

NÁDORY NADLEDVIN A SEKUNDÁRNÍ HYPERTENZE

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.¹, doc. MUDr. František Záfura, CSc.², MUDr. Radovan Vrtal²

¹III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

²Urologická klinika, FN Olomouc

Strukturální změny v oblasti kůry či dřeně nadledvin může provázet sekundární hypertenze. Radikální léčba nezřídka uchrání nemocného nevratných následků a komplikací. V posledních letech doznaly diagnostické a léčebné postupy v této oblasti zásadních změn. Kombinace laboratorních a zobrazovacích metod umožňuje časně zachytit strukturální i funkční odchylky, s poměrně velkou spolehlivostí je klinicky definovat a indikovat nejvhodnější způsob pokud možno definitivního řešení. Perioperační péče musí být proto koncipována tak, aby nemocný podstupoval výkon bez neúměrného rizika. Samostatnou kapitolou jsou náhodně nacházené sekrečně němě neaktivní tumory nadledvin, incidentalomy. Autoři se zamýšlejí nad sestavou nemocných operovaných v posledních 33 letech na Urologické klinice FN Olomouc pro chorobu nadledvin. Vyslovují praktické postuláty stran diagnostických postupů, perioperační péče i operační techniky.

Klíčová slova: nádory nadledvin, sekundární hypertenze, incidentalom.

SUPRARENAL TUMORS AND SECONDARY HYPERTENSION

Structural changes in the adrenal cortex or medulla can be accompanied by secondary hypertension. Radical therapy can often save a patient from irreversible consequences and complications. In recent years there have been major advances in the diagnostic and treatment procedures. A combination of laboratory and imaging techniques enables the early detection of structural or functional disturbances, a clinical definition with relatively high reliability and an indication of the most suitable modality in regards to the final solution. Perioperative care for a patient must be tailored in order to decrease any disproportionate risk during intervention. An independent chapter is presented on the incidentally discovered, non-active adrenal gland masses, incidentalomas. The authors consider a group of patients who, in the last 33 years, have undergone an operation in the Department of Urology of the University Hospital in Olomouc because of an adrenal disorder. They articulate practical postulates regarding the diagnostic procedures, perioperative care and operative techniques.

Key words: suprarenal tumors, secondary hypertension, incidentalom.

Úvod

Podle literárních údajů lze nejméně u 5 % nemocných léčených pro zvýšený krevní tlak nalézt konkrétní vyvolávající příčinu. V širším kontextu nutno vzpomenout endokrinní hypertenzi dětského věku způsobenou chyběním 17- α či 11- β hydroxylázy při hyperplázii kůry nadledvin či provázející Wilmsův tumor. V dospělosti provází endokrinní hypertenze hypertyreózu, primární hyperparatyreózu nebo akromegalii.

Samostatnou kapitolou jsou sekundární hypertenze dospělých podmíněné chorobným procesem postihujícím kůru či dřeň nadledvin. V částečně retrospektivně pojaté studii zhodnotili autoři výsledky péče o nemocné s chorobami nadledvin, přičemž na konci celého procesu byl operační výkon. Podstatná část operovaných pacientů měla sekundární hypertenzi.

Soubor nemocných, výsledky

V období od roku 1968 do června 2001 včetně bylo na Urologické klinice FN Olomouc operováno 107 nadledvin (jen za posledního 4,5 roku to bylo 56 nadledvin) 98 pacientů. Nejstarší operovaný měl 76 let, nejmladší 20 roků, věkový průměr činil 52 let. Urolog operoval 43krát vlevo, 46krát vpravo, 18krát oboustranně. Operovaný útvar splňoval 86krát nezhooubná kritéria a 21krát se jednalo o strukturu maligní povahy. Sekundární hypertenzi mělo 39 pacientů (39,8 %), 38 nemocných udávalo nespecifické potíže, 31 pacientů trpělo bolestmi v bederní krajině, u 10 byl nádor hmatný a 4 pacienti měli teploty. Ve 31 případech byl patologický útvar v oblasti nadledviny zjištěn náhodně při vyšetřování z jiných důvodů a prokazatelně nejevil známky sekreční aktivity.

V 65 případech byla součástí vyšetření počítačová tomografie, která nikdy neselhala. U 66 nemocných byla provede-

na ultrasonografie nadledvin s horší výtěžností, u 3 nemocných bylo vyšetření falešně negativní.

V referované sestavě nemocných bylo 27 pacientů s feochromocytomem. V 18 případech byl tumor správně zařazen již v předoperačním období, nepoznáno zůstal u 9 nemocných. Sedm předoperačně podceněných feochromocytomů pocházelo z dřívější doby. Od roku 1997 nebyly předoperačně správně zařazeny jen 2.

Ostatní patologické struktury v oblasti nadledvin byly charakterizovány 27krát jako adenom (sekreční aktivitu jsme mohli potvrdit v 16 případech), 21krát jako adenokarcinom (sekrečně aktivních bylo 11), hyperplázii vykazovalo 21 nadledvin (11 z nich bylo sekrečně aktivních). Cysta, angioliipom nebo myoliipom se v oblasti nadledvin prokázaly v 8 případech. Podkladem Cushingova syndromu byl 8krát adenom, ve stejném počtu hyperplázie a 5krát adenokarcinom. Primární hyperaldosteronismus, Connův syndrom souvisel ve 3 případech s adenomem a ve 2 s hyperplázií. U jediné nemocné operované v 70. letech pro hirsutismus byla popsána hyperplázie nadledvin.

Nadledviny se ještě nedávno operovaly téměř výhradně klasičsky. Od roku 1997 se stala v rukou urologů pro útvary nepřesahující velikostí 5 cm metodou volby miniinvasivní chirurgická metoda, laparoskopie. Nádory přesahující průměrem tento limit bývají řešeny laparotomicky. Lumbotomie a torakolumbotomie jsou přežití přístupy a staly se obsoletní.

Rozprava

Retrospektivní pohled zachytil poměrně dlouhou, obtížně srovnatelnou vývojovou periodu. Naším cílem však bylo v tomto obsáhlém časovém úseku zcela zřetelně obnažit zlo-
mové momenty, kdy se s nástupem nové laboratorní metody

či zobrazovací techniky úplně změnil vyšetřovací algoritmus. V této indikaci se prakticky zcela vytratila venózní pyelografie, přívlastek obsolentní náleží kavografii, adrenální flebografii i retropneumoperitoneu. Standardní zobrazovací metodou se stala počítačová tomografie (CT) a ultrasonografie (USG).

USG skýtá i při značné zkušenosti vyšetřujícího v oblasti nadledvin nezanedbatelné riziko přehlédnutí drobných strukturálních změn, její výpovědní hodnota má tedy své nepřekročitelné meze. Vlastní tkáň nadledvin je hypoechogenní, ale protože je obklopena tukovou a pojivovou tkání, jeví se jako struktura vyšší echogenity nasedající na kraniální pól ledviny. Při zobrazení pravé nadledviny někdy pomůže podle našich zkušeností nálezní evidentního útlu oblasti přilehlé části dolní duté žíly. Rozlišovací schopnost se značně zvedá, pokud má zobrazovaný útvar větší průměr než 30 mm. USG lze s poměrně velkou spolehlivostí diagnostikovat angioliomy, které mají stejnou strukturu a echogenitu jako obdobné struktury v ledvinách. S výjimkou feochromocytomů lze i v této oblasti využít přednosti biopsie nadledvin tenkou jehlou pod kontrolou ultrazvuku (FNAB).

CT je v současnosti nejvíce využívaná, nejdostupnější a v našich podmínkách nesporně nej přesnější zobrazovací metoda. Hodnotící rentgenolog ale musí mít v oblasti posuzování patologie nadledvin patřičnou erudici. Rozsah zobrazovaného pole má kraniálně i kaudálně přesahovat vlastní okrese nadledvin o několik centimetrů. Jen tak lze zaručit, že se v zónách přilehlých k nadledvinám skutečně nic nepřehlédne a to včetně okrsku mediálního či laterálního raménka, kde se může skrývat případný tumor. Na řadě příkladů můžeme doložit, že jen tak lze zabránit mylné interpretaci ať ve smyslu pozitivním či negativním. K vlastního zobrazení není třeba aplikovat kontrastní látku. Někdy, zvláště vpravo, se dostává nadledvina do intimního kontaktu s jinými strukturami a vzniká obraz označovaný jako „pseudotumor“. Zde je naopak podání kontrastní látky na místě. Ta by měla být spolehlivým nástrojem k odhalení špičky sleziny, cévní stopy, divertiklu žaludku a tak podobně.

V regionu není dostupná nukleární magnetická rezonance (NMR) s parametry, které by umožňovaly její užití v daných indikacích. Nemáme s ní vlastní zkušenosti, nicméně podle literárních pramenů ještě dále zjemňuje rozlišovací schopnost při diferencování ve smyslu benignity eventuálně malignity. Za mimořádný přínos je zřejmě nutno považovat skutečnost, že pomocí NMR lze údajně diferencovat mezi feochromocytomem a nádory nadledvin jiné etiologie.

Na rozhraní zobrazovacích a funkčních metod lze zařadit vyšetření pomocí ¹³¹I-metajodo-benzyl-guanidinu, MIBG. Metoda patří k těm nákladnějším, ale v indikovaných případech přispívá k lokalizaci feochromocytomů, zvláště pak těch, které svou sekreci tají (5 % tzv. „silentních“ feochromocytomů).

Poslední dekáda probíhá ve znamení zřetelných kvalitativních změn v laboratorní diagnostice. U nemocných s druhotnou hypertenzí či bez ní, u nichž bylo vysloveno podezření na feochromocytom, nahradilo vyšetření vanilmandlové a homovanilové kyseliny v moči stanovení plazmatických metanefrinů a normetanefrinů (1,2). Je přínosem i pro diagnos-

tiku „silentních“ feochromocytomů, v tomto případě zvláště v kombinaci se supresním (po aplikaci klonidinu) či stimulačním (po podání glukagonu) testem. Kde není tato metoda dostupná, lze ji nahradit kvantitativním stanovením katecholaminů a metanefrinů v moči (4). Hlavní a nesporná výhoda spočívá v tom, že negativní nálezní metanefrinů v plazmě téměř úplně vylučuje (krom zcela drobných tumorů) přítomnost feochromocytomu. Uvedený postulát ale neplatí beze zbytku, opíráme-li se o kvantitativní stanovení katecholaminů nebo metanefrinů v moči.

Nemocní s feochromocytomem musejí jít k operačnímu výkonu normotenzní. K předoperační přípravě máme k dispozici léky s α -lytickým účinkem (doxazosynmesylát nebo fenoxibenzamin, který v současnosti není na trhu), jejichž nevýhodou je pozvolný nástup účinku. Rychleji působí debraprolin. Užitečné jsou též blokátory kalciového kanálu, kterými lze předoperačně a bez rizika hypotenze zajistit i klinicky „němé“ feochromocytomy, u kterých nezachytíme hypertenzi. Pro zvládnutí hypertenzní krize nebo nežádoucího vzestupu tlaku v průběhu operace zůstává lékem volby fentolamin. Opět jde o obtížně dostupný lék, opatrovaný cestou mimořádného dovozu. Obdobnou službu splní infuze nitrátů či nitroprusidu sodného. Z betablokátorů byl vhodný pouze jedinec, dnes opět nedostupný labetalol, β^1 -blokátor. Použití jiných β -blokátorů není v této indikaci ani vhodné ani bezpečné. Pokud se jich nelze výjimečně vystříhat, měly by se nasadit až poté, kdy je již nemocný spolehlivě pod kontrolou léku ze skupiny α -blokátorů. U maligních feochromocytomů, které jsou inoperabilní, je žádoucí operačním výkonem co nejvíce zredukovat sekrečně aktivní nádorovou masu. Léčba hypertenze je obdobná. Přistupuje k ní ještě metyrosin, který inhibuje konverzi tyrosinu na dopamin a konečně zde nacházejí své uplatnění klasická chemoterapeutika (adriablastin, dacarbazin, cyklofosfamid, vinkristin, metotrexát a leukovorin), která však nejsou, naneštěstí, příliš efektivní.

Laboratorní diagnostika Cushingova syndromu si bere za základ stanovení plazmatických hladin kortizolu v průběhu 24 hodin, kvantitativní změření 24hodinového odbytu volného močového kortizolu a za přínos je nutno považovat i dostupnost stanovení ACTH v plazmě. V ambulantním diagnostickém procesu mají stále své nezastupitelné místo supresní testy s dexametazonem, zvláště pak varianta krátkého testu, kdy podáváme 2 mg Dexametazonu ve 23,00 večer a ráno pak necháme vyhodnotit kortizolémii. Léčba hypertenze u nemocných s Cushingovým syndromem se neliší od obvyklé terapie esenciální hypertenze. Je potřeba počítat s horší hojitivostí tkání a v některých případech vysoké předoperační produkce glukokortikoidů nádorovou masou se může ukázat jako nutná i příprava nemocného k radikálnímu řešení supresí produkce glukokortikoidů metopironem, který je, spolu s mitotánem a ketokonazolem, vyhrazený pro inoperabilní tumory. Je nutno věst v patrnosti, že operační výkon, při kterém je nemocnému vyjmuta sekrečně dominantní nadledvina, musí být spojen se zajištěním glukokortikoidy na tak dlouhou dobu, nežli se své funkce v plném rozsahu ujme zbylá nadledvina. Tento proces může trvat i řadu měsíců.

Connův syndrom, primární hyperaldosteronismus, není po stránce patofyziologické ani patologicko-anatomické jednotné onemocnění. Udává se, že jeho podkladem je ve 2/3 adenom, v 1/3 je hyperaldosteronismus idiopatický a minimální podíl tvoří ostatní příčiny jako hyperplázie nadledvin, hyperaldosteronismus supresibilní glukokortikoidy, adenom odpovídající na angiotenzin II a karcinom tvořící aldosteron. Bez ohledu na to je spojuje vysoká hladina aldosteronu a nízký renin v plazmě, hypokalémie a alkalóza. I ztráty draslíku močí jsou zvýšené. Velmi svízelná je diagnostika malé skupinky nemocných se sekundární hypertenzí a primárním hyperaldosteronismem, u nichž není od počátku vyvinut typický klinicko-laboratorní obraz. K metabolické korekci i k léčbě hypertenze se u tohoto onemocnění používá spironolakton v dávce až 300 mg denně (zhruba po 6 týdnech se někdy daří tuto dávku snížit až na 150 resp. 50 mg denně). Pro nemocné, kteří tak vysoké dávky spironolaktonu nesnášejí, existuje tento lék i v enterosolventní podobě, která zaručuje podstatně lepší toleranci. Je-li tato léčba nedostatečná, lze přidat amiloran a nebo léky s účinky blokátorů kalciového kanálu.

Pokud jde o incidentalomy, dochází i v této problematice k určitým názorovým změnám. Byť jsou zachycovány náhod-

ně a často bývají menší než 3 cm, mohou skrývat nesekreční feochromocytom nebo se posléze projevit známkami sekreční aktivity či dokonce malignity. I když uvedená rizika jsou poměrně malá, nelze je zcela vyloučit. Někteří autoři se proto přimlouvají i v těchto případech za jejich časné odstraňování s poukazem na jedinečnost současných miniinvazivních operačních metod (3).

Díky retrospektivnímu pohledu i vlastním zkušenostem na tomto poli musíme konstatovat, že péče o nemocné s patologií nadledvin vyžaduje dokonalou znalost problematiky v celé šíři. Vyplyvá z toho nezbytnost velmi úzké mezioborové spolupráce endokrinologa, anesteziologa a urologa. Současné spektrum laboratorních a zobrazovacích metod dává prostor pro vyslovení poměrně přesné předoperační rozvahy. Nicméně i za těchto okolností je interpretace výsledků mimořádně závislá na zkušenosti hodnotícího. Předoperační příprava nemocných s feochromocytomem skrývá řadu úskalí. Problémem zůstávají sekrečně němé feochromocytomy. Při sebemenší nejistotě stran původu hypertenze se u nemocných s patologií nadledvin vyplatí uvážlivá předoperační příprava α -blokátory.

Literatura

1. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P et al: Plasma metanefrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 83; 1998: 2175–2185.
2. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, et al: Plasma metanephines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Int Med* 123; 1995: 101–109.

3. Linos DA, Stylopoulos A, Raptis SA: Adrenaloma: A call for more aggressive treatment. *World J Surg* 20; 1996: 788–793–109.
4. Peaston RT, Lennard TW, Lai LC: Overnight excretion of urinary catecholamines and metabolites in the detection of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 81; 1996: 1378–1384.