

# FEOHROMOCITOM

*Milan Petakov*

---

---

**S a ž e t a k :** Feohromocitom je tumor hromafinih ćelija, koji produkuje i izlučuje kateholamine. Predstavlja redak uzrok sekundarne hipertenzije, i javlja se u samo 0.1% svih slučajeva hipertenzije. Istovremeno je i važan uzrok hipertenzije jer je pravovremenom dijagnozom i lečenjem moguće izlečenje pacijenta, dok neprepoznati slučajevi neminovno za posledicu imaju smrt pacijenata. Klasične kliničke manifestacije u vidu skokova pritiska praćenih karakterističnim trijasom simptoma (glavobolja, pojačano znojenje, lupanje srca) javljaju se u oko 2/3 pacijenata sa feohromocitomima. Laboratorijska dijagnoza podrazumeva potvrdu povećane sekrecije kateholamina bilo merenjem koncentracije kateholamina ili njihovih razgradnih metabolita u plazmi ili mokraći. Lokalizacija tumora se postiže pomoću savremenih tehnika kao što su ehosonografija, kompjuterizovana tomografija, nuklearna magnetna rezonanca i scintigrafija pomoću jodom obeleženog meta-jodo-benzil-gvanidina, a u retkim slučajevima potrebno je uraditi i pozitron-emisionu tomografiju pomoću specifičnih emitera. Lečenje izbora je operativno odstranjenje tumora, uz obaveznu preoperativnu pripremu lekovima i to najčešće fenoksibenzaminom kao alfa-adrenergijskim blokatorom koji farmakološkom blokadom dejstava kateholamina sprečava moguće intraoperativne komplikacije, kao što su nagli dodatni skokovi ili padovi krvnog pritiska, sve do šoknih stanja. U oko 10% slučajeva, feohromocitomi su nasledni tumori u sklopu naslednih sindroma kao što su tip 2 sindrom multiple endokrine neoplazije, von Hippel-Lindau sindrom, neurofibromatoza tip 1 i familijarni tumori karotidnih telašaca. Otuda je i potreba za primenom genetskih analiza koje omogućavaju potvrdu genetske osnove tumora, razjašnjenje molekularne patogeneze tumora, kao i potragu za novim slučajevima među članovima porodice bolesnika.

**K l j u č n e r e č i :** *feohromocitom, sekundarna hipertenzija, kateholamini, hromafine ćelije, nasledni tumori.*

**A b s t r a c t :** pheochromocytoma is a chromaffin cell tumor that produces and secretes catecholamines. It is a rare cause of secondary hypertension and accounts only for 0.1% of patients with hypertension. While it is potentially a curable cause of hypertension, on the other side unrecognized can cause serious consequences including the death

---

Ass. dr Milan Petakov, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Klinički centar Srbije, Beograd  
Dr Subotića 13, 11000 Beograd  
Tel. 3616317/lok. 119  
Fax 685-357  
E-mail: Petakovm@eunet.yu

of the patient. Classical clinical manifestations including paroxysmal hypertension together with the usual triad of headaches, palpitations and sweating are present in about two thirds of patients with pheochromocytoma. The diagnosis of pheochromocytoma is established by demonstrating increased levels of catecholamines or catecholamine metabolites in urine or plasma samples. The localization of the tumor includes techniques such as computed tomography, magnetic resonance imaging, and scanning with iodine-labeled metaiodobenzylguanidine, and rarely necessitates positron emission tomography. The definitive treatment is surgical excision of the pheochromocytoma, after necessary pretreatment with catecholamine alpha-receptor blocking agent phenoxybenzamine because its use prevents possible intraoperative complications such as hypertensive crisis and shock. Familial pheochromocytoma is seen in 10% of patients, mainly those with multiple endocrine neoplasia type II, von Hippel-Lindau disease, neurofibromatosis type 1, and familial carotid body tumors. Specific genetic analyses enable the recognition of the genetic basis of the tumor, thus making possible the screening of the patient's family members.

### *Uvod*

Feohromocitomi su tumori hromafinih ćelija koji proizvode, uskladištavaju i sekreciju kateholamine tj. dopamin, noradrenalin i dopamin. Redak su uzrok sekundarne hipertenzije, i čine 0.1% svih slučajeva hipertenzije (1). Incidencija feohromocitoma u opštoj populaciji je 2 slučaja na milion stanovnika, dok u populaciji pacijenata sa tzv. "incidentalomima nadbubrega" samo će 4% pacijenata imati feohromocitome (2). Aksiom "pravilo desetke" (3) omogućava da se lako zapamte ključne manifestacije ove bolesti: u 10% slučajeva feohromocitomi su smešteni van nadbubrežnih žlezda (ekstraadrenalni) i tada govorimo o paragangliomima tj. tumorima nastalim od hromafinih ćelija smeštenih unutar simpatičkih ganglija ili oko njih, a od ovih 10% su van trbuha. Potom 10% feohromocitoma je maligno, 10% je obostrano u nadbubrežima, 10% je nasledno i javlja se u sklopu naslednih kancerskih sindroma, 10% slučajeva se javlja kod dece i 10% pacijenata sa feohromocitomima imaju normalan krvni pritisak.

Feohromocitomi su najčešće sporadični, no u 10% slučajeva su nasledni i često udruženi sa drugim tumorima u sklopu naslednih kancerskih sindroma (Tabela 1). U ovim slučajevima otkrivanje mutiranog naslednog gena omogućava gensku dijagnozu ali i genski skrining kod članova porodice bolesnika, te stoga i pravovremenu dijagnozu u prekancerskoj fazi bolesti kada je moguće sprovesti profilaktičko ablativno lečenje drugih tumora koji se javljaju u ovim sindromima (npr. medularni karcinom štitaste žlezde u sklopu MEN II sindroma). Tačan molekularni mehanizam kako genske mutacije u ovim naslednim sindromima dovode do nastanka tumora ostaje nepoznat.

*Tabela 1. Nasledni oblici feohromocitoma*

Sindrom	Gen	Hromozom	Učestalost feohromocitoma (%)
MEN II	RET onkogen	10q11	30-50
von Hippel-Lindau bolest	VHL tumor-supresorski gen	3p25	15-20
Neurofibromatosis tip 1	Neurofibromatosis tip 1	17q11	5-Jan
Familijarni tumori karotidnih telašaca	Paraganglioma	11q21-23	

### ***Embriologija hromafinih ćelija***

Srž nadbubrežnih žlezda je skoro isključivo izgrađena od hromafinih ćelija koje proizvode kateholamine. Ove ćelije su nazvane hromafine zahvaljujući sposobnosti da prilikom bojenja sa velikom afinitetom vezuju soli hroma. Imaju zajedničko embrionalno poreklo sa neuronima simpatičkog nervnog sistema, tj. vode poreklo od iste prekursorne ćelije. Tokom embrionalnog razvoja, pored srži nadbubrežnih žlezda nastaju i pomoćna hromafina tkiva od kojih je najveće tzv. Zuckerkandl-ov organ koji podrazumeva grupe hromafinih ćelija smeštenih duž trbušne aorte počev od donje mezenterične arterije pa do račve aorte. Ova tkiva normalno iščezavaju tokom prve dve godine života, ali nekada mogu zaostati i postati mesto nastanka paraganglioma (5).

### ***Hiperadrenergijska stanja***

S obzirom da srž nadbubrežnih žlezda i simpatički nervni završeci normalno proizvode kateholamine, njihove povišene koncentracije nisu specifične za feohromocitom, već se mogu javiti i u drugim fiziološkim i patološkim stanjima (1) (Tabela 2).

*Tabela 2. HIPERADRENERGIJSKA STANJA I STANJA SLIČNA HIPERADRENERGIJSKIM:*

1. ESENCIJALNA HIPERTENZIJA
2. NAPADI ANKSIOZNOSTI
3. HIPERTIREOZA
4. INTRAKRANIJALNE LEZIJE (OŠTEĆENJA)

5. DIENCEFALIČNA (AUTONOMNA) EPILEPSIJA
6. ABUZUS DROGA (kokain)
7. DISFUNKCIJA BAROREFLEKSA
8. FEOHROMOCITOM

Kod nekih pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, od kojih su većina mladi, mogu se javiti kliničke manifestacije koje ukazuju na prekomerno lučenje kateholamina kao što su lupanje srca, preznojavanje, ubrzan srčani rad. No, samo će jedna osoba od 1000 osoba sa esencijalnom hipertenzijom imati feohromocitom. Kod napada anksioznosti, mogu se javiti simptomi prekomerne sekrecije kateholamina, no, ove osobe su često normotenzivne. Hipertireoza je udružena sa hiperkinetskim, hiperadrenergijskim stanjem, ali su ovi simptomi obično stalni, a ne paroksizmalni kao kod feohromocitoma. Intrakranijalne lezije kao što su tumori, krvavljenja mogu dovesti do glavobolje, hipertenzije i čak i povećanog lučenja kateholamina, ali su takođe praćene i neurološkim simptomima. Autonomna epilepsija obično ima prethodeće simptome ("aura"). Kokain kao droga ima dvostruko dejstvo. Sa jedne strane stimuliše oslobađanje kateholamina, a sa druge strane sprečava preuzimanje i razgradnju endogenih kateholamina te stoga može dovesti do hiperadrenergijskih manifestacije. Oštećenje živaca vrata može dovesti do slabosti barorefleksne modulacije krvnog pritiska sa skokovima pritiska.

### *Kliničke manifestacije*

Većina feohromocitoma izlučuje kateholamine kontinuirano tj. neprestano, sa epizodama periodičnog povećanja sekrecije. U retkim slučajevima, sekrecija je samo epizodična i vezana za početak simptoma. Čak i kod pacijenata sa kontinuirano povećanom sekrecijom i koncentracijama kateholamina, krvni pritisak ne mora uvek da bude izrazito povišen, i može biti čak normalan, verovatno zbog hemodinamskih promena uzrokovanih prekomernom sekrecijom kateholamina (1). Kod pacijenata sa hipertenzijom trijas glavobolje, lupanja srca i preznojavanja snažno ukazuje na postojanje feohromocitoma (1,3). Ređi simptomi su bledilo kože, muka, tremor i bol u trbuhu ili grudima.

Simptomi su obično blagi u početku, ali sledstveno postaju sve duži i češći (1). Velika većina pacijenata ima hipertenziju (90%), koja je kod 2/3 fiksirana, a kod preostalih povremena (intermitentna). Oko polovina pacijenata sa fiksiranom hipertenzijom, imaće i dodatne paroksizmalne simptome, tako da su klasični kateholaminski paroksizmi prisutni kod 2/3 pacijenata sa feohromocitom.

Napadi su često spontani i traju od nekoliko minuta do nekoliko časova. Emocionalni stres ne indukuje napade, ali ih mogu izazvati sledeće provokacije:

- pritisak na trbuh koji može povećati lučenje kateholamina od strane tumora,

- iznenadni pad krvnog pritiska što se može dogoditi tokom opšte anestezije ili intubacije pacijenata,

- primena određenih lekova koji mogu izazvati hipertenzivne krize (triciklični antidepressivi, opijati, glukagon, metoklopramid).

Od anamneznih podataka koji mogu ukazati na mogući feohromocitom kod pacijenata sa povišenim krvnim pritiskom treba obratiti pažnju na sledeće podatke (1,3):

- paradokсно povećanje pritiska posle uzimanja određenih antihipertenzivnih lekova (b-blokeri),

- značajan pad krvnog pritiska posle uzimanja  $\alpha$ -1-adrenergijskih antagonista kao što je prazosin,

- postojanje hipertenzije koja ne reaguje na višestruku antihipertenzivnu terapiju,

- skokovi krvnog pritiska tokom opšte anestezije tj. hirurških intervencija, ili suprotno neobjašnjiva šokna stanja u sličnim okolnostima,

- pozitivna porodična anamneza za nasledni feohromocitom ili stanja udružena sa ovim tumorima (medularni karcinom štitaste žlezde, mukozni neurinomi, neurofibromatoza, von Hippel-Lindau sindrom i sl.).

### ***Laboratorijska dijagnoza feohromocitoma***

Dijagnoza feohromocitoma uobičajeno zahteva biohemijsku potvrdu povećane produkcije kateholamina od strane tumora, obično merenjem kateholamina ili njihovih metabolita u urinu ili plazmi. No, postoje ograničenja u ovim tehnikama. Prvo, zbog normalne produkcije kateholamina od strane simpatičkih nerava i nadbubrežne medule, i činjenice da visoke koncentracije kateholamina mogu da prate i druga stanja ili oboljenja.

Potom, ponekad feohromocitomi ne sekretuju kateholamine u dovoljnoj količini da bi proizveli tipične znake i simptome kateholaminskog ekscesa ili pozitivne test rezultate. Takođe, između napada, koncentracije kateholamina mogu biti normalne. Stoga, često korišćeni testovi, kao što su merenja plazmatskih i urinarnih kateholamina i njihovih metabolita, ali i drugi biohemijski testovi kao što je merenje koncentracija hromogranina A, ne mogu uvek pouzdano da isključe ili potvrde postojanje tumora. Nedavno razvijen biohemijski test merenja plazmatskih koncentracija slobodnih metanefrina (orto-metilovanih metabolita kateholamina), zaobilazi prethodno navedene probleme i predstavlja efikasniji način postavljanja dijagnoze feohromocitoma u odnosu na druge testove (1, 4), a pokazalo se da ima i veću senzitivnost u dijagnostici i sporadičnog i familijarnog feohromocitoma u odnosu na druge testove (senzitivnost kod sporadičnih feohromocitoma ide i preko 99% u poređenju sa senzitivnošću od samo 63 do 85% kod drugih testova (3). Plazmatski metanefrini su takođe korisni u dijagnostici feohromocitoma kod pacijenata sa incidentalomima (2).

Merenje kateholamina u plazmi ima senzitivnost veću od 90% i specifičnost od 95%, ali se uzorci plazme moraju pažljivo uzeti jer stres i sama procedura uzimanja krvi mogu povećati lučenje endogenih kateholamina ( 4 ).

Farmakološki supresivni testovi uopšteno nisu potrebni kod feohromocitoma, jer se dijagnoza obično postavi merenjem kateholamina ili njihovih metabolita. No, u slučajevima graničnih rezultata najčešće se koristi Klonidinski supresivni test koji je baziran na činjenici da tumorske hromafine ćelije, za razliku od normalnih ćelija srži nadbubrega, nisu inervisane, te je oslobađanje kateholamina autonomno, i ne dozvoljava manipulaciju lekovima koji snižavaju simpatički tonus, i koji bi kod zdravih osoba trebalo da dovedu do supresije sekrecije kateholamina, što kod feohromocitoma izostaje ( 4 ).

### ***Lokalizacija feohromocitoma***

Precizna anatomaska lokalizacija tumora je neophodna pre planiranog operativnog lečenja. Lokalizaciju tumora olakšava činjenica da se velika većina feohromocitoma nalazi u truhu (95-98%)(3). Konvencionalne tehnike lokalizacije uključuju kompjuterizovanu tomografiju (CT), nuklearnu magnetnu rezonancu (NMR) i scintigrafiju nakon primene meta-jodo-benzilgvanidina obeleženog radioaktivnom jodom (MIBG). Kompjuterizovana tomografija poseduje dobru senzitivnost (93-100%) za otkrivanje nadbubrežnih feohromocitoma ( 6, 7, 8 ). Senzitivnost se smanjuje na oko 90% za ekstraadrenalne feohromocitome. Suprotno NMR poseduje manju ili bar jednaku senzitivnost za otkrivanje nadbubrežnih tumora, ali je superioran kod paraganglioma (6,7). Pojačani intenzitet signala u poređenju sa signalom jetre na T<sub>2</sub> NMR sekvencama koji odražava veliku vaskularizovanost ovih tumora, nije tipičan za feohromocitom i može se videti i kod funkcionalnih nadbubrežnih adenoma, metastaza, kao i primarnih karcinoma nadbubrega. Obe lokalizacione metode imaju veoma malu specifičnost, čak i do 50% u nekim studijama (8), što znači da će lažno pozitivnih dijagnoza biti i u do 50% slučajeva.

MIBG scintigrafija je nasuprot prethodnim, veoma specifična tehnika (95-100%), i naročito je korisna kod recidivantnih, metastatskih ili ekstraadrenalnih tumora (4,8). MIBG je analog gvanetidina, i transportuje se u hromafine ćelije od strane kateholaminskih membranskih nosača, tako se akumulirajući u ovij tkivima. No negativan rezultat MIBG scintigrafije ne isključuje feohromocitom, jer ova tehnika ima malu senzitivnost (77-90%)(8).

Pozitron-emisiona tomografija (PET) primenom radionuklida 6-<sup>18</sup>F-fluorodopamina je rezervisana za slučajeve kada prethodno navedene konvencionalne tehnike nisu locirale tumor, iako je dijagnoza laboratorijski potvrđena (4). Ovu tehniku je moguće primeniti samo u nekoliko centara, i nije u rutinskoj primeni.

## *Lečenje feohromocitoma*

Definitivno lečenje feohromocitoma je hirurško uklanjanje tumora. Uvođenje u opštu anesteziju, operativna manipulacija tumorom ili druge vrste stimulacije tumorske hipersekrecije kateholamina mogu uzrokovati masivno oslobađanje kateholamina iz tumora sa mogućim posledicama u smislu hipertenzivne krize, srčanog infarkta, mož-danog udara ili aritmija. Da bi se to sprečilo pacijenti se podvrgavaju farmakološkoj blokadi sinteze kateholamina i/ili njihovog dejstva pre hirurške intervencije (4). Treba naglasiti da je velika greška ukoliko se kod pacijenta koji je pod sumnjom na feohromocitom, primeni kao inicijalni antihipertenzivni lek  $\beta$ -adrenergijski blokator. Time će se blokadom  $\beta_2$ -adrenergijskih receptora, posredstvom kojih kateholamini dovode do dilatacije krvnih sudova, omogućiti apsolutna prevaga vazokonstriktivnog dejstva kateholamina posredstvom  $\alpha_1$  receptora, i posledično izrazitija hipertenzivna kriza sa svim mogućim posledicama. Tek po postizanju blokade alfa receptora, može se uvesti  $\beta_2$ -adrenergijski blokator, ako je neophodan.

Rutinska farmakološka blokada  $\alpha_1$  receptora sprovodi se neselektivnim antagonistom fenoksibenzaminom 10-14 dana pre operacije (10-20mg 3-4 puta dnevno), a znatno ređe selektivnim kao što su prazosin i njegovi derivati. Adekvatna blokada  $\alpha_1$  receptora omogućava relaksaciju kontrahovanih krvnih sudova i ekspanziju tj. normalizaciju redukovane zapremine plazme, čime se izbegava šokno stanje koje nastaje kod nepripremljenih pacijenata usled nagle vazodilatacije po uklanjanju tumora (4).

Dolazi u obzir i istovremena primena  $\alpha$  metil-paratirozina (metirozin) (0.25-1 mg 4 puta dnevno) koji kompetitivni inhibira tirozin-hidroksilazu koja je kritični i ograničavajući enzim u biosintezi kateholamina, čime se smanjuje produkcija i količina uskladištenih kateholamina u tumorskim hromafinim ćelijama, a time i sposobnost tumora da reaguje na stimulaciju (4). Time se smanjuje i gubitak krvi tokom operacije, potreba za nadoknadom rastvorima, kao i količina potrebnih antihipertenziva.

Nakon adekvatne medikamentne blokade i hidracije, sprovodi se hirurško lečenje obično transabdominalnim putem, sa palpacijom kontralateralne nadbubrežne žlezde i simpatičkog lanca radi otkrivanja mogućih dodatnih tumora. Operativno preživljavanje pravilno pripremljenih pacijenata je između 97.7-100% (9, 10, 11).

Iako je totalna adrenalektomija uobičajeni način lečenja sporadičnih feohromocitoma, ostaje nerešeno kako lečiti nasledne tumore (4), koristi se praćenje malih "nefunkcionalnih" feohromocitoma, unilateralna adrenalektomija funkcionalnih tumora, i bilateralna profilaktička adrenalektomija. Doživotna steroidna supstitucija nakon obostrane adrenalektomije obično ne dovodi do normalizacije kvaliteta života (4), jer će skoro trećina pacijenata tokom života imati bar jednu epizodu Adisonске krize, koja nosi visoku stopu mortaliteta. Parcijalna adrenalektomija kod pacijenata sa feohromocitomom može očuvati adrenokortikalnu funkciju, ali sa sobom nosi rizik od recidiviranja feohromocitoma (12). Od skora se primenjuje i laparoskopсka parcijalna adrenalektomija sa kliničkim rezultatima sličnim onima kod totalne adrenalektomije, ali sa manje hirurškog morbiditeta (13).

### *Literatura*

1. Conlin R. P., Faquin C. W.: Case records of the Massachusetts General hospital: A 19-year-old man with bouts of hypertension and severe headaches. *N. Engl. J. Med.* 2001, 344(17): 1314-20.
2. 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, 85:637-44.
3. Bravo E. L., Gifford R. W. Jr.: Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. *N. Engl. J. Med.* 1984, 311:1298-303.
4. Pacak K., Linehan W. M., Eisenhofer G. et al.: Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. NIH Conference, *Ann. Int. Med.* 2001, 134: 315-329.
5. Petakov M., Damjanovic S., Nikolic M. et al.: Malignant Zuckerkandl paraganglioma. *Archive of Oncology* 1998, 31-2.
6. Goldstein R. E., O'Neill J. A. Jr, Holcomb G. W. 3<sup>rd</sup> et al.: Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann. Surg.* 1999, 229:755-66.
7. Francis I. R., Korobkin M.: Pheochromocytoma. *Radiol. Clin. North. Am.* 1996, 34: 1101-12.
8. Maurea S., Cuocolo A., Reynolds J. C. et al.: Iodine -131-mateiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J. Nucl. Med.* 1993, 34:173-9.
9. Modlin I. M., Farndon J. R., Shepherd A. et al.: Pheochromocytomas in 72 patients: clinical and diagnostic features, treatment and long-term results. *Br. J. Surg.* 1979, 66:456-65.
10. Nagesser S. K., Kievit J., Hermans J. et al.: The surgical approach to the adrenal gland: a comparison of the retroperitoneal and the transabdominal routes in 326 operations of 284 patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2000, 30: 68-74.
11. de Graaf J. S., Dullaart R. P., Zwierstra R. P.: Complications after bilateral adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2-a plea to conserve adrenal function. *Eur. J. Surg.* 1999, 165:843-6.
12. Lee J. E., Curley S. A., Gagel R. F. et al.: Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* 1996, 120:1064-71.
13. Walther M. M., Keiser H. R., Choyke P. L. et al.: Management of hereditary pheochromocytoma in von Hippel-Lindau kindreds with partial adrenalectomy. *J. Urol.* 1999, 161:395-8.