

Dr. Patócs Attila, Prof. Dr. Rácz Károly

# Phaeochromocytoma

A phaeochromocytoma ritka betegség; nagyszámú hypertóniás betegen végzett nemzetközi felmérések szerint a hypertóniában szenvedő betegek kevesebb mint 1%-ában fordul elő. Ritkasága ellenére a hypertóniás betegeket kezelő/gondozó háziorvos legfontosabb feladatai közé tartozik a phaeochromocytomára gyanús betegek kiszűrése, ugyanis korai felismerés és műtét esetén a betegek döntő többségében véglegesen gyógyulás érhető el, míg a fel nem ismert esetek súlyos, gyakran fatális szövődményekhez vezetnek.

A phaeochromocytoma a csecsemőkortól a késői öregkorig bármely életkorban előfordulhat; az összes eset mintegy 10%-a jelentkezik a gyermekkorban. Az esetek 95%-a sporadikus, 5%-a örökletes szindrómák részjelensége; az esetek 90%-ában a mellékvesében, 10%-ában pedig a mellékvesén kívül (extraadrenalis) helyezkedik el. A betegek hosszú távú követése alapján a mellékvesében elhelyezkedő phaeochromocytomák 2-10%-a, míg extraadrenalis lokalizáció esetén 15-30%-uk malignus.

## Etiológia

A sporadikus phaeochromocytoma pontos etiológiája ma még nagyrészt nem tisztázott. A phaeochromocytomával járó örökletes szindrómák többségében a betegséget okozó gén-defektusok ismertek és a betegeken/családtagokon végzett genetikai vizsgálatok a klinikai diagnosztika fontos eszközévé váltak. A *multiplex endokrin neoplasia 2A és 2B (MEN 2B és 2B) típusát* a 10. kromoszómán lokalizált ret protoonkogén mutációi okozzák. A betegség autoszomális domináns öröklődésű; jellegzetes manifesztációi a medulláris pajzsmirigy carcinoma, a phaeochromocytoma és a primer hyperparathyreosis, melyekhez MEN2B szindróma esetén jellegzetes külső jelek (Marfanoid alkat, nyálkahártya neuromák) társulnak. A

*vonHippel-Lindau kórt (vHL)* a 3. kromoszómán elhelyezkedő vHL gén mutációi okozzák. A betegség autoszomális domináns öröklődésű; retina angiomával, cerebralis haemangioblastomával, vese carcinomával, vese és pancreas cystával, valamint az esetek 15-25%-ában phaeochromocytomával jár. A *neurofibromatosis 1. típusát (NF1)* a 17. kromoszómán lokalizált NF1 gén mutációi okozzák. Az előzőekhez hasonlóan autoszomális domináns öröklődésű betegség. Az NF1 diagnózisa a bőrtünetek alapján könnyen megállapítható; az esetek mintegy 5%-ában fordul elő phaeochromocytoma, azonban hypertóniás NF1 betegekben a phaeochromocytoma gyakorisága akár 50%-os is lehet. *Sturge-Weber szindrómához* és *tuberosis sclerosis*hoz is társulhat phaeochromocytoma.

## Klinikai tünetek

A phaeochromocytoma klinikai tüneteinek döntő többségét a daganat által termelt és a vérkeringésbe jutó katekolaminok (adrenalin, noradrenalin, dopamin) hemodinamikai és metabolikus hatásai okozzák. Ritkán a daganat a katekolaminokon kívül egyéb hormonokat is termel (gastrin, calcitonin, somatostatin, VIP, ACTH, tumor necrosis faktor), melyek a klinikai képet színezhetik.

*Perzisztens vagy paroxizmusokban jelentkező hypertonia* a betegek több mint 90%-ában fordul elő (1. táblázat). A perzisztens hypertonia essentialis hypertóniára hasonlíthat, azonban a vérnyomás nagyfokú változékonysága ezekre az esetekre is jellemző lehet. A hypertonia sok esetben súlyos. Gyakori jelenség, hogy a hypertonia a szokványos vérnyomáscsökkentő szerekkel nem, vagy alig befolyásolható, sőt béta-receptor blokkolók paradox vérnyomás emelkedést váltanak ki. A daganatból kiáramló catecholaminok *paroxizmos rosszullétet* (phaeochromocytomás krízis) idézhetnek elő, mely típusos esetben homlok- vagy tarkótáji fejfájással, verejtékezéssel (ritkán kipirulással és melegséggel), valamint palpítatióval jár. A paroxizmus alatt a vérnyomás rendszerint nagyon magas, a bőr vasoconstrictioja miatt a betegek szá-

padtak, mellkasi vagy hasi fájdalom, nehézlégzés, remegés, szorongás, gyengeség, hányinger, hányás, zsibbadás, látászavar, szédülés fordulhat elő. A rosszullét néhány perctől néhány óráig tarthat és változó gyakorisággal ismétlődhet. Nem kezelt phaeochromocytomás betegekben viszonylag gyakran észlelhető *orthostaticus hypotonia*. Részből a catecholaminok direkt cardiális hatása (coronaria spasmus, fokozott oxigén felhasználás a szívizomban), részben pedig a hypertonia következményeként kialakuló másodlagos elváltozások miatt gyakran jelentkeznek *cardiális eltérések* (angina pectoris, myocardialis infarctus, sinus és supraventricularis tachycardia, illetve ventricularis extrasystole, congestiv vagy hypertrophias cardiomyopathia, szívelégtelenség). A betegek többségében *csökkent glukóz tolerancia* mutatható ki; ritkán *hypercalcaemia* is előfordulhat, mely nem minden esetben társul hyperparathyreosisal. Phaeochromocytomás betegekben különböző súlyosságú *gastrointestinalis tünetek* jelentkezhetnek (hányinger, hányás, hasi fájdalom, fogyás, obstipatio, cholelithiasis).

## Biokémiai vizsgálatok

A klinikai gyakorlatban a diagnózis a daganat által fokozott mennyiségben termelt katekolaminok vagy bomlástermékeik biokémiai kimutatásán alapul. A *vizelet katekolamin és katekolamin metabolit (metanephrin, normetanephrin, vanilmandulasav) meghatározást* leggyakrabban 24 órán keresztül gyűjtött (ritkábban a reggel ürített) mintából végezzük. Egyszerűsége miatt a klinikai gyakorlatban a vizelet vanilmandulasav (VMA) meghatározás terjedt el. A különböző módszerek specificitása és szenzitivitása gyakran különbözik, melynek számos oka lehet. Nagyobb méretű daganatokban a katekolaminok még a keringésbe való bejutásuk előtt metabolizálódhatnak, ezért ezekre magas, míg a kisebb méretű daganatokra alacsony vizelet katekolamin/VMA arány jellemző. A katekolamin konjugáció is megváltoztathatja a katekolaminoknak a katekolamin

Dr. Patócs Attila, Prof. Dr. Rácz Károly  
Semmelweis Egyetem  
Általános Orvosi Kar  
II. Belgyógyászati Klinika  
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

metabolitokhoz viszonyított arányát. Jelenleg a reverz fázisú magas nyomású folyadék kromatográfia a legérzékenyebb módszer, bár a régebbi fluorimetriás eljárás is megbízható eredményt adhat. A vizeletgyűjtést nyugalomban, fizikai terheléstől mentes körülmények között kell végezni. Az alkalmazott módszertől függően az eredményeket számos gyógyszer (salicylát, methyl-dopa, l-dopa, nitroglycerin, sympathicomimeticumok, alfa- és béta adrenerg blokkolók, calcium antagonisták, tetracyclinek, monoamino-oxidáz gátlók) és bizonyos ételek fogyasztása is befolyásolja (kávé, kakaó, déli gyümölcsök), ezért ezek mellőzése szükséges. (A zavaró körülményekről a vizsgálatot végző laboratóriumtól kérhető felvilágosítás). Paroxizmosos rosszulletekkel járó phaeochromocytoma esetében a vizeletgyűjtést lehetőleg a tünetek jelentkezésekor kell elvégezni. A gyűjtés ideje alatt sósav hozzáadásával a vizelet vegyhatását pH 3,0 érték alá kell csökkenteni és a vizeletet sötét üvegben, hűtött körülmények között kell tartani. A *plasma katekolamin szint meghatározást* Magyarországon csak

néhány centrumban alkalmazzák. A vizsgálat értékelését megnehezíti, hogy a sympathoadrenalis rendszer aktivitását fokozó számos betegség és fiziológias állapot álpozitív eredményt adhat.

A phaeochromocytoma diagnózisára a régebbi időkben elterjedten alkalmazott farmakológiai tesztek napjainkban háttérbe szorultak. Ezek közül legérzékenyebb és legpontosabb a *clonidin szuppressziós teszt*. Alkalmazásához azonban plasma katekolamin meghatározás szükséges, ezért Magyarországon kevés centrumban végzik. A *phentolamin szuppressziós teszt* és a különböző *provokációs tesztek* (metoclopramid, glukagon) csak fekvőbeteg intézetben, a megfelelő elővigyázatosság betartásával végezhető el.

A phaeochromocytoma a catecholaminokon kívül többféle peptidet termelhet, melyek közül a chromogranin A és B, valamint a neuropeptid Y (NPY) a legjelentősebbek. A *chromogranin A* viszonylag hosszú felezési ideje miatt diagnosztikus célra jól használható; a magas plasma chromogranin A koncentráció 85%-os szenzitivitással és

95%-os specificitással jelzi phaeochromocytoma jelenlétét.

### Lokalizációs vizsgálatok

A phaeochromocytoma rendszerint nagy (3-7 cm) mérete miatt az esetek többségében *ultrahang vizsgálattal* kimutatható. *CT vizsgálattal* a phaeochromocytoma kerek vagy ovális, a májhoz hasonló denzitású képletként ábrázolódik, néha azonban a daganatban kialakuló bevérzések miatt cystosus jellegű elváltozás látható. A régebben használt ionizált kontrasztanyagok phaeochromocytomás betegekben hypertoniás krízis veszéllyel jártak. A gadolinium kontrasztanyaggal végzett *MRI vizsgálat* felülmúlja a CT diagnosztikai értékét, ugyanis a T2 súlyozott felvételeken a phaeochromocytoma intenzív jeladása lehetővé teszi a mellékvesekéreg eredetű adenomáktól való elkülönítést. A T2 felvételeken észlelhető intenzív jeladás azonban oedemás, illetve necroticus mellékvese metastasisok, bevérzések esetében is előfordulhat. A <sup>123</sup>I- és <sup>131</sup>I-MIBG *scintigraphia* 85-90%-os szenzitivitással és

95-98%-os specificitással mutatja ki katekolamin-termelő daganatok jelenlétét. A vizsgálat különösen értékes lehet extraadrenalis phaeochromocytoma, illetve phaeochromocytoma metastasis kimutatására. Az izotóppal jelölt *somatostatin analóg scintigraphia (ostreoscan)* és a *pozitron emissziós tomográfia (PET)* alkalmazására elsősorban extraadrenalis phaeochromocytoma gyanújával, az előzőekben említett lokalizációs vizsgálatok kudarca esetén jön szóba. Veszélyei miatt a phaeochromocytoma lokalizálására mellékvese angiográfiát ma már nem alkalmaznak. Phaeochromocytoma vagy annak gyanúja esetén aspiratios biopsia végzése nem javasolt.

### Differenciáldiagnózis

A phaeochromocytoma színes klinikai tünetei számos betegséget utánozhatnak, melyek elkülönítése sok esetben komoly nehézséget okozhat. Az ún. *pseudophaeochromocytoma szindrómát* epizodikus jelentkező hypertoniás időszakok, az arc, nyak és a törzs kipirulásával, verejtékezéssel, palpítatival, fejtetői szorítással, szorongással és hányingerrel járó rosszulletek kísérik. A phaeochromocytomától való elkülöní-

tés a rosszullet alatt gyűjtött vizelet katekolamin illetve katekolamin metabolitok meghatározásán és a negatív lokalizációs vizsgálatokon alapul. Phaeochromocytomát utánozhat a *mellékvesevelő hyperplasia*, mely MEN 2A és 2B szindróma részjelenségeként, vagy sporadikusan fordulhat elő. A diagnózishoz alkalmazható módszerek azonosak a phaeochromocytoma diagnózisához használt eljárásokkal. Phaeochromocytomára emlékeztető paroxismalis krízis tüneteit válthatják ki a *MAO inhibitorok*, a *sympathomimeticus szerek*, bizonyos *kábítószer*ek (kokain), *intracranialis elváltozások* (térzsűkítő folyamatok, subarachnoidealis vérzés), *psychiátriai kórképek*, *pánikbetegség*, vagy *egyéb betegségek* (epilepsia, hyperthyreosis, angina pectoris, myocardialis infarctus).

### Kezelés

A phaeochromocytoma *elsődleges kezelése sebészi*. A beteg állapotának javítására és a műtéti kockázat csökkentésére a műtét előtt gyógyszeres előkezelést alkalmazunk. A hypertonia, valamint a cardialis és egyéb tünetek megszüntetésére, illetve a paroxismos krízisek megelőzésére *alfa- és béta-adrenerg receptor blokkolók*

*készítményeket* alkalmazunk. Fontos szabály, hogy a béta-adrenerg receptor blokkolók önmagukban adva hypertoniás krízist provokálhatnak, ezért csak alfa-adrenerg receptor blokkolókkal együtt adhatók. A szabály betartása különösen fontos adrenalin-termelő phaeochromocytoma esetében (a béta-adrenerg receptor blokkolók gátolják ugyan az adrenalin hatását a béta<sub>2</sub>-receptorokon, azonban az alfa-adrenerg receptorokra kifejtett stimulálás miatt súlyos vérnyomás-emelkedés alakulhat ki). Szükség esetén a kezelés kiegészítésére néhány egyéb vérnyomáscsökkentő szer is alkalmazható (calcium-csatorna blokkolók, ACE gátlók). Az anaesthesia során kerülni kell a krízist provokáló, illetve ritmuszavarra hajlamosító szereket. Malignus phaeochromocytoma kezelésére a műtéten és a fenti gyógyszereken kívül a katekolaminok szintézisét gátló *alfa-methyl-L-thyrosint*, *kombinált kemoterápiát* és *terápiás <sup>131</sup>I-MIBG kezelést* alkalmaznak.

### Prognózis

A phaeochromocytoma műtéti eltávolítása után (a malignus eseteiktől eltekintve) a betegek többsége véglegesen meggyógyul és recidíva, vagy az ellenoldali mellékvesében phaeochromocytoma kialakulása az esetek kevesebb mint 10%-ában fordul elő. Az ellenoldali mellékvese phaeochromocytomájára elsősorban örökletes szindrómák esetében lehet számítani. Kezelés nélkül a phaeochromocytoma a betegek életét közvetlenül veszélyeztető szövődeményeket okoz.

### Irodalomjegyzék:

1. Kaiser, H. R.: *Pheochromocytoma and other disorders of the sympathetic nervous system. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism.* 2<sup>nd</sup> ed. (Szerk: Becker K.L.) J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1995.
2. Raum, W. J.: *Adrenal medulla. Endocrinology. Basic and Clinical Principles.* (Szerk: Conn P.M, Melmed S.) Humana Press, Totowa, 1997.
3. Pacak K, Chrousos GP, Koch CA, Lenders JWM, Eisenhofer G.: *Pheochromocytoma. Adrenal Disorders* (szerk: Margioris AN, Chrousos GP) Humana Press, Totowa, 2001
4. Leövey A.: *A klinikai endokrinológia és anyagcserebetegségek kézikönyve.* Medicina, Budapest, 2001.

1. táblázat

A phaeochromocytoma klinikai tünetei

Tünet	Gyakoriság
Hypertonia	95%
perzisztáló	40%
paroxizmosus	25%
perzisztáló + paroxizmosus	25%
atípusos	5%
Fejfájás	75-100%
Palpitatio	75-100%
Izzadás	75-90%
Hyperglycaemia	50-75%
Proteinuria	50-75%
Elsápadás	50-75%
Mellkasi vagy hasi fájdalom	30-50%
Szorongás	30-50%
Orthostaticus hypotonia	30-50%
Hányinger	25-40%
Gyengeség	15-40%
Kipirulás	15-20%
Nehézlégzés	10-20%
Láz	10-60%
Szédülés	5-10%
Obstipatio	10%
Látászavar	3-20%
Diarrhoea	6%