

Příprava pacienta před operací feochromocytomu

MUDr. Tomáš Zelinka, prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a terapii arteriální hypertenze

III. interní klinika, 1. LF a VFN, Praha

Feochromocytomy a funkční paragangliomy patří mezi katecholaminy produkující tumory, které se projevují nejčastěji bolestmi hlavy, pocením, palpitacemi a hypertenzí a mohou se komplikovat závažnými kardiovaskulárními příhodami. Biochemické vyšetření je nutné u všech pacientů s náhodně zjištěným tumorem nadledviny jako prevence nežádoucích příhod během operace u nediodagnostikovaného feochromocytomu nebo funkčního paragangliomu. Medikamentózní příprava alfablokátory je zásadní pro úspěšnou operaci, která je dnes prováděna většinou pomocí minimálně invazivní chirurgie v takových centrech, která mají dostatečnou zkušenost s operacemi těchto tumorů.

Klíčová slova: feochromocytom, funkční paragangliom, adrenalectomie.

Preoperative management of the patient with pheochromocytoma

Pheochromocytomas and functional paragangliomas are catecholamine-producing tumors which present mostly with headache, sweating, palpitations, and hypertension and may develop serious cardiovascular complications. Biochemical testing for pheochromocytoma is mandatory in all subjects with incidentally discovered adrenal masses as prevention of adverse events during operation in case of undiagnosed pheochromocytoma or functional paraganglioma. Medical pre-treatment with alfa-adrenoceptor antagonists is essential for successful operation which is performed in most cases by minimal invasive surgery in such centers which have sufficient experience in operating these tumors.

Key words: pheochromocytoma, functional paraganglioma, adrenalectomy.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(2): 86–89

Případ č. 1

Padesátiletá pacientka byla nejméně 4 roky sledována pro diabetes mellitus 2. typu a velmi labilní hypertenzi. Klinicky si pacientka stěžovala na opakované záchvaty spojené s bolestí hlavy, pocením a palpitacemi. Nakonec bylo pro zvýšení jaterních testů provedeno sonografické vyšetření břicha a byl zjištěn tumor pravé nadledviny (5 cm), který byl potvrzen i při CT vyšetření. Endokrinologickým vyšetřením byly zjištěny zvýšené hodnoty plazmatického metanefrinu a normetanefrinu, které potvrdily podezření na feochromocytom. Po zahájení terapie alfa-blokátorem (doxazosin) v postupně se zvyšující dávce bylo dosaženo výrazného ústupu klinických obtíží pacientky (maximální dávka byla 16 mg doxazosinu denně). Laparoskopická adrenalectomie proběhla 14 dní po zahájení terapie doxazosinem zcela bez komplikací. Pacientka pocítila bezprostředně po operaci kompletní vymizení všech předoperačních obtíží, došlo k normalizaci krevního tlaku i glykémii (bez jakékoliv léčby antidiabetiky). Subjektivní pocit z vyléčení byl potvrzen i laboratorně.

Případ č. 2

Třiasedmdesátiletá pacientka byla přibližně 15 let sledována pro těžší arteriální hypertenzi

a diabetes mellitus 2. typu na inzulinu. Pro progresivní hubnutí (váhový úbytek 10 kg během posledního roku) jí bylo provedeno sonografické vyšetření břicha, kde byl zjištěn tumor retroperitonea (10×5 cm), vycházející nejspíše z levé ledviny. CT vyšetření toto podezření potvrdilo a pacientka byla indikována k levostranné nefrektomii na urologickém oddělení v místní nemocnici. Operace byla komplikována výraznými elevacemi krevního tlaku a posléze plicním edémem. Peroperačně se ukázalo, že operovaný tumor nevychází z ledviny, ale z nadledviny. Pooperačně se nakonec stav nemocné stabilizoval, zcela se znormalizovaly hodnoty glykemií a bylo možno snížit počet podávaných antihypertenziv. Histologicky pak bylo potvrzeno podezření na feochromocytom. Genetickým vyšetřením byla zjištěna mutace VHL genu.

Definice

Feochromocytom (FEO) a funkční paragangliom (PGL) jsou nádory, které syntetizují, ukládají a metabolizují katecholaminy, ale nemusejí je vždy vylučovat. FEO vychází z chromafinních buněk dřene nadledvin (v 80–90 % případů nádorů), kdežto PGL je odvozen z chromafinních buněk asociovaných se sympatickým nervovým systémem (od hrudníku až po pánev), které se také

označují jako extraadrenální FEO. Paragangliomy odvozené z parasympatického nervového systému jsou lokalizovány do oblasti hlavy a krku a jsou z velké většiny sekrečně němé (1).

Výskyt

FEO/PGL je relativně velmi vzácnou příčinou sekundární hypertenze, vyskytuje se u 0,05 až 0,1 % všech hypertoniků, což je výrazně méně než například u primárního hyperaldosteronizmu. Na druhé straně bývá FEO často diagnostikován u náhodně zjištěných tumorů nadledvin (tzv. incidentalomů), kde se může vyskytovat asi u 4–5 % tumorů. Dnes je až 25–30 % všech FEO diagnostikováno nejdříve jako náhodně zjištěný tumor nadledviny (2) a je tedy důležité na něj myslet i při podezření na metastatický rozsev při stagingu ostatních nádorů (3). Velké nebezpečí FEO/PGL tedy spočívá v dnešní době především v riziku, že zůstane nepoznan. Z tohoto důvodu by měly mít všichni pacienti s náhodně zjištěným tumorem nadledviny provedena ta vyšetření, která vedou k vyloučení jeho případné hormonální nadprodukce, tedy i FEO/PGL (cílem je minimalizovat nebezpečí, která jsou spojena s operacemi pacientů nejen s nepoznaným FEO/PGL, ale také hyperkortizolizmem). FEO/PGL bývá většinou benigní

Tabulka 1. Klinické příznaky a projevy typické pro pacienty s feochromocytomem a funkčním paragangliomem (upraveno dle (4))

Příznaky	Procento
bolesti hlavy	70–90
palpitace ± tachykardie	50–70
pocení	60–70
anxieta	20
nervozita	35–40
bolest na hrudi/břicha	20–50
nauzea	26–43
únava	15–40
dyspnoe	11–19
závratě	3–11
intolerance horka	13–15
parestezie/bolesti	až 11
poruchy zraku	3–21
zácpa	10
průjem	6
Projevy	Procento
hypertenze	> 98
■ trvalá	50–60
■ paroxysmální	50
ortostatická hypotenze	12
bledost	30–60
návaly horka	18
horečka	až 66
hyperglykemie	42
zvracení	26–43
křeče	3–5

nádor, avšak až v 10–36 % může být i maligní. Pro určení malignity nádoru není důležitý vlastní histologický popis nádoru, ale pouze přítomnost chromafinních buněk ve tkáních, kde se normálně nevyskytují (nejčastěji lymfatické uzliny, kosti, játra a plíce) (1).

Klinické projevy

Klinické příznaky FEO/PGL jsou způsobeny z velké většiny nadprodukcí katecholaminů – noradrenalinu a adrenalinu, méně často pak i útlakem vlastního tumoru nebo nadprodukcí jiných substancí, jako je např. ACTH nebo neuropeptid Y. Nadbytek katecholaminů je často spojený s klasickou triádou záchvatovitých příznaků – bolestmi hlavy, pocením a palpitacemi, dále je pak pro FEO/PGL typické i zblednutí (tabulka 1) (4). Záchvatovité příznaky mohou být vyvolány i některými stimuly, jako je například anestezie, přímá a nepřímá manipulace s tumorem nebo i močení. Jsou známy i některé látky vedoucí k akutní katecholaminové krizi (tabulka 2) (5, 6). Záchvatovité příznaky se ale nemusí

Tabulka 2. Skupiny léků a činností, které jsou spojeny s rizikem u feochromocytomu (upraveno dle (5, 6))

Skupina léků/procedura	Vysvětlení/druhy léků
mechanické manipulace	intubace; insuflace peritonea, přímá palpce tumoru
opioidní analgetika	vedlejší účinky jsou spojeny s uvolněním histaminu (nalbuphin, pethidin, morphin, diamorphin)
myorelaxancia	vedlejší účinky jsou spojeny s uvolněním histaminu (tubocurarine, suxamethonium, mivacurium, atracurium, cisatracurium)
trankvilizéry a antiemetika	vedlejší účinky na podkladě antagonismu dopaminových receptorů (droperidol, metoclopramid)
sympatomimetika (používají se i jako antiobezitika nebo jako dekongescia)	stimulují uvolňování katecholaminů z feochromocytomu (pseudoefedrin, sibutramin)
parasympatolytika	zvyšují srdeční frekvenci a mohou tak narušit reflexní kontrolu oběhových reflexů (atropin)
Kontraindikované léky u feochromocytomu	
betablokátory	pokud nejsou podávány s alfa-blokátory, mohou vyvolat akutní zvýšení krevního tlaku inhibicí vazodilatačních β2-receptorů nevhodné je i podávání smíšených alfa- a betablokátorů (carvedilol, labetalol)
tricyklická antidepresiva	inhibice zpětného vstřebávání noradrenalinu
inhibitory monoaminooxidázy (MAO)	nevhodné jsou především neselektivní pro tzv. „sýrový“ efekt preferenční inhibitor MAO A: moclobemid; MAO B: selegelin
kortikoidy	mohou vyvolat feochromocytomovou krizi i při diagnostickém testování

vyskytovat vůbec a tak jediným příznakem může být jen lehká hypertenze nebo mohou být pacienti zcela asymptomatictí. Kontinuální sekrece katecholaminů může vést k trvalé hypertenzi, zatímco záchvatovitě vyplavování k záchvatovité hypertenzi. U části nemocných (cca 10–15 %) vídáme normotenzi i v případě kontinuálního vyplavování katecholaminů, příčinou může být buď současné vyplavování dalších substancí nebo desenzitizace katecholaminových receptorů. Stupeň arteriální hypertenze tedy nezávisí na stupni vylučování katecholaminů stejně tak i ostatní příznaky.

Časná diagnóza FEO/PGL je nutná i z toho důvodu, že nepoznaný nadbytek katecholaminů může mít pro pacienta i fatální následky, především pro riziko akutních kardiovaskulárních komplikací v podobě náhlé smrti, arytmií (mohou se vyskytnout jak bradyarytmie, tak i tachyarytmie včetně život ohrožujících komorových tachykardií), infarktu myokardu bez přítomné koronární aterosklerózy, srdečního selhání následkem toxické katecholaminové kardiomyopatie (včetně tzv. tako-tsubo kardiomyopatie – apikálního vydouvaní levé komory) nebo plicního edému (i nekardiálního), disekujícího aneuryzmatu aorty, mozkové cévní příhody nebo šok. FEO/PGL se může vyskytnout i během těhotenství a tak může být zaměněn s preeklampií.

K metabolickým projevům FEO/PGL patří především poruchy metabolismu glukózy ně-

kdy i v podobě inzulin dependentního diabetes mellitus (viz kazuistiky). Typický je také katecholaminy indukovaný úbytek hmotnosti (setkali jsme se ale i s pacienty s body mass indexem vyšším než 40 kg/m²).

Sekrece katecholaminů z FEO/PGL výrazně kolísá. Malé nádory vylučují spíše velké množství aktivních katecholaminů, kdežto velké tumory se schopností akumulovat a metabolizovat katecholaminy spíše inklinují k vylučování menšího množství aktivních forem a více k uvolňování metabolitů katecholaminů.

Diagnostika

Nejdůležitější je pro diagnostiku FEO/PGL vůbec na tuto diagnózu pomyslet. O tom svědčí právě kazuistiky uvedené v úvodu. Především ta druhá ukazuje na důležitost vzít FEO/PGL v diferenciálně diagnostickou úvahu tumorů nadledvin/retroperitonea a tak předcházet neočekávaným komplikacím během operace. Časná diagnostika FEO/PGL může být i prevencí možných kardiovaskulárních komplikací.

Pro průkaz FEO/PGL je dnes výhodnější s ohledem na vyšší senzitivitu a specifitu používat metabolity katecholaminů – metanefriny (metanefrin a normetanefriny) než mateřské katecholaminy. Nejlepších výsledků můžeme dosáhnout s plazmatickými frakcionovanými metanefriny (7, 8). Pro morfologickou diagnostiku je kromě několika výjimek (alergie na kontrastní látku, těhotenství) výhodnější CT než MRI i s ohle-

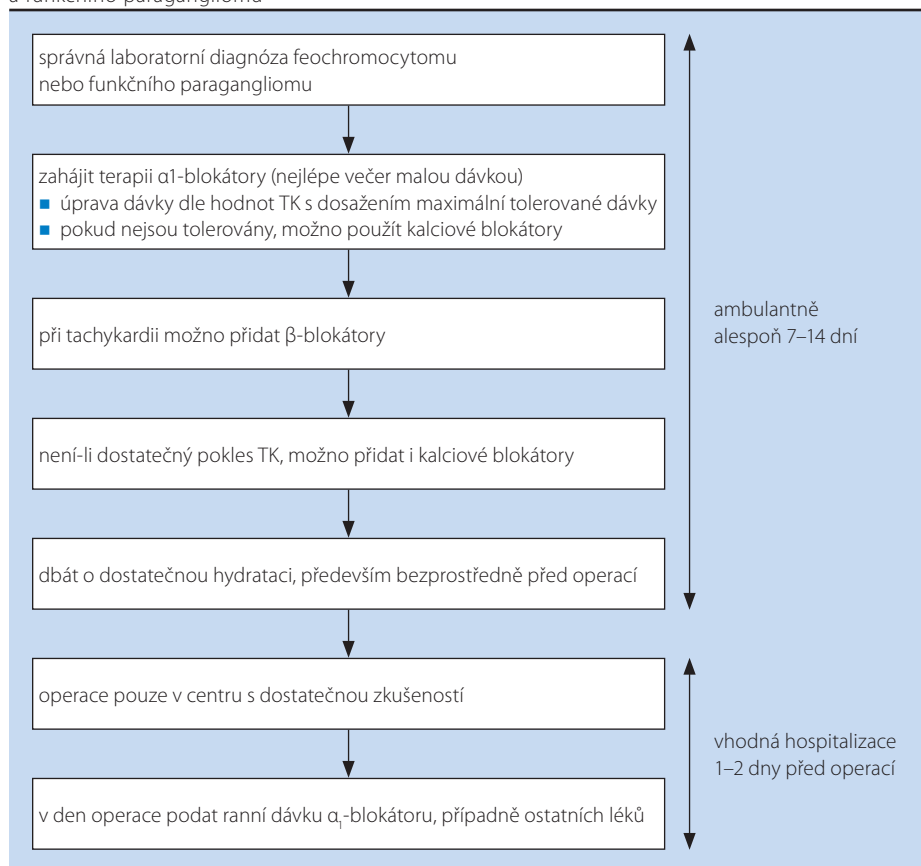
dem na dostupnost a ekonomickou výhodnost. Na druhé straně riziko vyvolání feochromocytomového záchvatu při podání kontrastní látky u nepoznaného FEO/PGL je zcela zanedbatelné (9). K vyloučení případného mnohočetného nebo maligního postižení je také vhodné využít funkčního vyšetření pomocí derivátu noradrenalinu: [¹²³I]-metaiodobenzylguanidinu (MIBG).

Medikamentózní léčba

Po stanovení diagnózy FEO/PGL je nutné zahájit adekvátní léčbu pacienta. Základním opatřením je blokáda alfa-adrenergických receptorů pomocí alfablokátorů. Zde máme dvě možnosti – jednak neselektivní fenoxymetazolin (není u nás dostupný), který je nekompetitivním antagonistou a na druhé straně pak selektivní alfablokátory (doxazosin, terazosin), které jsou ale kompetitivními agonisty. Fenoxymetazolin blokuje i alfa₂-receptory a tak je jeho podávání doprovázeno tachykardií, a proto musíme podávat i betablokátory. Díky své pevné vazbě na adrenergické receptory může poskytnout větší ochranu před nadbytkem katecholaminů během operace, po operaci pak ale vede k protražovanějším hypotenzím s nutností i déle trvající katecholaminové podpory. V našich podmínkách používáme nejčastěji doxazosin (kupodivu český zdravotnický systém jeho podávání umožňuje pouze urologům, byť se dle SPC jedná i o antihypertenzivum). Za minimální dobu medikamentózní přípravy k operaci je považována doba 10–14 dní, během níž se snažíme dosáhnout maximální tolerované dávky doxazosinu postupnou titrací jeho dávky. Léčbu doxazosinem zahajujeme zpravidla večer s ohledem na riziko možné posturální hypotenze. Jako maximální považujeme takovou dávku, která vede k velmi mírné posturální hypotenzii (někdy můžeme dosáhnout i dávky 16–32 mg doxazosinu denně) (5). Pokud není podávání doxazosinu doprovázeno tachykardií, nemusíme betablokátory podávat vůbec (většinou je podáváme u tumorů se současnou nadprodukcí adrenalinu, kde je častější tendence k arytmiím). Zcela zásadní je však to, že betablokátory u FEO/PGL nesmíme podávat nikdy samotné, neboť by jejich působením na vazodilatační beta₂-receptory mohlo dojít k vyvolání akutní feochromocytomové krize.

Dosažení účinné alfablokády je také doprovázeno normalizací krevního volumu, takže může dojít i k poklesu hemoglobinu ve srovnání s hodnotami před zahájením terapie (10). Dostatečná hydratace pacienta je také základním opatřením pro úspěšnou operaci. Pokud

Obrázek 1. Schematizované doporučení přípravy pacienta před operací feochromocytomu a funkčního paragangliomu



nejdou alfablokátory tolerovány, je možné použít i blokátory kalciového kanálu, které používáme i tehdy, když se nám nedaří dostatečně snížit krevní tlak vyšší dávkou alfa-blokátorů. Některé studie ukazují i na možnost použití kalciových blokátorů (nicardipin, u nás ale není na trhu) před operací FEO/PGL bez podávání alfablokátorů (11). Na druhé straně je ale nevhodné podávat diuretika. Léčba případného diabetes mellitus se neliší od léčby diabetes mellitus 2. typu, dle potřeby tedy musíme sáhnout i k podávání inzulinu.

Příprava pacienta k operaci

Zatím jediným kurativním opatřením u FEO/PGL je jeho operační odstranění. Pravděpodobně nejdůležitějším opatřením pro jeho zdárný průběh je uvědomění si, že bude operován pacient s FEO/PGL. Je nutné dbát na dostatečnou hydrataci pacienta (dnes již nemusíme podávat krevní transfúze) především v situacích, kdy je medikamentózní příprava alfablokátory krátká. Organizačně je pak nutné zajistit, aby chirurgicko-anesteziologickou péčí o pacienta s FEO/PGL převzal tým s dostatečnou zkušeností s těmito nádory. Dnes jsou tyto nádory z velké většiny operovány pomocí minimálně invazivní chirurgie (nejčastěji laparoskopicky a retroperitoneální přístup) (12), v případě bilaterálních tumorů je

pak vhodné provedení kůru nadledviny šetřící exstirpaci tumoru („adrenal sparing surgery“) (13). Zkušenosti operačního týmu jsou důležité nejen pro vlastní způsob operace (co nejčasnější izolace a zaklípování adrenální či jiné odvodné žíly), ale především pro možné anesteziologické komplikace – výrazná labilita krevního tlaku (zvýšení krevního tlaku souvisí s vlastní manipulací tumorem, kdy příprava kompetitivními alfablokátory nezajistí dostatečnou ochranu před působením katecholaminů, naopak definitivní podvaz odvodných žil je doprovázen velmi rychlým poklesem krevního tlaku, často s nutností podávání presorických aminů) a arytmie včetně život ohrožujících (5). Pro vzestupy krevního tlaku při operaci v našich podmínkách, kde není k dispozici intravenózní fentolamin (pouze na individuální dovoz), můžeme používat nitráty a nitroprusid sodný nebo urapidil, při vzniku arytmií je pak vhodné použití ultrakrátkého betablokátoru esmololu. Náhlý nedostatek katecholaminů po úspěšném odstranění tumoru může být spojen i s rizikem hypoglykémie. Samozřejmostí by mělo být zavedení invazivního měření krevního tlaku a centrálního žilního katétru s možností měření centrálního žilního tlaku. I vlastní biochemický fenotyp nádoru nás může upozornit na jeho větší labilitu během operace – větší problémy

lze očekávat u nádorů s nadprodukcí adrenalinu, u nichž se vyskytují mnohem více záchvatovité obtíže před operací, stejně tak i kardiovaskulární komplikace. U těchto pacientů může být operace komplikována i plicním edémem v časném pooperačním období.

Kazuistika č. 2. právě ukazuje na možná rizika nepřipravenosti operačního týmu na komplikace spojené s operací nepoznaného FEO/PGL. Důležitost zkušeností operačního týmu s těmito nádory podtrhují i práce, které zpochybňují nutnost medikamentózní přípravy před operací (14). Samozřejmostí pro úspěch operace by mělo být vystříhání se všech léků a postupů, které mohou vést ke vzniku feochromocytomové krize (tabulka 2) (5).

Návod, jak postupovat před operací pacientů s FEO/PGL, je uveden na obrázku 1.

Závěr

FEO/PGL jsou vzácné nádory, které ohrožují pacienty riziky plynoucími z vylučování katecholaminů. Byť mohou být zcela asymptomatické, pokud by byly nepoznány, mohou se vyskytnout život ohrožující komplikace při operaci. Proto je nutné provést předoperační hormonální vyšetření všech tumorů nadledvin k vylouče-

ní těchto tumorů. Pokud je FEO/PGL prokázán, je nutné pacienty dostatečně medikamentózně připravit. Velmi důležitou částí přípravy k operaci je i to, že operace bude provedena v takových centrech, kde mají s těmito tumory dostatečnou zkušenost.

Práce vznikla s podporou výzkumných záměrů Ministerstva školství: 0021620807, 00221620808.

Literatura

1. Zelinka T, Eisenhofer G, Pacák K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: Implications for clinical practice. *Stress* 2007; 10: 195–203.
2. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 355–361.
3. Adler JT, Mack E, Chen H. Isolated adrenal mass in patients with a history of cancer: remember pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2358–2362.
4. Pacák K. Feochromocytom. Praha: Galén, 2008.
5. Pacak K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069–4079.
6. Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, et al. Adverse drug reactions in patients with phaeochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2007; 30: 1031–1062.
7. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama* 2002; 287: 1427–1434.
8. Vránková A, Škramlíková T, Widimský J jr., et al. Stanovení metanefrínu a normetanefrínu v krevní plazmě pomocí HPLC s elektrochemickou detekcí. *Chem Listy* 2009, přijato k publikaci.

ci HPLC s elektrochemickou detekcí. *Chem Listy* 2009, přijato k publikaci.

9. Baid SK, Lai EW, Wesley RA, et al. Brief Communication: Radiographic Contrast Infusion and Catecholamine Release in Patients With Pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009; 150: 27–32.

10. Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, et al. Elevated inflammation markers in pheochromocytoma compared to other forms of hypertension. *Neuroimmunomodulation* 2007; 14: 57–64.

11. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 2005; 60: 439–444.

12. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients. *World J Surg* 2006; 30: 899–908.

13. Walz MK. Adrenalectomy for preservation of adrenocortical function. Indication and results. *Chirurg* 2009; 80: 99–104.

14. Bravo EL. Pheochromocytoma: an approach to antihypertensive management. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970: 1–10.

MUDr. Tomáš Zelinka

Centrum pro výzkum, diagnostiku
a terapii arteriální hypertenze
III. interní klinika, 1. LF a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
tzeli@lf1.cuni.cz

