší prevencí četných komplikací - kardiovaskulárních, zvětšování nádoru včetně jeho ruptury nebo dokonce založení metastáz. Předpokládaná prevalence PPGL je kolem 0,2–0,6 % hypertoniků, je tedy ve srovnání s primárním hyperaldosteronismem výrazně nižší. Je také nutné mít na paměti, že PPGL mohou být diagnostikovány až při pitvě (prevalence cca 0,05–0,1 %) a není vyloučeno, že mohly být i příčinou úmrtí. Vznesení podezření na diagnózu PPGL je tedy nejdůležitější částí diagnostiky těchto nádorů (2).

| Tabulka 2. Léky, jejichž používání může u pacientů s feochromocytomem vyvolat krizi | |
|--|---|
| Léková třída | Příklady |
| Antagonisté dopaminových D ₂ -receptorů (včetně některých antiemetik a antipsychotik) | Metoklopramid, sulpirid, amilsulprid, tiaprid, chlorpromazin, prochlorperazin, droperidol |
| Betablokátory* | Propranolol, sotalol, timolol, nadolol, labetalol |
| Sympatomimetika | Efedrin, pseudoefedrin, fenfluramin, metylfenidát, fentermin, dexamfetamin |
| Opioidová analgetika | Morfín, pethidin, tramadol |
| Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (včetně tricyklických antidepresív) | Amitriptylin, imipramin, venlafaxin |
| Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (velmi vzácně) | Paroxetin, fluoxetin |
| Inhibitory monoaminoxidázy | Tranilcypromin, moklobemid, fenelzin |
| Kortikoidy | Dexametazon, prednizon, hydrocortizon, betametazon |
| Peptidy | ACTH, glukagon |
| Myorelaxancia | Sukcinylcholin, tubokurarin, atrakurium |

*β₁-selektivní betablokátory mohou vést k vyvolání feochromocytomové krize při použití vysokých dávek, kdy mohou ztratit β₁-selektivitu.

V jakých situacích bychom měli pomýšlet na PPGL?

1) Klinické projevy a příznaky spojené s PPGL (tabulka č. 1)

a) Typické jsou pro pacienty s PPGL záchvatovité příznaky – bolest hlavy, palpitace a pocení (případně i bolesti břicha, nauzea nebo úzkost). Ty jsou ale velmi často zaměnitelné i s polymorfními obtížemi v rámci panických/úzkostných stavů (3). V tomto případě nám většinou pomůže podrobná anamnéza a rozbor obtíží pacienta – s ohledem na vzácnost PPGL jsou panické ataky mnohem pravděpodobnější než případný PPGL.

b) V některých případech by nás na možnost PPGL měla upozornit kombinace příznaků a projevů, která není typická pro určitou chorobnou jednotku. Na mysli máme především mladší a hubenější diabetiky 2. typu s arteriální hypertenzí a záchvatovými příznaky nebo pacienty s arteriální

Tabulka 3. Klinické nálezy spojené se syndromickým feochromocytomem a paragangliomem

| Léková třída | Příklady |
|--|---|
| Mnohočetná endokrinní neoplázie typ 2A | Medullární karcinom štítné žlázy, primární hyperparatyreóza, kožní lichenová amyloidóza |
| Mnohočetná endokrinní neoplázie typ 2B | Medullární karcinom štítnice, mukokutánní neuromy, kosterní deformity (kyfokolióza, lordóza), kloubní pohyblivost, myelinizované rohovkové nervy, střevní ganglioneuromy (Hirschprungova choroba) |
| Syndrom von Hippel-Lindau | Hemangioblastom (mozeček, mícha nebo mozkový kmen), retinální angiom, světlobuněčný karcinom ledviny, neuroendokrinní nádory a serózní cystadenomy pankreatu, tumory saccus endolymfaticus středního ucha, papilární cystadenomy epididymis a širokého vazů |
| Neurofibromatóza 1. typu | Neurofibromy, mnohočetné café-au-lait skvrny, pihy v axille a tříselech, hamartomy duhovky (Lischovy uzly), abnormality kostí, gliomy centrálního nervového systému, makrocefalie a kognitivní deficit |

hypertenzi v kombinaci s ortostatickou hypotenzí, kterou není možno vysvětlit autonomním selháním či medikací.

2) Symptomy PPGL vyprovokované medikací, která je spojená s možností indukce krize (*tabulka č. 2*).

3) Závažné až život ohrožující stavy, které mohou být vyvolány náhlým nadbytkem katecholaminů.

Typická je především katecholami-ny indukovaná (takotsubo podobná) kardiomyopatie, infarkt myokardu, šok (včetně septického nebo v podobě multisystémové krize s laktátovou acidózou), plicní edém (i nekardiální), cévní mozková příhoda nebo encefalopatie, závažnější arytmie (včetně fibrilace komor nebo polymorfní komorové tachykardie),

Tabulka 4. Medikace, která může ovlivnit výsledky stanovení metanefrinů

| Lék | Plazma | | Moč | |
|---|--------|----|-----|----|
| | NMN | MN | NMN | MN |
| Acetaminofen (paracetamol) | ++ | - | ++ | - |
| Labetalol | - | - | ++ | ++ |
| Sotalol | - | - | ++ | ++ |
| α-metyldopa | ++ | - | ++ | - |
| Tricyklická antidepresíva (+ inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu) | ++ | - | ++ | - |
| Buspiron | - | ++ | - | ++ |
| Fenoxybenzamin | ++ | - | ++ | - |
| Inhibitory monoaminoxidázy | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Sympatomimetika | + | + | + | + |
| Kokain | ++ | + | ++ | + |
| Sulfasalazin | ++ | - | ++ | - |
| Levodopa | + | + | ++ | + |

NMN, normetanefrin, MN, metanefrin. Ve většině případů se jedná buď o interferenci s vlastním laboratorním stanovením (některé metody užívající kapalínovou chromatografii s elektrochemickou detekcí) nebo o přímou farmakodynamickou interferenci ovlivňující všechny metody.

disekující aneurysma aorty, syndrom střevní pseudoobstrukce (4, 5).

4) Náhodně zjištěný tumor nadledviny

V tomto případě musíme posoudit především charakter tumoru popsaného při jednotlivé zobrazovací metodě – CT nebo MR. Pokud má tumor jednoznačný charakter adenomu nebo například myelolipomu (typická je pro ně především nízká denzita na CT), tak je diagnóza feochromocytomu velmi nepravděpodobná a pacienta nemusíme v tomto směru dále vyšetřovat. Naopak absence hypertenze nám feochromocytom vyloučit nemůže, stejně tak i přítomnost jiného nádorového onemocnění nemusí vždy znamenat metastázu daného nádoru. Dnes bývá třetina až polovina feochromocytomů diagnostikována nejdříve jako náhodně zjištěný tumor nadledviny (6).

5) Hereditární predispozice nebo příznaky charakteristické pro syndrom spojený s výskytem PPGL (*tabulka č. 3*).

5) Anamnéza PPGL

Pacienti se známou diagnózou PPGL by měli být pravidelně sledováni pro možnost recidivy nebo vzniku metastáz více než 20 let od stanovení diagnózy (7).

Jaká vyšetření provést při podezření na PPGL?

1) Základním screeningovým vyšetřením při podezření na PPGL je stanovení metanefrinů v plazmě nebo v moči. Ty jsou senzitivnější i specifitější ve srovnání s mateřskými katecholaminy, protože se enzym katecholol-O-methyltransferáza, který metabolizuje konstantní rychlostí mateřské katecholaminy na metanefriny, se nachází jen ve dřeni nadledvin a tumorosní tkáni. Metanefriny by měly být specifické pro PPGL a měly by být zvýšené i v období mezi záchvaty. Nízká senzitivita a specifita je důvodem odklonu od kyseliny vanilmandlové a také i od stanovení mateřských katecholaminů. Jak plazmatické, tak i močové metanefriny by měly být stanovovány pomocí chromatografických technik – buď s elektrochemickým nebo fluorometrickým detektorem nebo

nověji s tandemovou hmotovou spektrometrií. Imunochemické stanovení metanefrinů má zatím menší diagnostickou výtěžnost s ohledem na větší výskyt falešně negativních výsledků (8).

Abychom předešli některým nepřesnostem, je nutné zachovat několik podmínek pro správný odběr – odběry krve by měly být prováděny v poloze vleže (vsedě nebo dokonce vstoje mohou být zvýšené až 2,8x) a také až 20–30 minut od zavedení intravenózní kanyly jako prevence stresu spojeného s bolestivým vpichem. Pokud bychom provedli odběr vsedě, jsme vystaveni riziku častějších falešně pozitivních výsledků (pokud byly normy vytvořeny na základě odběrů vleže) nebo naopak falešně negativních výsledků v případě norem vytvořených na základě odběrů vsedě. Obě situace jsou nevýhodné – u stresovaných pacientů jim opakovaný odběr za standardních podmínek nepřidá na klidu a naopak přehlédnutí potenciálně život ohrožujícího nádoru může mít i fatální

následky (9). Nikdy bychom neměli zapomenout na skutečnost, že bychom měli odběry provádět jen u pacientů ve stabilizovaném stavu.

Interpretace výsledků

Ukazuje se, že až 20 % výsledků může být falešně pozitivních a to jak v plazmě, tak i v moči (10). Častým zdrojem nejasností jsou mírná zvýšení, především normetanefrinu. Protože se může jednat o stresové zvýšení, tak v tomto případě můžeme provést clonidinový test nebo odběr zopakovat s časovým odstupem (11). Zvýšení močových metanefrinů bývá vyvolané nejčastěji dietou a můžeme se s ním setkat mnohem častěji než u plazmatických (12). Z tohoto důvodu jsou plazmatické metanefriny nyní preferovány i pacientem, neboť u nich odpadá dodržování specifické diety a také i komplikovaný sběr moči a s ním spojené možné chyby. Jedním z dalších faktorů ovlivňujících výsledky je i užívaná medikace,

nejčastěji mohou být zdrojem obtíží psychofarmaka (*tabulka č. 4*).

2) Zobrazovací vyšetření

Provedení CT (MR) břicha jako první vyšetření je vhodné jen při podezření na PPGL u život ohrožujících stavů, kdy nemáme dostatek času na stanovení metanefrinů (13). V ostatních případech by měla biochemická diagnóza vždy předcházet morfologické (2).

Závěr

S ohledem na relativně častý výskyt pacientů se záchvatovitými obtížemi a také i pacientů s náhodně zjištěným tumorem je vhodné provádět základní vyšetření příslušnými odborníky (většinou endokrinolog, kardiolog či internista). Pacienti s pozitivními výsledky nebo s jednoznačným klinickým podezřením na PPGL by pak měli být odesíláni na pracoviště, která mají dostatek zkušeností nejen s diagnostikou, ale také s léčbou těchto pacientů.

LITERATURA

- Zelinka T, Eisenhofer G, Pacák K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice. *Stress*. 2007;10(2):195–203.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1915–42.
- Pacák K. Feochromocytom. Praha: Galén; 2008.
- Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Mortality associated with pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2013;45(2):154–8.
- Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Štrauch B, Kršek M, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2012;44(5):379–84.
- Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, Roses RE, Cohen DL, Kelz RR, et al. Clinicopathologic Characteristics of Incidentally Identified Pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 2014;22(1):132–8.
- Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, et al. 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.
- Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory Evaluation of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Chem*. 2014;60(12):1486–99.
- Lenders JW, Willemsen JJ, Eisenhofer G, Ross HA, Pacak K, Timmers HJ, et al. Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines? *Clin Chem*. 2007;53(2):352–4.
- Yu R, Wei M. False positive test results for pheochromocytoma from 2000 to 2008. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(9):577–85.
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2656–66.
- De Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2841–9.
- Amar L, Eisenhofer G. Diagnosing pheochromocytoma/paraganglioma in a patient presenting with critical illness: biochemistry versus imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(3):298–302.