

# Katecholamínmi indukované kardiomyopatie u pacientov s feochromocytómom

Zora Lazúrová

IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Feochromocytóm/paraganglióm (PPGL) je zriedkavý neuroendokrinný nádor z chromafinných buniek sympatikových ganglií. V 90 % prípadov je lokalizovaný v dreni nadobličiek (feochromocytóm), ak je uložený extraadrenálne (cca 10 %), ide o paraganglióm. PPGL sú nádory produkujúce katecholamíny – adrenalín a/alebo noradrenalín, v prípade extraadrenálnych foriem zriedkavo dopamín. Nadprodukcia týchto hormónov sa u väčšiny pacientov prejaví kardiovaskulárnym ochorením, najčastejšie artériovou hypertenziou. U 8 – 11 % pacientov s PPGL dochádza v dôsledku kardiotoxicity katecholamínov k poškodeniu srdca. Katecholamínmi indukované kardiomyopatie (CICMP) predstavujú závažné, až potenciálne fatálne komplikácie PPGL. Klinický obraz je variabilný, od asymptomatických pacientov až po dramatický priebeh s ťažkým srdcovým zlyhávaním s pľúcnym edémom alebo kardiogénnym šokom. Existujú tri formy CICMP asociovaných s PPGL. Akútna, takotsubo-like kardiomyopatia, typická pre adrenalín produkujúce tumory, a dva chronické typy – dilatčná kardiomyopatia a hypertrofická kardiomyopatia, typická pre nádory produkujúce noradrenalín. Včasná diagnostika a adekvátny manažment vedie u väčšiny pacientov k významnej regresii kardiálnych zmien. Kauzálna liečba spočíva v chirurgickom odstránení PPGL. Inoperabilné alebo metastatické formy PPGL majú častejšie recidívy CICMP a významne horšiu prognózu.

**Kľúčové slová:** feochromocytóm, kardiomyopatia, katecholamíny, srdcové zlyhanie.

## Catecholamine induced cardiomyopathies in patients with pheochromocytoma

Pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) is a rare neuroendocrine tumour arising from chromaffine cells of sympathetic ganglia. 90% of PPGLs are located in adrenal medulla (pheochromocytoma), the rest are extraadrenal paragangliomas. PPGLs produce catecholamines – adrenaline and/or noradrenaline, in case of extraadrenal forms, dopamine may be rarely secreted. An overproduction of these hormones usually manifests by the cardiovascular diseases, mostly with arterial hypertension. In 8-11% of patients, catecholamine excess leads to heart injury. Catecholamine-induced cardiomyopathies (CICMP) are severe, potentially fatal complications of PPGLs. Clinical manifestation may vary, from asymptomatic forms up to severe heart failure with pulmonary edema or cardiogenic shock. Three types of CICMPs associated with PPGL have been identified. Acute, takotsubo-like cardiomyopathy, typical for adrenalin producing tumours, and two types of chronic forms – dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy, the last one typical for noradrenalin-secreting PPGLs. Early diagnosis and appropriate management leads to significant improvement in most of the patients. Though recidivating forms have worse prognosis.

**Key words:** pheochromocytoma, cardiomyopathy, catecholamines, heart failure.

## Úvod

Feochromocytóm/paraganglióm (PPGL) je zriedkavý neuroendokrinný nádor z chromafinných buniek sympatikových ganglií. Vo väčšine prípadov je lokalizovaný v dreni nadobličiek (feochromocytóm), ak je uložený extraadrenálne (cca 10 %), ide o paraganglióm. Prevalencia má

stúpajúci trend, aktuálne dosahuje 8 prípadov na milión obyvateľov. Bilaterálny feochromocytóm sa vyskytuje u 10 % pacientov, predovšetkým u geneticky podmienených foriem. Posledné, tzv. „pravidlo 10 %“, sa pri PPGL týka malígneho potenciálu, t. j. približne 10 % pacientov má metastatický PPGL (1, 2). PPGL môže byť sporadický alebo hereditárny

(40 %), ako súčasť napr. MEN syndrómu, von Hippel Lindau syndrómu, neurofibromatózy, alebo v dôsledku mutácie v géne pre SDHB a SDHD (sukcinát dehydrogenáza B a D) alebo v MAX géne (3, 4).

PPGL sú nádory produkujúce katecholamíny – adrenalín a/alebo noradrenalín, v prípade extraadrenálnych foriem zriedkavo dopamín. Katecholamíny sú secernované do krvného obehu u cca 70 % pacientov, v ostatných prípadoch sa v nádore ukladajú a následne spätne degradujú (1, 2).

Klinická symptomatológia PPGL môže byť veľmi variabilná, v cca 10 % sú asymptomatické, avšak najčastejšie dominujú prejavy zo strany kardiovaskulárneho systému, predovšetkým artériová hypertenzia. Typická triáda symptómov – paroxyzmálna hypertenzia, palpitácie a bolesti hlavy, býva prítomná iba u necelej štvrtiny pacientov, a je patognomická pre tumory so sekréciou adrenalínu. Pri PPGL s produkciou noradrenalínu sa obvykle vyskytuje fixovaná hypertenzia, bez typických vegetatívnych príznakov. Paragangliómy so sekréciou dopamínu sa prejavujú skôr ortostatickou hypotenziou (2, 5).

Akútna, ako aj dlhodobá expozícia myokardu vysokým hladinám katecholamínov môže mať významný kardiotoxický efekt. Katecholamínymi indukované kardiomyopatie (CICMP) sa vyskytujú u 8 – 11 % pacientov s PPGL (6). CICMP môžu predstavovať závažné, až život-ohrožujúce komplikácie PPGL. U časti pacientov srdcové zlyhávajúce môže byť prvým prejavom PPGL. Subklinické poškodenie myokardu sa zistilo pri pitve u viac ako polovice pacientov s PPGL (7). Podobná prevalencia subklinických zmien na srdci v zmysle diskrétnych fibróznych jaziev, bola popisovaná u pacientov s PPGL, ktorí podstúpili MRI srdca (8).

## Katecholamíny a srdce

Katecholamíny predstavujú hormóny a neurotransmitery, ktoré sa za fyziologických okolností podieľajú na regulácii funkcie kardiovaskulárneho systému, centrálného nervového systému, endokrinných orgánov, gastrointestinálneho traktu a pod. Sú produkované dreňou nadobličiek a tiež postsynaptickými neurónmi sympatického nervového systému (5, 9).

Efekt katecholamínov na srdce je mediovaný dvoma typmi adrenergických receptorov –  $\alpha$  a  $\beta$  receptory. Noradrenalín má afinitu predovšetkým k  $\alpha$ -receptorom.  $\alpha$ -1 receptory sú exprimované predovšetkým v cievnej stene koronárnych artérií, čím regulujú perfúziu myokardu. Majú vazokonstrikčný účinok a pri nadmernej stimulácii môžu viesť ku koronárnym vazospazmom a ischémii myokardu. V malej miere sa nachádzajú aj na povrchu komorových kardiomyocytov, kde majú pozitívny inotropný efekt a ich chronická aktivácia vedie k hypertrofii myokardu (9, 10).

$\alpha$ -2 receptory v srdci sú taktiež zodpovedné za vazokonstrikciu koronárnych artérií. Na funkciu myokardu majú však dominante inhibičný vplyv, čo vedie k poklesu kontraktility. Afinita adrenalínu k  $\alpha$ -2 receptorom je pri fyziologických koncentráciách malá, avšak pri katecholamínovej kríze u pacientov s adrenalín produkujúcim PPGL zohrávajú významnú úlohu v patogenéze CICMP (11).

Hlavným ligandom všetkých troch typov  $\beta$  adrenergických receptorov je adrenalín.  $\beta$ -1 receptory sú vysoko exprimované v predsieňovom

a komorovom myokarde a v okolí prevodového systému a celkovo tvoria až 80 % zo všetkých adrenergických receptorov srdca. Ich aktivácia vedie k zvýšeniu srdcovej frekvencie a vodivosti, a k zvýšeniu kontraktility myokardu. Efekt je priamo úmerný hladinám adrenalínu (9, 12).

$\beta$ -2 receptory sa v srdci nachádzajú v malom množstve, ich hlavnou úlohou je regulácia respiračného systému. K ich aktivácii dochádza už pri nízkych koncentráciách adrenalínu, keď sa prejaví ich relaxačný a negatívne inotropný efekt.

Úloha  $\beta$ -3 receptorov nie je úplne objasnená, avšak zaujímavý je ich duálny efekt na G-proteíny. Pri nízkych koncentráciách majú mierne stimulačný efekt, naopak pri výraznom excese katecholamínov, ktorý vedie k hyperaktivácii  $\beta$ -1 receptorov, majú negatívne inotropný a chronotropný efekt. Pravdepodobne slúžia ako „ochrana“ pred hyperstimuláciou sympatiky (13). Ich úloha v patogenéze CICMP však doposiaľ nebola skúmaná.

Noradrenalín-produkujúce PPGL sa manifestujú perzistentnou artériovou hypertenziou, zatiaľ čo typická triáda príznakov – paroxyzmálna hypertenzia, palpitácie a bolesti hlavy sú prejavom adrenalín-secernujúcich tumorov. Postihnutie srdca býva častejšie a závažnejšie u pacientov s PPGL s nadprodukciou adrenalínu (1, 2).

## Patogenéza CICMP u PPGL

U pacientov s PPGL v čase katecholamínovej krízy dochádza až k vyše 1000-násobnému zvýšeniu hladín katecholamínov, čo predstavuje extrémnu sympatickú hyperaktiváciu (14). CICMP sa vyskytujú častejšie u adrenalín produkujúcich PPGL, s paroxyzmálnym charakterom sekrécie, avšak aj chronická expozícia myokardu vysokým koncentráciám adrenalínu, ako aj noradrenalínu, môže viesť k poškodeniu srdca (15).

Akútny katecholamínový excès môže viesť k alterácii funkcie myokardu v dôsledku ich priamej kardiotoxicity. Stimulácia  $\beta$ -1 receptorov vedie k zvýšeným metabolickým nárokom a k hypoxii kardiomyocytov. Prísun kyslíka do srdca je naopak znížený v dôsledku hyperaktivácie  $\alpha$ -2 receptorov, ktorá spôsobuje extrémnu koronárnu vazokonstrikciu, aj na úrovni mikrocirkulácie. Perfúzia je navyše zhoršená katecholamínmi indukovanou hyperagregáciou trombocytov v cirkulácii. Kombinácia týchto mechanizmov vedie k ischemizácii, zvýšeniu oxidačného stresu, a následne k „omráčeniu myokardu“ alebo tzv. „myokardiálnemu stuningu“, ktorý býva vo väčšine prípadov reverzibilný (16, 17).

Pri vysokých hladinách katecholamínov degradačný systém katechol-O-metyltransferáz nedokáže metabolizovať extrémne množstvo katecholamínov, preto dochádza k ich oxidácii, ktorej výsledkom je tvorba aminochrómov, ktoré zvyšujú oxidačný stres a potencujú apoptózu kardiomyocytov, ktorá neskôr indukuje fibrózu a remodeláciu myokardu (18).

Chronická aktivácia  $\beta$ -1 receptorov vedie k nadprodukcii  $\beta$ -arrestínu, ktorý je zodpovedný za desenzitizáciu  $\beta$ -adrenoreceptorov a tým k poklesu inotropného účinku adrenalínu (19).

Noradrenalín-produkujúce PPGL vedú k hypertrofii myokardu jednak priamo, chronickou stimuláciou  $\alpha$ -1 receptorov, ale aj nepriamo, dlhodobým tlakovým preťažením ľavej komory pri rezistentnej hypertenzii (20).

## Typy CICMP asociovaných s PPGL

Pôsobenie vysokých koncentrácií katecholamínov môže u pacientov s PPGL viesť k vzniku troch typov kardiomyopatií. Najčastejšia a najzávažnejšia je akútna forma – tzv. takotsubo-like kardiomyopatia (43 %), ktorá sa môže vyskytnúť v dvoch formách – klasická alebo atypická (invertovaná), ktorá je pre PPGL takmer patognomická. Z chronických foriem je častejšia dilatačná kardiomyopatia (39 %) a najmenej prevalentná je hypertrofická kardiomyopatia, ktorá reprezentuje cca 6 % kardiomyopatií u pacientov s PPGL (21, 22). Okrem troch hlavných typov CICMP sa u pacientov s PPGL môže v dôsledku častých predsieňových ale aj komorových porúch manifestovať tachykardiou-indukovaná kardiomyopatia. V literatúre boli opisované aj iné zriedkavé formy – ako katecholamínymi indukovaná myokarditída alebo PPGL lokalizovaný v srdci (15, 23).

### 1. Takotsubo-like CICMP

Primárna (idiopatická) takotsubo kardiomyopatia býva spôsobená vyplavením katecholamínov v dôsledku významného fyzického alebo psychického stresu, raritne aj bez identifikujúceho spúšťača. U pacientov s PPGL môže dôjsť k sekundárnej, tzv. takotsubo-like kardiomyopatii. Ide o akútnu formu CICMP, ktorá je typicky asociovaná s adrenalín-produkujúcimi nádormi. Náhle vyplavenie veľkého množstva katecholamínov vedie k omráčeniu myokardu, ktorý býva vo väčšine prípadov pri adekvátnom a včasnom manažmente plne reverzibilný. Takotsubo-like CICMP u pacientov s PPGL má svoje špecifiká v porovnaní s primárnou formou takotsubo. Obvykle má závažnejší priebeh, postihuje vyššie percento mužov a komplikácie (68 % vs. 20 %) bývajú častejšie v prípade, ak je asociovaná s PPGL. V závislosti od lokalizácie a rozsahu postihnutia ľavej komory sa takotsubo-like CICMP klasifikuje na typickú a atypickú formu (24).

Typická takotsubo-like CICMP sa vyskytuje u viac ako 70 % pacientov s primárnym takotsubo syndrómom, avšak len u 30 – 50 % pacientov s takotsubo-like CICMP, ktorá je asociovaná s PPGL. Pre tento typ je charakteristická apikálna hypokinéza, alebo tzv. apical ballooning. Ak sú postihnuté bazálne alebo stredné segmenty steny ľavej komory, hovoríme o atypickej (reverznej alebo invertovanej) forme, ktorá je považovaná za takmer patognomickú pre pacientov s PPGL. Pri primárnych formách takotsubo sa vyskytuje veľmi zriedkavo a v prípade, ak sa potvrdí nález reverznej takotsubo CICMP, je vhodné u pacienta pátrať po PPGL (24, 25).

Klinický priebeh môže byť veľmi variabilný, od asymptomatických pacientov s náhodným nálezom na echokardiografii až po dramatický priebeh s akútnym srdcovým zlyháváním. Hlavným symptómom býva bolesť na hrudníku (40 % pacientov), dyspnoe a známky ľavostranného srdcového zlyhania až pľúcneho edému sa vyskytujú u 30 % pacientov. Približne tretina pacientov progreduje až do kardiogénneho šoku. Mortalita sa pohybuje okolo 4 %, pričom je vyššia u mužov (7 %), zatiaľ čo u žien dosahuje len okolo 2 % (26).

Viac ako 90 % pacientov má zmeny na EKG, ktoré v kontexte s klinickými symptómami pripomínajú akútny koronárny syndróm. Najčastejšie nálezy na EKG sú elevácie ST segmentu (38 %), ST depresie (25 %) a inverzia T vlny (14 %) (27). Zvýšené hodnoty troponínu sú prítomné

u 71 – 95 % pacientov, avšak maximálne hodnoty bývajú nižšie ako pri infarkte myokardu a chýbajú dynamické zmeny v ich hladinách, ktoré sú typické pre akútne koronárne syndrómy (28).

Echokardiografický nález hypokinézy, akinézy alebo až dyskinézy apikálnych, mid-apikálnych, mid-ventrikulárnych, mid-bazálnych alebo bazálnych segmentov alebo globálne zníženej kinetiky ľavej komory ďalej imponuje ako vysoko suspektný z infarktu myokardu. Preto pre potvrdenie diagnózy takotsubo-like CICMP je v prvom rade potrebné vylúčiť akútny koronárny syndróm selektívnou koronarografiou. Typicky býva prítomný negatívny nález na koronárnych artériách, avšak mnohí pacienti s PPGL môžu mať aterosklerotické postihnutie, čo v niektorých prípadoch môže sťažiť stanovenie diagnózy CICMP a tým postponovať začatie adekvátnej liečby (15, 27).

Jedinou kauzálnou možnosťou liečby je adrenalektómia. Podľa analýzy Zhang et al., až u 96 % pacientov po chirurgickej resekcii PPGL došlo v priebehu dní až týždňov k úprave ejekčnej frakcie ľavej komory (28, 29). V prevencii perioperačnej katecholamínovej krízy je nutná príprava  $\alpha$ -blokátorom minimálne 7 – 14 dní. Buď neselektívnym blokátorom  $\alpha$ -receptorov – fenoxibenzamínom, alebo  $\alpha$ -1 selektívnym blokátorom – doxazosínom. Niektoré práce dokumentujú lepšiu perioperačnú stabilitu, nižšiu tepovú frekvenciu a nižšie diastolické tlaky pri použití selektívnej  $\alpha$ -1 blokády (29, 30). Neskôr však štúdia PRECIST nepreukázala rozdiely v perioperačnej hemodynamickej stabilite pacientov liečených doxazosínom vs. fenoxibenzamínom (31). Navyše dostupnosť fenoxibenzamínu je v niektorých krajinách limitovaná. Aspoň 3 – 4 dni po začatí liečby  $\alpha$ -blokátorom je indikované pridanie betablokátora (preferenčne kardioselektívneho; neselektívny betablokátor blokádou  $\beta$ -2 receptorov môže paradoxne navodiť hypertenziu) za účelom dosiahnutia cieľovej srdcovej frekvencie 60 – 70/min. U noradrenáln produkujúcich PPGL pridanie betablokátora nie je nevyhnutné, avšak pacienti, ktorí majú nadprodukciiu adrenalínu, liečbu vyžadujú. V terapii hypertenzie možno ďalej použiť k blokátorom adrenergických receptorov ACEI/sartány alebo blokátory kalciových kanálov. Liečba srdcového zlyhávania sa riadi hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory, sú odporúčané taktiež ACEI/sartány alebo ARNI a SGLT-2 inhibítory, avšak ich priaznivý efekt na remodeláciu myokardu u pacientov s PPGL zatiaľ nebol skúmaný (28, 29).

Akútnych, hemodynamicky nestabilných pacientov s CICMP, môžeme rozdeliť na dva fenotypy s rôznym manažmentom:

#### ■ Akútne srdcové zlyhanie s hypertenziou

V liečbe sú vhodné parenterálne nitráty, v prípade dostupnosti intravenózne fentolamín. Od aplikácie labetalolu (kombinovaného  $\alpha$ - a betablokátora) sa v poslednom čase postupne upúšťa pre neadekvátny pomer  $\alpha$ : $\beta$  blokády. Slučkové diuretikum sa má používať v malých dávkach, keďže pacienti s PPGL sú v dôsledku dlhodobej expozície katecholamínom skôr hypovolemickí (5, 15, 25).

#### ■ Akútne srdcové zlyhanie s kardiogénnym šokom

Z farmakologických postupov je nutné začať urgentne volumexpanziou, vazopresorická podpora noradrenalínom býva efektívna u pacientov s predominantne adrenalín secerňujúcimi PPGL, avšak dlhšie trvanie liečby môže viesť k zhoršeniu CICMP. Z inotropných farmák je indikované podanie levosimendanu. Dobutamín je kontraindikovaný, pre betamime-

tické účinky môže navodiť progresiu CICMP, navyše jeho efekt môže byť obmedzený desenzitizáciou  $\beta$ -1 adrenergických receptorov u pacientov s PPGL. Ak pretrváva hemodynamická instabilita napriek farmakologickým postupom, u časti pacientov je potrebná mechanická podpora obehu – ECMO (extrakorporálna membránová oxygenácia) eventuálne LVAD (left ventricle assisted device) (15, 25). V analýze zahŕňajúcej 62 pacientov s CICMP pri PPGL, ktorí vyžadovali napojenie na ECMO, bola mortalita iba 13 %, pričom u takmer všetkých pacientov došlo k normalizácii ejekčnej frakcie nad 50 % (32). V literatúre je opísaných niekoľko kazuistík, v ktorých pre protrahovaný kardiogénny šok pri refraktérnej CICMP bola realizovaná resekcia PPGL počas ECMO (33).

## 2. Dilatačná kardiomyopatia (DKMP)

Chronická expozícia myokardu vysokým hladinám adrenalínu a/alebo noradrenalínu môže viesť k rozvoju DKMP. Progresívny pokles systolickej funkcie vzniká v dôsledku desenzitizácie  $\beta$ -adrenergických receptorov, neskôr sa pridáva aj fibrotizácia a remodelácia myokardu, ktorá je spôsobená apoptózou kardiomyocytov pre zvýšený oxidačný stres, najmä pôsobením aminochrómov (15, 25).

Spomedzi pacientov s PPGL, Zhang et al. dokumentujú častejší výskyt DKMP u pacientov s metastatickou formou PPGL, a tiež u pacientov s geneticky podmienenými PPGL (neurofibromatóza typu 1, von Hippel Lindau syndróm alebo MEN 2 syndróm), avšak nie pri SDHB mutácii (34).

Klinické prejavy srdcového zlyhávania sa dostavia po určitom latentnom kompenzovanom období. Dominujú symptómy ľavostrannej alebo obojkomorovej kardiálnej dekompenzácie, t. j. dyspnoe, iniciálne námahové, neskôr aj pokojové, edémy dolných končatín a častý je aj výskyt predsieňových alebo komorových arytmií. EKG nález môže byť fyziologický, mnohí pacienti však majú prítomné aspoň diskrétné repolarizačné zmeny alebo blok ľavého Tawarovho ramienka. Hlavné diagnostické kritérium je echokardiografický nález dilatovanej ľavej komory s redukovanou ejekčnou frakciou, ktorá nie je vysvetlená ischemickou chorobou srdca alebo valvulopatiou (25).

Základom liečby je duálna  $\alpha$  a  $\beta$  blokáda a štandardná liečba srdcového zlyhávania, t. j. MRA, ACEI/sartán alebo ARNI a SGLT-2 inhibítory (25). Symptomatická liečba slučkovými diuretikami je indikovaná u pacientov so známkami kongescie. Chirurgická resekcia PPGL vedie u väčšiny pacientov do 5 mesiacov k parciálnej až úplnej regresii. Mortalita na srdcové zlyhanie u pacientov s DKMP liečených chirurgicky bola 4 %, zatiaľ čo u pacientov liečených konzervatívne došlo k úmrtiu v 22 % prípadov (34).

## 3. Hypertrofická kardiomyopatia (HKMP)

HKMP je typická hlavne pre noradrenalin-produkujúce PPGL. Je najzriedkavejším, ale nejbenejším typom PPGL-asociovaných CICMP (15, 25).

Chronická stimulácia  $\alpha$ -1 receptorov vedie priamo k hypertrofii myokardu, navyše perzistujúca nekontrolovaná alebo rezistentná arteriálna hypertenzia spôsobuje tlakové preťaženie ľavej komory a následne koncentrickú hypertrofiu (20, 21). Klinické prejavy dominujú v dôsledku diastolickej dysfunkcie ľavej komory, spočiatku najmä pri fyzickej aktivite ako námahové dyspnoe, bolesti na hrudníku, neskôr plne rozvinuté

ľavokomorové srdcové zlyhávania až s obrazom pľúcneho edému. Závažnú komplikáciu predstavuje obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (LVOT), ktorá sa manifestuje (pre-)synkopálnymi stavmi (20, 25).

Na EKG bývajú repolarizačné zmeny, pri závažnejšej forme nález typický pre hypertrofiu ľavej komory. Echokardiografia dokumentuje zhrubnuté interventrikulárne septum a stenu ľavej komory. U pacientov s obštrukciou LVOT môže byť prítomný paradoxný pohyb predného cípu mitrálnej chlopne a zvýšený LVOT gradient (35). Ejekčná frakcia ľavej komory býva zachovaná.

V liečbe okrem základnej kombinácie  $\alpha$ - a  $\beta$ -blokátorov, na korekciu hypertenzie a srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou, sú odporúčané ACEI/sartány, MRA. Chirurgické odstránenie PPGL vedie k významnej regresii hypertrofie, Huddle et al. a Jacob et al. opisujú prípady pacientov s hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, u ktorých postoperačne došlo k regresii hypertrofie, normalizácii pohybu predného cípu mitrálnej chlopne a k vymiznutiu obštrukcie LVOT (36, 37).

## Rizikové faktory vzniku CICMP u pacienta s PPGL

CICMP asociované s PPGL postihujú spravidla mladších jedincov (priemerný vek 46 rokov). V porovnaní s idiopatickou takotsubo kardiomyopatiou sa vyskytujú častejšie u mužov (30 % vs. 10 %) (38). Frekvencia a závažnosť katecholamínových kríz zvyšuje pravdepodobnosť vzniku CICMP, avšak nie je dokumentovaná žiadna korelácia medzi hladinami katecholamínov a závažnosťou postihnutia srdca. Predpokladá sa, že úlohu zohráva individuálna senzitivita adrenergických receptorov voči katecholamínom. Recentne publikovaná práca od Amar et al. identifikovala častejšiu prevalenciu polymorfizmu (del 322\_325) v géne pre  $\alpha$ -2c receptor u pacientov s PPGL-asociovanými CICMP. Absencia tejto mutácie mala až 95 % negatívnu prediktívnu hodnotu pre rozvoj CICMP u pacientov s PPGL (39).

Zo strany samotného PPGL podľa Zhou et al. sú rizikové faktory pre CICMP: produkcia adrenalínu, veľkosť tumoru, prítomnosť centrálnych nekróz alebo hemorágií, klinické prejavy paroxysmálnej hypertenzie a histologicky invazívny rast (40).

Komorbidity ako hypertyreóza a hyperkortizolizmus potencujú poškodenie srdca pri PPGL, z minerálnej dysbalancie hypokalémie a hypokalcémie taktiež predisponujú pacienta s nadprodukciou katecholamínov k rozvoju CICMP (25).

Medzi exogénne faktory zvyšujúce riziko rozvoja CICMP u pacientov s PPGL patrí monoterapia betablokátorom (bez súčasnej  $\alpha$ -blokády), liečba glukokortikoidmi, niektoré anestetiká a tiež liečba opioidmi (25).

## Skríning PPGL u pacientov s kardiomyopatiami

U všetkých pacientov s PPGL by malo byť realizované echokardiografické vyšetrenie na posúdenie miery postihnutia srdca. Na druhej strane, pacienti s novozistenou takotsubo kardiomyopatiou, by mali mať realizované vyšetrenie plazmatických hladín metanefrínov, obzvlášť ak ide o atypickú, invertovanú formu (28). Indikácia na skríning PPGL u pacientov s DKMP a HKMP nie je jasne definovaná, avšak je nutné myslieť v rámci diferenciálnej diagnostiky aj na PPGL po vylúčení iných, frekventnejších príčin. V literatúre je publikova-



ných niekoľko kazuistík, ktoré dokumentujú prípady pacientov, kde sa po transplantácii srdca pre terminálne srdcové zlyhávanie zistila prítomnosť PPGL (25, 41). Na skrining PPGL by sa malo myslieť u pacientov so srdcovým zlyhávaním, najmä ak ide o mladší vek pacienta, rezistentnú artériovú hypertenziu, paroxysmálnu hypertenziu sprevádzanú vegetatívnou symptomatológiou. Vyšetrenie metanefrínov by malo byť však optimálne realizované až po kompenzácií a odznení akútnej fázy, pre možnú falošnú pozitivitu pri akútnych stresových stavoch (15, 25).

## Záver

CICMP predstavujú zriedkavú, avšak veľmi závažnú až potenciálne fatálnu komplikáciu PPGL. Včasná diagnostika a adekvátny manažment vedie u väčšiny pacientov k zlepšeniu až normalizácii funkcie srdca. V prípade neliečených pacientov, resp. pacientov s inoperabilnými alebo metastatickými formami PPGL, je miera mortality vysoká, presahuje 30 %. U cca 5 % pacientov môže byť srdcové zlyhávanie prvým prejavom PPGL, preto je potrebné zvažovať PPGL v diferenciálnej diagnostike príčin niektorých druhov kardiomyopatií (25).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATÚRA

- Pacak K. New biology of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Pract*. 2022;28:1253-1269.
- Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocrine Regulations* 2019; 53(3):191-212.
- Fishbein L, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Genetics, Diagnosis, and Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016; 30(1):135-50.
- Else T, Greenberg S, Fishbein L. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. 2008 May 21 [Updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirza GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/>
- Eisenhofer G, Lenders JWM. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma, a rediscovered catecholamine-metabolizing tumor. *Clin Chem*. 2018;64(12):1780-1781.
- Kumar A, Pappachan JM, Fernandez CJ. Catecholamine-induced cardiomyopathy: an endocrinologist's perspective. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1215-1228.
- Van Vliet PD, Burchell HB, Titus JL. Focal Myocarditis Associated With Pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1966; 274(20):1102-8.
- Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, et al. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(20):2364-2374.
- Wu Y, Zeng L, Zhao S, et al. Ligands of Adrenergic Receptors: A Structural Point of View-Biomolecules. 2021;11(7):936.
- Brodde OE et Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev*. 1999;51(4):651-690.
- Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog*. 2015;62(1):31-9.
- Steinberg SF. Beta1-adrenergic receptor regulation revisited; the role of the extracellular N-terminus. *Circ Res*. 2018;123(11):1199-1201.
- Dubois-Deruy E, Gelinas R, Beauloye C, et al. Beta 3 adrenoreceptors protect from hypertrophic remodelling through AMP-activated protein kinase and autophagy ESC Heart Fail. 2020;7(3):920-932.
- Eisenhofer G, Pacak K, Huynh T-T, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2010;18:97-111.
- Santos JR, Brofferio A, Viana B, et al. catecholamine-induced cardiomyopathy in pheochromocytoma: How to manage a rare complication in a rare disease? *Horm Metab Res*. 2019;51(7):458-469.
- Haft JJ, Fani K. Stress and the induction of intravascular platelet aggregation in the heart. *Circulation*. 1973;48:164-169.
- Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine Metabolism: a Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. *Pharmacological Reviews*. 2004;56:331-349.
- Dhalla NS. Formation of Aminochrome Leads to Cardiac Dysfunction and Sudden Cardiac Death. *Circulation Research*. 2018;123:409-411.
- Tsujimoto G, Manager WM, Hoffman BB. Desensitization of beta-adrenergic receptors by pheochromocytoma. *Endocrinology*. 1984;114:1272-1278.
- Golbasi Z, Sakalli M, Cicek D, et al. dynamic left ventricular outflow tract obstruction in a patient with pheochromocytoma. *Jpn Heart J*. 1999;40:831-835.
- Agrawal S, Shirabi J, Garg L, et al, Pheochromocytoma and stress cardiomyopathy: insight into pathogenesis. *World Journal of Cardiology*. 2017;9:255-260.
- Batisse-Lignier M, Pereira B, Motreff P, et al. Acute and Chronic Pheochromocytoma-Induced Cardiomyopathies: Different Prognoses? A Systematic Analytical Review. *Medicine* 2015;94:50.
- Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK et al. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2364-2374.
- Agarwal V, Kant G, Hand N, et al. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *International Journal of Cardiology*. 2011;153(3):241-248.
- Szatko A, Glinicki P, Gietka-Czernel M. Pheochromocytoma/paraganglioma-associated cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology*. 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1204851.
- Y-Hassan S, Falhammar H. Clinical features, complications, and outcomes of exogenous and endogenous catecholamine-triggered takotsubo syndrome: a systematic review and meta-analysis of 156 published cases. *Clin Cardiol*. 2020;43(5):459-467.
- Cornu E, Motiejunaite J, Belmihoub I, et al. Acute Stress Cardiomyopathy: Heart of pheochromocytoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021;82(3-4):201-205.
- Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, et al. Takotsubo-like cardiomyopathy in a Large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract*. 2017;23(10):1178-92.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-42.
- Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg*. 2002;26(8):1037-42.
- Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers H, et al. Efficacy of alpha-blockers on hemodynamic control during pheochromocytoma resection: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):2381-91.
- Mateucci M, Kowalewski M, Fina D et al. Extracorporeal life support for pheochromocytoma-induced cardiogenic shock: a systematic review. *Perfusion*. 2020;35(1\_suppl):20-28.
- Choudhary M, Chen Y, Friedman O, et al. Pheochromocytoma Crisis Presenting With ARDS Successfully Treated With ECMO-Assisted Adrenalectomy. *AACE Clin Case Rep*. 2021;7(5):310-314.
- 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.
- Wani A, Adil A, Gardezi SAA et al. Pheochromocytoma presenting as hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *JAMA cardiol*. 2021;6(8):974-6.
- Huddle KR, Kalliatkis B, Skoularigis J. Pheochromocytoma associated with clinical and echocardiographic features simulating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Chest*. 1996;109(5):1394-7.
- Jacob JL, da Silveira LC, de Freitas CG, et al. Pheochromocytoma with echocardiographic features of obstructive cardiomyopathy a case report. *Angiology*. 1994;45(11):985-9.
- Wang Y, Yu X, Huang Y. Predictive factors for catecholamine-induced cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2022;13:853878.
- Amar J, Brunel J, Cardot Bauters C, et al. Genetic biomarkers of life-threatening pheochromocytoma-induced cardiomyopathy *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(5):267-272.
- Zhou J, Xuan H, Miao Y et al. Acute cardiac complications and subclinical myocardial injuries associated with pheochromocytoma and paraganglioma. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:203.
- Dalby MC, Burke M, Radley-Smith R, et al. Pheochromocytoma presenting after cardiac transplantation for dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(7):773-5.