

Extraadrenálny paraganglióm

Zuzana Teliarová¹, Jana Kollerová¹, Peter Jackuliak¹, Ján Breza², Juraj Payer¹

¹ V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP

² Urologická klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Ján Breza, DrSc.

Súhrn

Príznaky feochromocytómu a paragangliómu môžu byť rôzne, nádor môže napodobňovať veľké množstvo ochorení, čo často vedie k chybnéj diagnóze. Súčasné pokroky v laboratórnej diagnostike (stanovenie voľných plazmatických metanefrínov), lokalizácii nádorov (použitie pozitronovej emisnej tomografie), chirurgických technikách a zlepšenom porozumení patofyziológie a genetiky (úloha podjednotky B enzýmu sukcinátdehydrogenázy) vedú k skoršiemu stanoveniu diagnózy, zmenám v stratégii a možnosti liečby. Autori popisujú prípad výskytu retroperitoneálneho paragangliómu u 59-ročného pacienta, ktorý sa interdisciplinárnou spoluprácou pri diagnostike a liečbe podarilo úspešne zvládnuť.

Kľúčové slová: diagnostika – feochromocytóm – paraganglióm

Extraadrenal paraganglioma

Summary

Various symptoms may be present in pheochromocytoma and paraganglioma. The tumor can imitate numbers of diseases and often leads to misdiagnosis. Current advances in laboratory techniques (determination of free plasma metanephrines), tumor localization (using positron emission tomography) and surgery techniques together with better understanding of pathophysiology and genetics (role of subunit B of succinate dehydrogenase) lead to earlier diagnosis, changes in strategy and treatment options. Authors introduce case report of retroperitoneal paraganglioma in 59 years old patient. In conclusion, interdisciplinary cooperation in diagnosis and treatment was successful.

Key words: diagnosis – paraganglioma – pheochromocytoma

Úvod

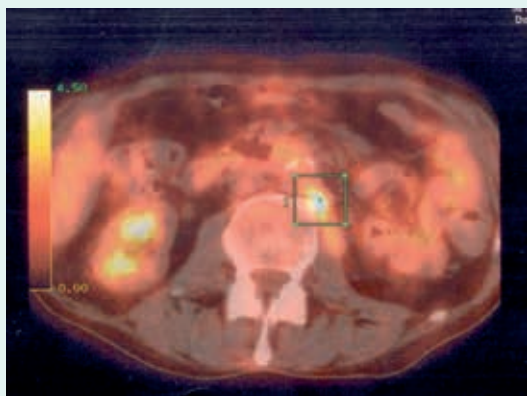
Feochromocytómy sú pomerne vzácne nádory, produkujúce katecholamíny, najčastejšie sa vyskytujúce vo veku medzi 40–50 rokov s miernou prevahou u žien. Typicky, asi v 85 % prípadov, pochádzajú z chromafinného tkaniva drene nadobličky a v približne 15 % prípadov z extraadrenálneho chromafinného tkaniva. Nádory vychádzajúce z extraadrenálneho tkaniva sa nazývajú paragangliómy. Paragangliómy rozdeľujeme do 2 skupín – na tie, ktoré pochádzajú z tkaniva odvodeného z parasympatika (väčšinou pozdĺž hlavových nervov, blúdivého nervu, chemodektóm, nádor karotického telieska) a na tie, ktoré vychádzajú z tkaniva odvodeného zo sympatika (často označované ako extraadrenálne feochromocytómy). Extraadrenálne feochromocytómy pochádzajú hlavne z chromafinného tkaniva priliehajúceho k sympatikovým brušným gangliám (75 %) [1]. Brušné extraadrenálne feochromocytómy najčastejšie vychádzajú zo zhluku chromafinného tkaniva okolo odstupu dolnej mezenterickej tepny (Zuckermandlov orgán) alebo bifurkácie aorty [2].

Asi 36–60 % paragangliómov je funkčných, produkujúcich norepinefrín a normetanefrín. Podľa miesta lo-

kalizácie môžu paragangliómy spôsobovať deštrukciu priľahlých stavcov, spôsobiť kompresiu miechy s poškodením nervov, invadovať stenu močového mechúra, spôsobiť obštrukciu ureterov a metastázovať do regionálnych lymfatických uzlín. Veľké perinefrické tumory môžu spôsobovať stenózu renálnej artérie. Niektoré nádory majú nízku alebo prerušovanú sekrečnú činnosť, iné produkujú hlavne alebo výlučne dopamín, zatiaľ čo ďalšie len veľmi zriedka syntetizujú a uvoľňujú katecholamíny (non-sekrečné alebo nefunkčné nádory). Tieto nádory sa môžu prejaviť len mierne alebo dokonca chýbajú príznaky nadbytku katecholamínov. Nízka sekrečná aktivita môže odražať malú veľkosť nádoru alebo rozdiely v sekrečných fenotypoch spojených s biochemickým a genetickým pozadím nádorov. Nádory v dôsledku mutácie sukcinátdehydrogenázovej podjednotky B sú často subklinické, zle diferencované, obsahujú nízke množstvo katecholamínov a sú obvykle v čase stanovenia diagnózy maligne.

Popis prípadu

Autori v kazuistike prezentujú prípad 59-ročného pacienta s retroperitoneálnym paragangliómom. Dôvo-

Obr. 2. Predoperačné PET vyšetrenie

Lôžisko s náznakom centrálnej nekrózy v retroperitoneu paraaortálne vľavo, s len nízkou metabolizáciou 18-FDG, bez ďalších patologických zmien v súvislosti so základným ochorením v PET/CT obraze.

Tab. 2. Laboratórne vyšetrenia v Bethesda, USA

parameter	hodnota	referenčné hodnoty
voľný normetanefrín v plazme (pg/ml)	49	18–112
voľný metanefrín v plazme (pg/ml)	41	12–61
metanefrín v 24-hodinovom moču (µg/24 hod)	69	< 400
normetanefrín v 24-hodinovom moču (µg/24 hod)	173	< 900
total metanefrín v 24-hodinovom moču (µg/24 hod)	242	< 1 300
epinefrín v 24-hodinovom moču (µg/24 hod)	1,8	0–20
norepinefrín v 24-hodinovom moču (µg/24 hod)	21	15–80
dopamín v 24-hodinovom moču (µg/24 hod)	35	65–400
kyselina vanilmandlová v 24-hodinovom moču (mg/24 hod)	3	< 8 mg
normetanefrín v 24-hodinovom moču (µg/24 hod)	13 104,32	954,67

cient bol preliečovaný ATB terapiou (vankomycín, metronidazol), kompletne parenterálne vyživovaný. Napriek tomu pre výrazné oslabenie imunitného systému došlo k rozvoju DIC (diseminovanej intravaskulárnej koagulácie), progresii multiorgánového zlyhávania, imobilizačnému syndrómu. Rozvinuli sa dekubity na oboch koxách a na päťach s nekrózou, taktiež flečné kontrakтуры dolných končatín. Po úspešnom zvládnutí akútneho stavu bola snaha aj o lokálne ošetrenie dekubitov v trochanterickej oblasti a preto pacient podstúpil ich operačné ošetrenie na Klinike popálenín a rekonštrukčnej chirurgie LF UK a UN Bratislava. Následne v marci roku 2010 bola na Urologickej klinike vykonaná ex-

stirpácia paragangliómu. Histologické vyšetrenie preukázalo, že sa jednalo o extraadrenálny paraganglióm retroperitoneálne (s angioinváziou, perineurálnym šírením a extenziou do tuku). Pooperačný priebeh bol bez komplikácií. Laboratórne došlo k poklesu plazmatických voľných metanefrínov, močových metanefrínov a katecholamínov (tab. 1). Na posúdenie reziduálneho nálezu sme doplnili PET vyšetrenie, ktoré ukázalo patologické heterogénne tkanivo so zvýšenou metabolickou aktivitou v retroperitoneu, v mieste po extirpácii pôvodného tumoru. Pre pomerne vysokú hodnotu SUV_{max} bol stav záverovaný ako v.s. obraz dediferenciácie primárneho tumoru (resp. recidívy v tejto lokalite). Pacient bol bez jednoznačných prejavov aktivity základného ochorenia v PET-CT obraze s 18-FDG. S laboratórnymi výsledkami ako aj kontrolným PET vyšetrením sme konzultovali prof. Karla Pacáka z National Institute of Health (NIH) Bethesda, Maryland, USA, za účelom vylúčenia novej recidívy ochorenia. Pacient cestou hospitalizácie v NIH absolvoval kompletné biochemické (tab. 2) a zobrazovacie vyšetrenia. Scintigrafia pomocou ^{123}I -MIBG preukázala normálnu distribúciu MIBG aktivity v slinných žľazách, pľúcach, pečeni, GIT a močovom mechúri, bez evidencie neuroendokrinného tumoru. FDG/PET len mierne vychytávalo rádiofarmakum v operačnom lôžku v ľavej periaortickej oblasti. Zároveň bolo v NIH doplnené aj genetické vyšetrenie na familiárny paraganglióm (mutácia sukcinátdehydrogenázovej podjednotky B, D), ktorá ale nebola potvrdená. Komplexnými vyšetreniami bola recidíva ochorenia nateraz vylúčená. Pacient od operácie pribral 15 kg, hodnoty krvného tlaku sa darí udržiavať na dvojkombinácii antihypertenzívnej liečby (kalciový blokátor a centrálné pôsobiace antihypertenzívum). Hodnoty glykémie sú stabilizované na diabetickej diéte, čo je v súlade s poznatkami z klinickej praxe ako aj literatúry, že po odstránení feochromocytómu sa upraví aj kompenzácia DM [3]. Postupne aj naďalej pacient rehabilituje a je sledovaný na našej endokrinologickej ambulancii.

Diskusia

Feochromocytóm býva nazývaný ako „veľký herec“, vzhľadom k tomu, že je popisovaných veľa neobvyklých prejavov tohto ochorenia, ktoré si vyžadujú rýchlu intervenciu.

Prítomnosť feochromocytómu/paragangliómu je charakterizovaná klinickými príznakmi (tab. 3), ktoré sú následkom hemodynamického a metabolického pôsobenia cirkulujúcich katecholamínov, alebo menej často následkom pôsobenia iných amínov alebo súčasne produkovaných neuropeptidov [4]. Avšak závažnosť klinických symptómov nekoreluje vždy s koncentraciou plazmatických katecholamínov [5]. Katecholamíny sa zvyčajne vylučujú prerušovane alebo nepretržite, vrátane noradrenalínu a adrenalínu, zriedkavo je vylučovaný dopamín. Hoci bolesť hlavy, palpitácie a potenie sú nešpecifické symptómy, ich prítomnosť u pacientov s hypertenziou by mala vzbudiť bezprostredné

Tab. 3. Klinické príznaky a prejavy typické pre pacientov s feochromocytómom

príznaky	výskyt v percentách
bolesti hlavy	70–90 %
palpitácia, tachykardia	50–70 %
potenie	60–70 %
anxieta	20 %
nervozita	35–40 %
bolesti na hrudníku, brucha	20–50 %
nauzea	26–43 %
únava	15–40 %
dyspnoe	11–19 %
závraty	3–11 %
intolerancia tepla	13–15 %
parestézia/bolesti	11 %
poruchy zraku	3–21 %
zápcha	10 %
hnačka	6 %
prejavy	výskyt v percentách
hypertenzia	90–100 %
– trvalá	50–60 %
– paroxyzmálna	50 %
ortostatická hypotenzia	12 %
bledosť	30–60 %
návaly tepla	18 %
zvracanie	26–43 %
kŕče	3–5 %

podozrenie na feochromocytóm/paraganglióm, pretože táto triáda patrí medzi najčastejšie uvádzané symptómy.

Biochemický dôkaz nadmernej produkcie katecholamínov je základným krokom diagnostiky ochorenia. Fechochromocytómy/paragangliómy často produkujú katecholamíny epizodicky. Medzi epizódami môžu byť často koncentrácie katecholamínov v plazme a v moči v norme, pretože feochromocytómy neprodukujú dostatočné množstvo katecholamínov, aby došlo k pozitívnej diagnostického testu alebo ku vzniku typických príznakov nádoru [6].

Meranie plazmatických koncentrácií metanefrínov predstavuje v súčasnosti základ laboratórnej diagnostiky. Najdôležitejšou výhodou merania metanefrínov v porovnaní s katecholamínmi je fakt, že O-metylované metabolity sú produkované feochromocytómom kontinuálne a nezávisle na uvoľňovaní katecholamínov. Katecholamíny sa väčšinou merajú vo voľnej forme, zatiaľ čo metanefríny je možné stanovovať buď ako voľné, alebo po dekonjugácii, ktorá uvoľní konjugované metabolity.

K lokalizácii feochromocytómu by sme mali pristúpiť vtedy, ak je nádor laboratórne potvrdený. Zobrazovacie vyšetrenie magnetickou rezonanciou s alebo bez gadolína (kontrastnej látky) je veľmi spoľahlivou metódou pre vyhľadávanie extraadrenálnych nádorov. Môže zobraziť viac ako 95 % nádorov. Z funkčných zobrazovacích vyšetrení využívame scintigrafiu s ¹²³I-MIBG (metajódbenzylguanidín) pri podozrení na disemináciu a neobvyklú lokalizáciu, alebo PET (pozitronovú emisnú tomografiu) s použitím 18-fluorodeoxyglukózy pri rýchlo progredujúcom tumore.

Hoci je k lokalizácii nádoru v nadobličke väčšinou zvolená správna zobrazovacia technika, v prípade extraadrenálnej lokalizácie sú veľké pochybnosti, aký má byť zvolený diagnostický postup. Až 24 % pacientov so zdanlivo sporadickým feochromocytómom sú nosiči zárodočnej mutácie, z ktorých niektoré môžu mať vplyv na predispozíciu pre extraadrenálny alebo mnohopočetný feochromocytóm [7]. Malígny feochromocytóm sa môže vyskytovať v 36 % a viac prípadov v závislosti na type nádoru. Približne 10 % pacientov s feochromocytómom môže mať v dobe diagnózy nádoru prítomný metastatický rozsev. Voľbu funkčného vyšetrenia môže ovplyvniť aj fakt, že okolo 50 % nadobličkových feochromocytómov produkuje skoro výlučne noradrenalin, ktorý je tiež príznakom extraadrenálnych feochromocytómov. Keďže produkcia adrenalínu (najlepšie zistená ako zvýšenie metanefrínu) ukazuje adrenálnu lokalizáciu, izolovaná nadprodukcia noradrenalinu (najlepšie dokazateľná zvýšením normetanefrínu bez zvýšenia metanefrínu) môže znamenať adrenálnu, alebo extraadrenálnu lokalizáciu.

Do diferenciálnej diagnózy patria stavy, ktoré môžu vzbudzovať podozrenie na jeho prítomnosť (tab. 4). Najčastejšie môže imitovať noradrenergnú hypertenziu, ktorá je charakterizovaná tachykardiou, potením, anxiou, a zvýšeným srdcovým výdajom. Títo pacienti majú často zvýšené hodnoty plazmatických a močových katecholamínov. Najlepšie je možné noradrenergnú hypertenziu odlišiť od feochromocytómu pomocou klonidinového supresného testu, ktorý môže odlišiť zvýšenie katecholamínov pri zväčšenej aktivite centrálného sympatického systému od zvýšenia navodeného nádorom.

V dnešnej dobe je nutné brať do úvahy stavy navodené liekmi či inými látkami, ktoré môžu napodobňovať feochromocytóm, predovšetkým amfetamíny alebo kokaín. Amfetamíny vedú k stimulácii centrálného nervového systému a k uvoľňovaniu katecholamínov so všetkými ich periférnymi manifestáciami. Kokaín spôsobuje uvoľňovanie katecholamínov a tiež blokuje spätné vychytávanie, takže účinok katecholamínov je zvýšený a predĺžený.

Podľa dnešných prác môže byť až 24 % feochromocytómov dedičných [8]. Dedičné feochromocytómy sú spojené s mnohopočetnou endokrinnou neopláziou typ 2 (MEN 2A alebo MEN 2B), von Recklinghausenovou neurofibromatózou typ 1 (NF 1), syndrómom

Tab. 4. Diferenciálna diagnóza feochromocytómu

endokrinné príčiny	adrenálna medulárna hyperplázia
	hypertyreóza, tyreoidálna búrka
	karcinoid
	hypoglykémia (často na podklade prítomnosti inzulinómu)
	medulárny karcinóm štítnej žľazy
	mastocytóza
kardiovaskulárne príčiny	srdcové zlyhanie
	arytmia
	ischemická choroba srdca, angina pectoris, infarkt myokardu
	baroreflexné zlyhanie
	synkopa
	ortostatická hypotenzia
	labilná hypertonorenergna esenciálna hypertenzia
	renovaskulárna hypertenzia
neurologické príčiny	migréna alebo cluster headache
	cievna mozgová príhoda
	diencefalická autonómna epilepsia
	meningeóm
	syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie (POST syndróm)
	Gullainov-Barrého syndróm
psychogénne stavy	encefalitída
	anxieta alebo panické ataky
	úmyselné zneužívanie liekov
	psychosomatické ochorenia
	hyperventilácia
farmakologické príčiny	tricyklické antidepresíva
	kokaín
	alkoholový abstinenčný syndróm
	lieky stimulujúce adrenergne receptory
	náhle vysadenie klonidínu
	antagonisti dopamínu
	inhibítory monoaminoxidázy
	lieky obsahujúce efedrín
	úmyselné zneužívanie liekov vrátane katecholamínov
	neuroblastóm, ganglioneuróm, ganglioneuroblastóm
rôzne iné príčiny	akútna intermitentná porfýria
	nevysvetliteľné návaly zčervenania
	rekurentná idiopatická anafylaxia
	otrava olovom a ortuťou

von Hippel-Lindau (VHL) a familiárnou paragangliomatózou vďaka zárodočným mutáciám génov kódujúcich podjednotky B, C a D enzýmu sukcinátdehydrogenázy [9–11].

Záver

Feochromocytómy sú vzácne, ale zradné nádory drene nadobličiek, ktoré produkujú katecholamíny spôsobujúce vysoký krvný tlak, palpitácie, arytmie,

hyperglykémie, hypertriacylglycerolému a iné. Ich príznaky môžu byť rôzne a pokiaľ nie sú tieto nádory rozpoznané alebo správne liečené, končia takmer vždy fatálne. Diagnostika feochromocytómu nie je však honbou za vzácnym ochorením, ale za poznaním príčiny hypertenzie, ktorá môže chorého usmrtiť, ak nie je včas odhalená. Ak je správne klasifikovaná, dáva potom nádej na plné vyliečenie, na ktoré sme chceli poukázať aj našou kazuistikou.

Týmto chceme vyjadriť úprimne poďakovanie za spoluprácu a pomoc prof. MUDr. Karlovi Pacákovi, DrSc., z National Institute of Health, Bethesda, USA.

Literatúra

1. Elder E, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. *J Surg Oncol* 2005; 89(3): 193–201.
2. Pacák K. Feochromocytóm. Galén: Praha 2008. ISBN 978–80–7262–519–2.
3. Daub KF. Pheochromocytoma: challenges in diagnosis and nursing care. *Nurs Clin North Am* 2007; 42(1): 101–111.
4. Pacák K, Lazúrová I et al. Endokrinné nádory nadledvin v súčasnej klinickej praxi. Galén: Praha 2011; 1: 131–133. ISBN 978–80–7262–819–3.
5. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366 (9486): 665–675.
6. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2110–2116.
7. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346(19): 1459–1466.
8. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 637–644.
9. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4(1): 62–72.
10. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134(4): 315–329.
11. Pacak K, Ilias I, Adams KT et al. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J Intern Med* 2005; 257(1): 60–68.

MUDr. Peter Jackuliak

✉ peter.jackuliak@gmail.com

V. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

www.fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce: 16. 2. 2013

Přijato po recenzi: 19. 2. 2014