

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej w Warszawie

³Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie

Chory z obustronnym guzem chromochłonnym i nerwiakowłóknikowością typu 1 — opis przypadku

Patient with bilateral, adrenal pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1 — case report

Summary

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most common autosomal dominant disorders in man, affecting 1 in 3000 people. *Café au lait spots*, axillary freckling, dermal neurofibromas and Lisch nodules of the iris are the most frequent manifestations of the disease. Affected persons are also at risk of developing benign and malignant tumors. The association between NF1 and pheochromocytoma is present in 1–10% of cases. Clinical features of pheochromocytoma in neurofibromatosis 1 patients are similar to those in patients with sporadic pheochromocytomas, unlike pheochromocytomas associated with other hereditary syndromes. Here we report a case of pheochromocytoma associated with NF1. 48-year-old man with NF1 was admitted to our hospital because of uncontrolled hypertension. On physical examination, *cafe-au-lait spots* and neurofibromas were observed. Lisch nodules were visible in split lamp. 24-hour urine catecholamine excretion was elevated. Computed tomography revealed two small tumors in both adrenal glands which was confirmed by ¹³¹I-MIBG scintigraphy. After diagnosis of pheochromocytoma had been established, medical management was initiated using phenoxybenzamine with concomitant using of metoprolol and was continued for two weeks preoperatively. Bilateral laparoscopic adrenalectomy was performed. Histopathological examination confirmed diagnosis

of pheochromocytoma. The authors discuss the pathogenetic aspects of this rare pathological association and clinical manifestation of NF1.

key words: pheochromocytoma, neurofibromatosis type 1, hypertension

Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 4, pages 294–300.

Wstęp

Guzy chromochłonne nadnerczy występują u około 0,1% ogólnej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym. Ta postać nadciśnienia wtórnego, mimo rzadkiego występowania, z racji swojej złożonej patofizjologii i różnorodnych — nieraz dramatycznie wyrażonych objawów klinicznych — wciąż skupia uwagę klinicystów różnych specjalności.

Dzięki dynamicznemu rozwojowi biologii molekularnej dokonano istotnego postępu w badaniach nad genetycznym podłożem guzów chromochłonnych. Do zespołów, w których występuje guz chromochłonny należy zaliczyć mnogą gruczolakowatość wewnątrzwydzielniczą typu 2 A i B (MEN2A i MEN2B, *multiple endocrine neoplasia type 2*), chorobę von Hippel-Lindau (VHL), zespół guza chromochłonnego i przyzwojaków (PPS/PGL, *pheochromocytoma-paraganglioma syndrome*) oraz nerwiakowłóknikowość typu 1 (NF1, *neurofibromatosis type 1*).

Adres do korespondencji: dr med. Mariola Pęczkowska
Klinika Nadciśnienia Tętniczego
Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel.: (022) 34–34–338, faks: (022) 34–34–517

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851

Opis przypadku

Do Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii przyjęto 48-letniego pacjenta, z zawodu rolnika, z 2-letnim wywiadem ciężkiego nadciśnienia tętniczego w celu diagnostyki. U chorego, mimo systematycznego przyjmowania 4 leków hipotensyjnych, utrzymywały się wysokie wartości ciśnienia tętniczego.

Wartości ciśnienia krwi w pomiarach tradycyjnych wynosiły 150–160/100–110 mm Hg podczas leczenia metoprololem (50 mg/d.), amlodypiną (5 mg/d.), enalaprylem (20 mg/d.) oraz hydrochlorotiazylem (25 mg/d.).

W wywiadzie odnotowano napadowe epizody kołatania serca przebiegające ze zlewными potami oraz bóle w klatce piersiowej w spoczynku zlokalizowane za mostkiem. Około 4 miesiące przed przyjęciem do Kliniki wystąpił silny, kilkugodzinny ból zamostkowy i zasłabnięcie. Pacjent nie zgłosił się wówczas do lekarza. Chory nie pali tytoniu i nie nadużywa alkoholu. U ojca, który nie leczy się z powodu innych chorób, w tym nadciśnienia tętniczego, rozpoznano nerwiakowłókniakowatość typu 1. Matka oraz troje rodzeństwa są zdrowi.

W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę: niski wzrost, liczne zmiany skórne o typie plam „kawy z mlekiem”, nerwiakowłókniki oraz piegi w okolicy pachwin i pach (ryc. 1, 2). W badaniu okulistycznym stwierdzono liczne guzki Lischa w obrębie tęczówek obu oczu (ryc. 3).

Podczas hospitalizacji w Klinice Nadciśnienia Tętniczego ciśnienie tętnicze zarówno w pomiarach tradycyjnych, jak i w 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) było podwyższone.

Średnie wartości ciśnienia w ABPM wynosiły: cała doba — 151/91 mm Hg, okres dnia — 156/95 mm Hg, okres nocy — 140/82 mm Hg, natomiast średnia częstość rytmu serca wynosiła: cała doba — 88/min, okres dnia — 90/min, okres nocy — 84/min.

Zapis EKG ujawnił cechy przebytego zawału ściany przednio-bocznej, co potwierdziło badanie echokardiograficzne, w którym zaobserwowano odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej komory — poszerzony koniuszek oraz hipoakinezę koniuszka i koniuszkowego segmentu ściany przednio-przegrodowej z obniżoną do około 40% frakcją wyrzutową lewej komory.

Wyniki badań biochemicznych morfologii krwi obwodowej były następujące: eryocyty: 5,2 mln/ μ l, leukocyty: 7,4 tys./ μ l, hematokryt: 48,9%, hemoglobina: 15,8 g/dl, płytki: 312 tys./ μ l, sód: 137 mmol/l, potas: 4,8 mmol/l, kreatynina: 88 μ mol/l, glukoza: 4,2 mmol/l, ALAT: 34 j./l, AspAT: 16 j./l, cholesterol całkowity: 4,73 mmol/l, cholesterol frakcji HDL: 1,21 mmol/l, cholesterol frakcji LDL: 3,56 mmol/l, triglicerydy: 1,12 mmol/l i TSH: 0,605 μ jm./ml.

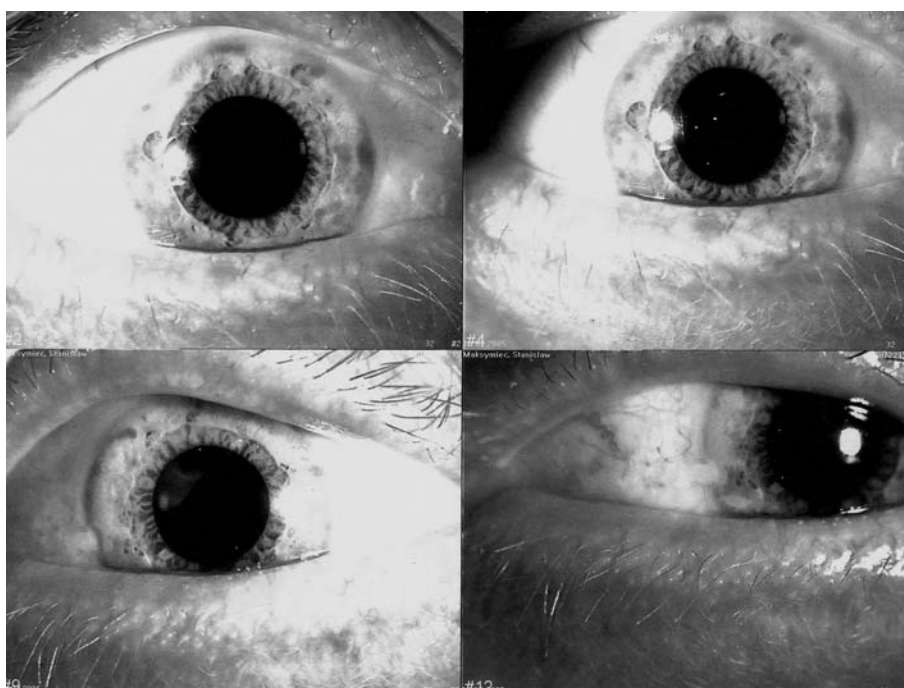
Dobowe wydalanie metoksykatecholamin i katecholamin w dwóch kolejnych zbiórkach moczu wynosiło: metoksykatecholaminy: 1163 μ g/24 h oraz 975 μ g/24 h (norma do 1000 μ g/24 h); noradrenalina: 67,6 μ g/24 h



Rycina 1. Zmiany skórne w nerwiakowłókniakowatości typu 1
Figure 1. Skin lesions in neurofibromatosis type 1



Rycina 2. Zmiany skórne w nerwiakowłókniakowości typu 1
Figure 2. Skin lesions in neurofibromatosis type 1



Rycina 3. Guzki Lischa w obu tęczówkach oczu
Figure 3. Lisch nodules in iris of both eyes

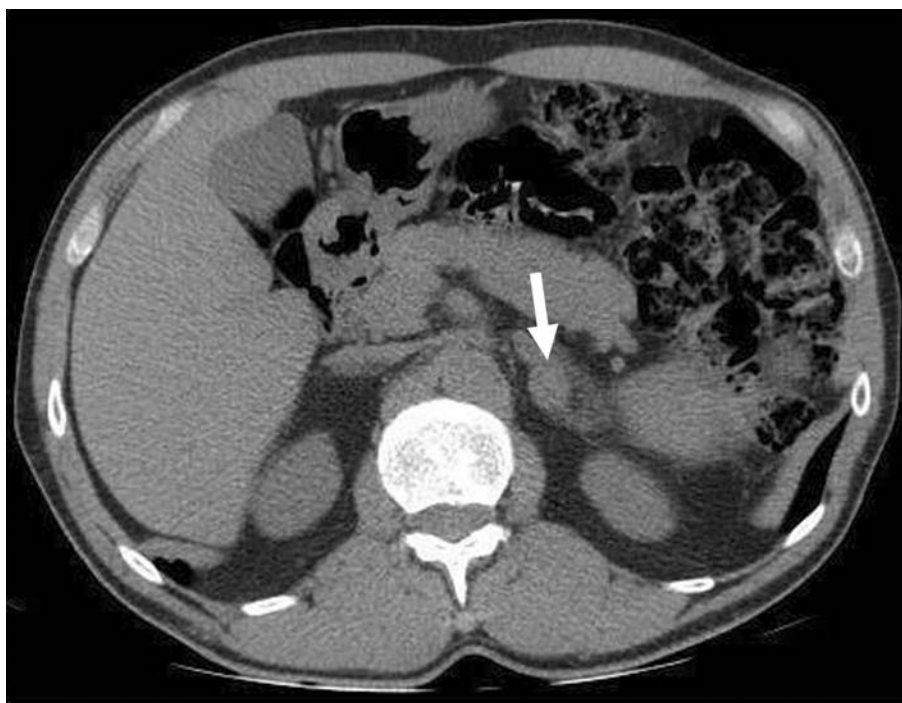
oraz $57,4 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ (norma do $105 \mu\text{g}/24 \text{ h}$); adrenalina: $41 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ oraz $37,8 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ (norma do $20 \mu\text{g}/24 \text{ h}$).

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie stwierdzono nieprawidłowych zmian. Przepływy przez tętnice zewnątrz- i wewnątrznerkowe w badaniu dopplerowskim były prawidłowe.

W tomografii komputerowej jamy brzusznej wykazano obecność dwóch guzów w obu nadnerczach — w prawym o wielkości 14 mm (ryc. 4), w lewym — 20 mm (ryc. 5). Scyntygrafia całego ciała z zastosowaniem znakowanego ^{131}I -MIBG potwierdziła obecność zmian w obu nadnerczach.



Rycina 4. Guz chromochłonny prawego nadnercza
Figure 4. Pheochromocytoma of the right adrenal gland



Rycina 5. Guz chromochłonny lewego nadnercza
Figure 5. Pheochromocytoma of the left adrenal gland

Z uwagi na przebyty rozległy zawał serca z obniżoną istotnie frakcją wyrzutową lewej komory oraz konieczność przygotowania chorego do zabiegu operacyjnego zmodyfikowano dotychczas stosowane le-

czenie. Chory otrzymywał fenoksybenzaminę (80 mg/d.), metoprolol (75 mg/d.), losartan (50 mg/d.), furosemid (40 mg/d.), simwastatinę (20 mg/d.) i kwas acetylosalicylowy (150 mg/d.). Uzyskano za-

dowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego. Średnie wartości ciśnienia w ABPM z całej doby wynosiły 118/64 mm Hg, z okresu dnia — 115/65 mm Hg, z okresu nocy — 112/84 mm Hg.

W trakcie pobytu w Klinice odnotowano wystąpienie silnego bólu w klatce piersiowej. W EKG stwierdzono obniżenie odcinka ST-T nad ścianą przednią. Obserwowano wzrost aktywności izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej (CKMB, *creatinine kinase isoenzyme MB*) do 16,1 j/l, wynik troponiny był ujemny. W wykonanej koronarografii stwierdzono niedrożność gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, bez istotnych hemodynamicznie zmian w pozostałych tętnicach wieńcowych; w wentykulografii zwracał uwagę tętniak akinezyjny koniuszka i ściany przedniej. W kontrolnym badaniu echograficznym nie wykazano różnic w porównaniu z badaniem poprzednim.

Chorego zakwalifikowano do leczenia zachowawczego choroby wieńcowej. Podczas dalszej obserwacji samopoczucie chorego było dobre. Bóle wieńcowe nie nawracały, a zapisy EKG były stabilne.

W 24-godzinym monitorowaniu EKG metodą Holtera, oprócz skłonności do tachykardii, nie odnotowano znaczących patologii: przeważał rytm zatokowy o średniej częstości 95/min (minimalnej 71/min, maksymalnej 145/min), wystąpiło jedno dodatkowe pobudzenie komorowe. Podczas dalszej obserwacji wystąpiło nagle zatrzymanie krążenia w mechanizmie migotania komór; postępowanie reanimacyjne było skuteczne. Zdecydowano o wszczęciu leczenia kardiowertera-defibrylatora. Dołączono także leczenie amiodaronem w dawce 100 mg na dobę.

Po uzyskaniu stabilnego stanu klinicznego chorego przeniesiono do Kliniki Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej AM w Warszawie w celu leczenia chirurgicznego. Wykonano obustronną, laparoskopową adrenalectomię. Zarówno podczas zabiegu operacyjnego, jak i w okresie pooperacyjnym nie zaobserwowano powikłań. Rozpoznanie obustronnych, nadnerczowych guzów chromochłonnych potwierdzono za pomocą badania histopatologicznego.

Podczas dalszej obserwacji stan chorego był dobry. Ciśnienie tętnicze po odstawieniu fenoksybenzamininy zarówno w pomiarach tradycyjnych, jak i w ABPM było prawidłowe. Wydalanie metoksykatecholamin i katecholamin z moczem dobowym uległo normalizacji. Pacjenta w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu.

Dyskusja

Jedną z dziedzicznych chorób, w przebiegu których może występować guz chromochłonny jest nerwiakowłóknikowość typu 1. Po raz pierwszy chorobę tę opisał von Recklinghausen i wykazał, że charakterystyczne guzy skórne są zbudowane z tkanki włóknistej otaczającej nerwy obwodowe.

Nerwiakowłóknikowość typu 1 jest zespołem dziedzicznym się autosomalnie dominującym, spowodowanym mutacjami germinalnymi genu NF1 znajdującego się na chromosomie 17q11.2. Ocenia się, że nerwiakowłóknikowość występuje u około 1 na 3000 osób [1].

Guzy chromochłonne występują u 5–10% chorych z tym zespołem, są najczęściej zlokalizowane w obrębie nadnerczy i częściej niż w przypadkach sporadycznych mogą występować obustronnie.

Pheochromocytoma w nerwiakowłóknikowości typu 1 najczęściej występuje w 4. i 5. dekadzie życia, a więc podobnie jak w przypadkach sporadycznych. Natomiast częściej niż w przypadkach sporadycznych guz chromochłonny w NF1 ma przebieg złośliwy [2–7].

W polskim piśmiennictwie istnieją pojedyncze opisy przypadków współistnienia NF1 z guzem chromochłonny. Zasługuje na odnotowanie opis chorego z jednostronnym, nadnerczowym guzem chromochłonny i nerwiakowłóknikowością typu 1 przedstawiony przez Sznajdmana i wsp. w 1979 roku [8].

Klasyczny zespół kryteriów diagnostycznych opracował *National Institutes of Health* w 1987 roku, który uaktualniono w 1997 roku [3]. Kryterium rozpoznania choroby stanowi obecność przynajmniej dwóch z poniższych objawów:

- zmiany o typie plam na skórze koloru kawy z mlekiem (*cafe-au-lait*) (≥ 6) o średnicy większej niż 5 mm u pacjentów przed wiekiem pokwitania i większej niż 15 mm u osób po okresie pokwitania;

- piegi pod pachami lub w okolicy pachwin;
- dwa lub więcej nerwiakowłókników jakiegokolwiek typu lub jeden nerwiakowłóknik spłotowaty (jest to zazwyczaj duży, pojedynczy guz obejmujący kilka nerwów obwodowych);

- dwa lub więcej guzków Lischa (*hamartoma tęczówki*);
- glejak nerwu wzrokowego;
- zmiana kostna, zwłaszcza dysplazja kości kłowej lub piszczelowy staw rzekomy;

- nerwiakowłóknikowość typu 1 rozpoznana na podstawie 3 powyższych kryteriów diagnostycznych u krewnych pierwszego stopnia.

Najbardziej charakterystyczną cechą nerwiakowłóknikowości typu 1 są zmiany skórne. Należą do nich przebarwienia skórne typu „kawy z mlekiem”, piegi w okolicach pach i pachwin oraz nerwiakowłókniki. Te ostatnie są rozsiane w powłokach skórnych, w mięśniach na przebiegu nerwów, w jamach ciała [3–7, 9].

Opisany przypadek chorego z obustronnymi guzami chromochłonnymi i nerwiakowłóknikowością typu 1 należy omówić z kilku względów.

Wystąpienie u chorego z NF1 nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza o ciężkim przebiegu i opornego na leczenie farmakologiczne stanowi bezwzględne wskazanie do przeprowadzenia badań w kierunku występowania guza chromochłonnego. Trzeba również zwrócić uwagę, że u takich pacjentów istnieje większe ryzyko wystąpienia złośliwego *pheochromocytoma* i dlatego należy u nich przeprowadzać szczególnie, okresowe badania kontrolne.

Mimo rodzinnego występowania *neurofibromatosis* typu 1, dotychczas nie opisano rodzinnego występowania guza chromochłonnego u tych osób [3, 9]. Z wywiadu uzyskanego od chorego można wnioskować, że przebieg NF1 u ojca miał charakter łagodny. Należy jednak zaznaczyć, że mimo rozpoznania nerwiakowłóknikowości typu 1 nie zalecono rozszerzenia diagnostyki w rodzinie. Ekspresja choroby w NF1 może być skrajnie różna w obrębie tej samej rodziny [1, 3, 10, 11]. U niektórych osób objawy schorzenia mogą być słabo wyrażone i ograniczać się do pojedynczych zmian skórnych, u innych członków tej samej rodziny można zaobserwować takie poważne objawy kliniczne, jak: bardzo liczne nerwiakowłókniaki, glejaki nerwu wzrokowego, problemy z uczeniem się, deformacje kostne, nowotwory złośliwe (między innymi złośliwe guzy z osłonek nerwów obwodowych [*malignant peripheral nerve sheath tumors*]), rakowiaki, białaczki szpikowe i inne. Pacjenci z nerwiakowłóknikowością typu 1 zaliczają się do grupy ryzyka wystąpienia nowotworów i powinni pozostawać pod stałą, wnikliwą opieką lekarską.

Wystąpienie zawału serca w opisywanym przypadku najprawdopodobniej wywołały zmiany miażdżycowe w obrębie tętnicy wieńcowej.

Należy jednak pamiętać, że krążące w nadmiarze katecholaminy mogą niekorzystnie wpływać na mięsień serca, co prowadzi do powstania ognisk martwicy, zmian o charakterze zapalnym i zwłóknienia. Zmiany te określa się mianem kardiomiopatii katecholaminowej. Wpływ katecholamin na mięsień serca może być szczególnie niekorzystnie wyrażony u chorych ze współistniejącą miażdżycą tętnic wieńcowych.

O znaczącym uszkodzeniu mięśnia serca u obserwowanego pacjenta może świadczyć fakt, że mimo leczenia lekami α - oraz β -adrenolitycznymi wystąpiły zagrażające życiu zaburzenia rytmu pod postacią migotania komór.

Podsumowując, przedstawiony przypadek 48-letniego chorego stanowi przykład prawidłowo ustalonego rozpoznania bardzo rzadkiej postaci nadciśnienia tętniczego na podstawie przeprowadzonego wy-

wiadu, badania przedmiotowego oraz diagnostyki biochemicznej i obrazowej.

Streszczenie

Nerwiakowłóknikowość typu 1 (NF1, *neurofibromatosis type 1*) jest stosunkowo często występującym zaburzeniem o charakterze autosomalnym dominującym, występującym u około 1 na 3000 osób. Do najbardziej charakterystycznych objawów NF1 należą przebarwienia skórne typu „kawa z mlekiem”, piegi w okolicach pach i pachwin, nerwiakowłókniaki oraz guzki Lischa zlokalizowane w tęczęwkach. U chorych z NF1 częściej niż w populacji ogólnej obserwuje się nowotwory łagodne i złośliwe. Częstość występowania guza chromochłonnego u tych osób ocenia się na 1–10%. Przebieg kliniczny *pheochromocytoma* w NF1 jest podobny do przypadków sporadycznych. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 48-letniego chorego przyjętego do Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie w celu diagnostyki ciężkiego nadciśnienia tętniczego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność plam *cafe au lait*, piegi w okolicy pach i pachwin, liczne nerwiakowłókniaki skóry oraz guzki Lischa widoczne w lampie szczelinowej. Dobowe wydalanie katecholamin z moczem było podwyższone. W tomografii komputerowej odnotowano obustronne guzy nadnerczy, potwierdzone w scyntygrafii znakowanej ^{131}I -metaiodobenzylguanidyną (^{131}I -MIBG, ^{131}I -metaiodobenzylguanidine). Po 2-tygodniowym przygotowaniu chorego skojarzonym leczeniem fenoksybenzaminą i metoprololem wykonano laparoskopową obustronną adrenalectomię. Badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie *pheochromocytoma*. W dyskusji omówiono patogenezę i obraz kliniczny nerwiakowłóknikowości typu 1 oraz diagnostykę i sposób postępowania.

słowa kluczowe: guz chromochłonny, nerwiakowłóknikowość typu 1, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 4, strony 294–300.

Piśmiennictwo

- Jorde L.B., Carey J.C., Bamshad M.J., White R.L. Dziedziczenie autosomalne dominujące i autosomalne recesywne. W: Wojciorowski J. (red.). Genetyka Medyczna, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2000: 86–87.
- Januszewicz A., Januszewicz W., Jarzab B. i wsp. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonnym. *Nadciśnienie Tętnicze 2006*; 10: 1–19.
- Gutmann D.H., Aylsworth A., Carey J.C. i wsp. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *J. Am. Med. Assoc.* 1997; 278: 51–57.

4. Ward B.A., Gutmann D.H. Neurofibromatosis 1: from lab bench to clinic. *Pediatr. Neurol.* 2005; 32 (4): 221–228.
5. Duzovali O. Neurofibromatosis type 1 and multiple primary malignancies. *Pediatr. Blood Cancer* 2005; 44 (3): 289.
6. Januszewicz W., Wocial B., Sznajderman M., Januszewicz A. Współistnienie z innymi chorobami. W: *Guz chromochłonna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000: 127–133.
7. Opocher G., Conton P., Schiavi F., Macino B., Mantero F. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. *Fam. Cancer* 2005; 4: 13–16.
8. Sznajderman M., Spychalska-Szymańska T., Januszewicz W., Wocial B., Żukowska-Grójeć Z., Feltynowski T. Guz chromochłonna nadnerczy i *neurofibromatosis*. *Pol. Tyg. Lek.* 1979; 34: 21–22.
9. Bertherat J., Gimenez-Roqueplo A.P. New insights in the genetics of adrenocortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm. Metab. Res.* 2005; 37: 384–390.
10. Arun D., Gutmann D.H. Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17 (2): 101–105.
11. Tucker T., Wolkenstein P., Revuz J., Zeller J., Friedman J.M. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology* 2005; 65 (2): 205–211.