



# Guz chromochłonny w 8-letniej obserwacji akademickiego ośrodka endokrynologicznego we Wrocławiu

Pheochromocytoma in 8-year observation at a single endocrinological center in Wrocław

Grażyna Bednarek-Tupikowska<sup>1</sup>, Barbara Bucyk<sup>1</sup>, Jacek Daroszewski<sup>1</sup>, Bożena Bidzińska-Speichert<sup>1</sup>, Anna Bohdanowicz-Pawlak<sup>1</sup>, Jadwiga Szymczak<sup>1</sup>, Włodzimierz Bednorz<sup>1</sup>, Franciszek Podgórski<sup>1</sup>, Elżbieta Zareba-Bogdał<sup>1</sup>, Justyna Kuliczowska-Płaksej<sup>1</sup>, Agnieszka Lenarcik<sup>1</sup>, Alicja Filus<sup>1</sup>, Marcin Kałużny<sup>1</sup>, Eliza Kubicka<sup>1</sup>, Joanna Syrycka<sup>1</sup>, Małgorzata Tupikowska<sup>2</sup>, Oskar Lizurej<sup>2</sup>, Marek Bolanowski<sup>1</sup>, Andrzej Milewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej, Wrocław

<sup>2</sup>Student Akademii Medycznej, Wrocław

## Streszczenie

**Wstęp:** Guz chromochłonny występuje rzadko, powoduje zwykle nadciśnienie tętnicze i różnorodne, zmienne objawy kliniczne, co często utrudnia wczesne rozpoznanie i leczenie. Celem niniejszej pracy było przedstawienie danych klinicznych, efektywności diagnostyki i leczenia chorych z *pheochromocytoma* w ośrodku wrocławskim w okresie 8 lat.

**Materiał i metody:** Wśród 37 chorych z *pheochromocytoma* leczonych w latach 2000–2007 w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu były 23 kobiety (23–75 lat) oraz 14 mężczyzn (17–74 lat). Zbadano częstość występowania poszczególnych objawów klinicznych, przydatność zastosowanych metod diagnostycznych i efekty leczenia.

**Wyniki:** Czas trwania choroby do momentu rozpoznania wynosił od 2 miesięcy do 16 lat. Najczęstsze objawy to: nadciśnienie tętnicze napadowe lub stałe, tachykardia, bóle głowy, wzmożona potliwość, niepokój. Najczulszą laboratoryjną metodą diagnostyczną był pomiar stężenia metoksy pochodnych katecholamin w moczu dobowym. Tomografia komputerowa u wszystkich chorych wykazała obecność guza nadnercza, częściej prawego; w 1 przypadku guz był umiejscowiony w ścianie pęcherza moczowego.

Po operacji nadciśnienie tętnicze ustąpiło u 59% pacjentów, obniżyło się u 26,8%, a u 13,9% nie obserwowano poprawy. U 2 chorych guz był złośliwy, 1 kobieta zmarła po zabiegu. U 8 stwierdzono zespół MEN 2A.

**Wnioski:** Rozpoznanie *pheochromocytoma* zwykle dokonuje się po długim czasie trwania choroby. Najbardziej typowym objawem jest nadciśnienie tętnicze napadowe, które występuje jedynie u około 40%, inne objawy są niespecyficzne. Najbardziej przydatne diagnostycznie jest stwierdzenie podwyższonego wydalania metoksykatecholamin w moczu dobowym. Z badań obrazowych najbardziej efektywna jest tomografia komputerowa. Chorzy z *pheochromocytoma* powinni być rutynowo diagnozowani w kierunku współistnienia innych endokrynopatii, a szczególnie raka rdzeniastego i pierwotnej nadczynności przytarczyc — składowych zespołu MEN 2A.

(Endokrynol Pol 2009; 60 (3): 189–198)

**Słowa kluczowe:** guz chromochłonny, nadciśnienie tętnicze, zespół MEN 2A

## Abstract

**Introduction:** Pheochromocytoma is rare tumor with a highly variable clinical presentation. This report provides clinical picture, efficiency of diagnostics and treatment of pheochromocytoma in 8-years in the endocrinological center in Wrocław.

**Material and methods:** The records of 37 patients with pheochromocytoma were identified, who were treated in 2000–2007 in the Department of Endocrinology, Diabetology and Isotope Treatment in Wrocław. There were 23 women (age 23–75 year) and 14 men (age 17–74). We studied frequency of clinical signs, usefulness of diagnostic methods and efficacy of treatment.

**Results:** The duration of the clinical history ranged from 2 months to 16 years. The most frequent symptoms were: hypertension paroxysmal and constant, palpitations, headache, sweating and anxiety. The most sensitive diagnostic method was increased concentration of urinary metanephrine in 24-hour urine. Computed tomography was the most widely used method for tumor localization. Adrenal pheochromocytoma was detecting by CT in all patients, predominated in right adrenal, in 1 case in urinary bladder. Surgery caused remission of hypertension in 59%, improvement in 26.8%, and no changes in 13.9% of patients. Malignancy was reported in 2 cases, 1 woman died after surgery. MEN 2A occur in 21.6%.

**Conclusions:** The diagnosis of pheochromocytoma is usually made after long duration of the disease. The study confirms that clinical presentation of pheochromocytoma is variable and nonspecific, this finding makes the diagnosis very difficult. The most typical symptom is paroxysmal hypertension, which is present only in 40%, other symptoms are nonspecific. The measurement of 24-hour urinary metanephrine is useful for diagnosis.



Dr hab. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska, prof. nadzw. AM we Wrocławiu, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia, Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, tel.: 071 784 25 46, 071 784 25 49, faks: 071 327 09 57, e-mail: tupikowska@epf.pl, basiabucyk@interia.pl

phrines was the best indicator. CT was almost always successful in localizing the tumor. Patients with pheochromocytoma should be consider for other endocrine diseases especially medullary carcinoma, primary hyperparathyroidism and other component of MEN 2A. (Pol J Endocrinol 2009; 60 (3): 189–198)

**Key words:** pheochromocytoma, hypertension, MEN 2A

## Wstęp

Guz chromochłonny (*pheochromocytoma*) jest rzadko występującym nowotworem rozwijającym się z komórek chromochłonnych, zlokalizowanym najczęściej w rdzeniu nadnercza, rzadko obustronnie. Objawy guza chromochłonnego mają związek z nadmiernym uwalnianiem katecholamin. Częstość występowania *pheochromocytoma* wśród chorych na nadciśnienie tętnicze autorzy szacują na 0,1% [1–3]. Rozwija się zwykle w 4. i 5. dekadzie życia. Występuje także u młodszych, u których częściej bywa składową zespołów uwarunkowanych genetycznie. Do zespołów tych należą: mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2A i 2B (MEN 2A i 2B), choroba von Hippela i Lindaua (VHL), nerwiakowłóknikowatość typu 1 oraz zespół guza chromochłonnego i przyzwojaków [1, 2].

W około 10% przypadków guz może pojawić się pozanadnerczowo w miejscach skupisk tkanki chromochłonnej — zaotrzewnowo w ciałkach przyzwojowych — paraganglioma, w okolicach rozwidlenia aorty brzusznej (w tzw. narządzie Zuckerkandla) [4], wewnątrzsiedziowo [5, 6], w przegrodzie międzyprzedsionkowej [7], w obrębie szyi, w gruczole krokowym [8], jajnikach oraz w ścianie pęcherza moczowego [3].

Najczęściej wydziela noradrenalinę, rzadziej adrenalinę bądź obie te katecholaminy jednocześnie, rzadko dopaminę. Od ich ilości, proporcji oraz sposobu wydzielania — stałe lub epizodyczne — zależy bogata symptomatologia kliniczna. Guz może także wydzielać różne aktywne peptydy, które powodują dodatkowe, nietypowe objawy.

Najczęściej objawia się napadami nadciśnienia z tachykardią, bólem głowy, zblednięciem, rzadziej zaczerwienieniem twarzy, silną potliwością, niepokojem, drżeniem mięśni, nudnościami, wymiotami, niekiedy zaburzeniami widzenia, bólem w klatce piersiowej i/lub brzucha [1, 9–14]. Czynnikiem wyzwalającymi są: wysiłek fizyczny, poród, znieczulenie ogólne, uciśnięcie brzucha, obfity posiłek, mikcja, niektóre leki oraz sytuacje stresowe. Jeśli katecholaminy uwalniane są w nadmiarze w sposób ciągły, powodują stałe nadciśnienie z okresowymi nagłymi wyżkami ciśnienia, a także stałe wzmożoną potliwość, marznięcie dłoni i stóp, chudnięcie, nerwowość oraz zaparcie. Guz chromochłonny może również przebiegać bezobjawowo [15–18]. Czasem rozpoznaje się go przypadkowo podczas USG lub tomografii

komputerowej (CT, *computed tomography*) brzucha albo histopatologicznie po usunięciu guza nadnercza traktowanego jako *incidentaloma* albo autopsyjnie [19, 20].

Celem niniejszej pracy było przedstawienie danych dotyczących stosunkowo dużej grupy chorych z guzem chromochłonnym zdiagnozowanych w ciągu 8 lat w jednym ośrodku akademickim — Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Inspiracją do powstania tej pracy były badania nad włączeniem chorych z ośrodka wrocławskiego do utworzonego przez pana profesora Andrzeja Januszewicza Krajowego Rejestru Guzów Chromochłonnych. Powstała przy tym możliwość przeprowadzenia u chorych i ich rodzin badań genetycznych, których wyniki będą przedmiotem innego doniesienia.

Celem niniejszej pracy jest także zwiększenie czułości diagnostycznej w kierunku *pheochromocytoma* u lekarzy różnych specjalności, do których zgłaszają się chorzy z nadciśnieniem tętniczym.

## Material i metody

Badaną grupę stanowiło 37 chorych z guzem chromochłonnym, w tym 23 kobiety w wieku 23–75 lat (śr. wieku  $48 \pm 27$  lat) oraz 14 mężczyzn w wieku 17–74 lat (śr. wieku  $46 \pm 29$  lat), którzy w latach 2000–2007 byli zdiagnozowani w ośrodku wrocławskim.

Przeanalizowano dane dotyczące częstości rozpoznania *pheochromocytoma* w stosunku do ogólnej liczby hospitalizowanych w Klinice, w stosunku do liczby chorych zdiagnozowanych z powodu podejrzenia hormonalnego tła nadciśnienia tętniczego i w stosunku do liczby osób hospitalizowanych z powodu przypadkowo rozpoznanych guzów nadnerczy. Analizowano czas trwania choroby do momentu postawienia diagnozy oraz przyczyny późnego rozpoznania. Oceniono częstość występowania poszczególnych objawów podmiotowych i przedmiotowych, a także występowanie chorób towarzyszących, szczególnie raka rdzeniastego tarczycy, pierwotnej nadczynności przytarczyc i nerwiaków błon śluzowych. Zbadano efektywność metod diagnostycznych: biochemicznych i lokalizacyjnych. Analizowano wyniki leczenia operacyjnego oraz dane dotyczące farmakoterapii.

Wśród metod laboratoryjnych stosowano 1–3-krotnie pomiar stężenia metoksy pochodnych katecholamin

w moczu metodą spektrofotometryczną oraz u przeważającej większości także stężenie adrenaliny, noradrenaliny w moczu dobowym i osoczu. Prawidłowe stężenie metoksy pochodnych w moczu w tej metodzie wynosi od 100  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  do 1000  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ , a czułość badania 92%. Badanie stężeń adrenaliny, noradrenaliny w dobowej zbiorce moczu oraz w osoczu przeprowadzono metodą radioizotopową. Wartości prawidłowe ilości katecholamin w dobowej zbiorce moczu wynosiły odpowiednio dla adrenaliny poniżej 110 nmol/24 h, natomiast noradrenaliny — poniżej 535 nmol/24 h. Wartości referencyjne stężeń katecholamin w osoczu wynosiły odpowiednio: noradrenaliny — poniżej 3,55 nmol/l, adrenaliny — poniżej 0,69 nmol/l.

Dla diagnostyki funkcji przytarczyc zbadano stężenia wapnia, fosforanów i parathormonu (PTH) oraz dobowe wydalanie z moczem wymienionych elektrolitów. Oznaczono stężenie kalcytoniny we krwi pod kątem współistnienia raka rdzeniastego tarczycy.

Metody obrazowe obejmowały badania USG jamy brzusznej i szyi oraz CT, a w niektórych przypadkach rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) brzucha.

## Wyniki

W latach 2000–2007 w Klinice hospitalizowano łącznie 10791 pacjentów. Rozpoznanie guza chromochłonnego postawiono u 37 chorych, co stanowi 0,3% wszystkich hospitalizowanych. Wśród 239 chorych hospitalizowanych w badanym okresie z powodu podejrzenia wtórnego tła nadciśnienia tętniczego guz chromochłonny stwierdzono u 30 (12,5%). Z powodu *incidentaloma* nadnercza diagnozowano w Klinice 503 osoby i wśród nich stwierdzono 3 przypadki guza chromochłonnego. W 3 przypadkach rozpoznania *pheochromocytoma* dokonano u osób z wcześniej wykrytym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Rodzinne występowanie *pheochromocytoma* stwierdzono u 9 chorych, w tym u 7 kobiet (23–58 lat) oraz u 2 mężczyzn (22 i 24 lata). U 8 osób rozpoznano zespół MEN 2A złożony z guza chromochłonnego i raka rdzeniastego tarczycy, u 1 *pheochromocytoma* — paraganglioma. Nie było osób z pierwotną nadczynnością przytarczyc.

Czas między wystąpieniem pierwszych objawów a rozpoznaniem guza chromochłonnego wynosił średnio 36 miesięcy (2–150 miesięcy).

### Objawy podmiotowe oraz przedmiotowe

U 33 chorych z *pheochromocytoma* (89,2%) występowały objawy kliniczne mogące świadczyć o obecności tego guza, u 4 przebieg był bezobjawowy. Wśród nich byli 3 pacjenci z wcześniej leczonym chirurgicznie rakiem rdzeniastym tarczycy i 1 z rozpoznaniem wcześniej zespołem MEN 2A, których skierowano do ośrodka wroc-

**Tabela I. Objawy podmiotowe w grupie 37 chorych z guzem chromochłonnym**

**Table I. The most frequent symptoms in the group of 37 patients with pheochromocytoma**

Objaw	Liczba chorych	Odsetek chorych
Nadciśnienie tętnicze napadowe	16	43,2%
Nadciśnienie tętnicze utrwalone	14	37,8%
Nadciśnienie tętnicze chwiejne	2	5,4%
Bóle głowy	18	48,6%
Nadmierna potliwość	16	43,2%
Uczucie kołatania serca	16	43,2%
Niepokój	15	40,5%
Bładość skóry	8	21,6%
Zaczerwienienie skóry	5	13,5%
Chudnięcie	5	13,5%
Hipotonia ortostatyczna	4	10,8%
Drżenie mięśniowe	3	8,1%

ławskiego w celu przeprowadzenia diagnostyki w kierunku patologii nadnerczy. W opisywanej grupie z *pheochromocytoma* było 8 przypadków współistnienia raka rdzeniastego.

Częstotliwość występowania objawów podmiotowych u chorych z guzem chromochłonnym przedstawiono w tabeli I. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 32 chorych (86,4%), prawidłowe ciśnienie występowało u 5 pacjentów (13,6%). Nadciśnienie napadowe występowało u 16 chorych (43,2%), utrwalone u 14 (37,8%), natomiast chwiejne u 2 osób (5,4%). Maksymalna wartość ciśnienia tętniczego zanotowanego podczas napadu wynosiła 280/185 mm Hg, średnia wartość ciśnienia w czasie napadu wynosiła 184/95 mm Hg.

Objawy podmiotowe uszeregowano, posługując się tabelą opublikowaną przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w 2006 roku [17] (tab. I, II).

Najczęściej zgłaszano napadowy charakter dolegliwości, a wśród nich bóle głowy, następnie: kołatanie serca, wzmożoną potliwość, niepokój, błądność skóry, zaczerwienienie powłok, chudnięcie, hipotonię ortostatyczną po napadzie, a także drżenie mięśniowe. Współwystępowanie wszystkich opisywanych objawów podmiotowych stwierdzono jedynie u 3 chorych (8,1%). U 25 (69,4%) pacjentów występowały równocześnie co najmniej 3 objawy. U 5 jedynym objawem było nadciśnienie tętnicze, u 4 (10,8%) guz chromochłonny objawiał się hipotonią ortostatyczną prowadzącą nawet do omdleń.

Wśród objawów uważanych przez autorów za mniej typowe dominowały symptomy ze strony układu ser-

Tabela II. Objawy przedmiotowe w grupie 37 chorych z guzem chromochłonnym

Table II. Clinical signs in the group of 37 patients with pheochromocytoma

Objaw	Liczba chorych	Odsetek chorych
Wzmoczona wilgotność skóry	16	43,2%
Bładość powłok	8	21,6%
Tachykardia	5	13,5%
Bradykardia	1	2,7%
Sinica, oziębienie kończyn	1	2,7%
Epizody gorączki	1	2,7%

cowo-naczyniowego, takie jak: ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, w tym nadkomorowe u 2 osób, a komorowe u 1. Występowały również objawy imitujące ostry zespół wieńcowy — ból w klatce piersiowej podczas napadu zgłaszało 2 chorych (5,4%), zwyżki ciśnienia wraz ze wzrostem wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego stwierdzono u 2 osób (5,4%).

Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego zgłaszało 7 chorych (18,9%) i były to: bóle brzucha, nudności, wymioty. U około 10% stwierdzono cukrzycę, a u ponad 20% hiperglikemię na czczo. Zwraca uwagę fakt, że tylko 1 pacjent w badanej grupie był otyły (tab. III).

### Diagnostyka

#### Wyniki badań laboratoryjnych

Wśród metod laboratoryjnych stosowano 1–3-krotny pomiar stężenia metoksypochodnych katecholamin w moczu dobowym oraz u przeważającej większości dodatkowo oznaczenie stężenia adrenaliny, noradrenaliny w moczu dobowym i osoczu. Liczbę i odsetek chorych

Tabela III. Nietypowe objawy w grupie 37 chorych z guzem chromochłonnym

Table III. Atypical signs and symptoms in the group of 37 patients with pheochromocytoma

Objaw	Liczba chorych	Odsetek chorych
Układ krążenia:		
— ból w klatce piersiowej	3	8,1%
— ostry zespół wieńcowy	2	5,4%
— zaburzenia rytmu:		
• nadkomorowe	2	5,4%
• komorowe	1	2,7%
— choroba niedokrwienna serca	4	10,8%
— kardiomiopatia	1	2,7%
— udar mózgu	1	2,7%
Przewód pokarmowy:		
— ból brzucha	4	10,8%
— nudności	2	5,4%
— wymioty	1	2,7%
Hiperglikemia na czczo	8	21,6%
Cukrzyca	4	10,8%
Układ moczowy:		
— zwyżki ciśnienia i ból głowy towarzyszące mikcji (lokalizacja guza w pęcherzu moczowym)	1	2,7%

z podwyższonymi stężeniami noradrenaliny, adrenaliny oraz metoksypochodnych amin katecholowych w surowicy i w moczu dobowym przedstawiono w tabeli IV.

Stężenie metoksykatecholamin w moczu dobowym było podwyższone u 34 chorych (91,9%), w 3 przypadkach (8,1%) było prawidłowe, a rozpoznanie opierało się na znacznie podwyższonych stężeniach noradrenaliny i adrenaliny w osoczu i moczu dobowym. Najwyższe stężenie metoksykatecholamin było 10-krotnie podwyższone i wynosiło 10 000  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ , najniższa wartość

Tabela IV. Wyniki badań laboratoryjnych

Table IV. Results of laboratory tests

	A	B	C	D	E
	Metoksypochodne w dobowej zbiorce moczu	Noradrenalina w osoczu	Noradrenalina w moczu	Adrenalina w osoczu	Adrenalina w moczu
Liczba chorych z podwyższonym stężeniem	34	34	34	30	23
Odsetek chorych z podwyższonym stężeniem	91,9%	91,9%	91,9%	81,1%	70,3%

1) współwystępowanie podwyższonego stężenia A + B + C + D + E stwierdzono u 23 chorych (62,2%)

2) podwyższone stężenia A + B + C + D wykazano u 27 chorych (72,9%)

3) podwyższone stężenia A + B + C stwierdzono u 31 chorych (83,8%)

4) współwystępowanie podwyższonego stężenia A + B wykazano u 31 chorych (83,8%)

mieściła się w zakresie normy i wynosiła 660  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ , średnie wydalanie wynosiło 3212,87  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ . Najczęściej w badanej grupie stwierdzano podwyższone wydalanie metoksykatecholamin w moczu. Podwyższone stężenie noradrenaliny w surowicy i moczu wykazano u 91,9% przypadków, nieco rzadziej występowało podwyższone stężenie adrenaliny we krwi (u 81,1%) i wydalanie w moczu (u 70,3%). Podwyższone stężenie metoksypochodnych katecholamin w dobowej zbiórce moczu, któremu towarzyszyło podwyższone stężenie noradrenaliny i adrenaliny we krwi i moczu, występowało u 23 chorych (62,2%). Maksymalne wartości wydalania noradrenaliny były prawie 10-krotnie podwyższone i sięgały 4975,5 nmol/24 h, podobnie maksymalne jej stężenie w osoczu było też 10-krotnie wyższe. Najwyższe stężenie adrenaliny w osoczu wynosiło 68,2 nmol/l i było 100-krotnie podwyższone, najwyższe wydalanie w moczu wynosiło 626,08 nmol/24 h i było około 6-krotnie wyższe od normy. U części chorych podwyższonemu wydalaniu metoksykatecholamin towarzyszyły prawidłowe stężenia noradrenaliny we krwi i w moczu (u 3 chorych — 8,1%), adrenaliny w moczu (u 11 — 29,7%) i we krwi (u 7 — 18,9%).

Po leczeniu operacyjnym (adrenalektomii i w 1 przypadku usunięciu guza chromochłonnego pęcherza) stężenia metoksykatecholamin u wszystkich chorych były prawidłowe, podobnie stężenia noradrenaliny i adrenaliny we krwi i moczu.

Stężenia wapnia całkowitego, fosforanów nieorganicznych w surowicy i moczu dobowym oraz stężenia PTH były prawidłowe. Wśród 8 chorych z zespołem MEN 2A, którzy przebyli tyreoidektomię z powodu raka rdzeniastego tarczycy, u 3 przejściowo wystąpiła hipokalcemia i u kolejnych 3 trwała ciężka wyrównana leczeniem wapniem i witaminą D<sub>3</sub>.

Oznaczenia stężenia kalcytoniny wykonano podczas pierwszej hospitalizacji, gdy rozpoznano guza chromochłonnego u 12 chorych, a u wszystkich pozostałych badanie to wykonano podczas kolejnych hospitalizacji w kilka miesięcy do 1 roku po adrenalektomii. U 2 z 8 chorych z rakiem rdzeniastym po operacji nadal utrzymują się podwyższone stężenia kalcytoniny. Mimo wnikliwej diagnostyki obrazowej, w tym między innymi CT, scyntygrafii receptorów somatostatynowych pozytronowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) nie znaleziono ognisk przerzutowych, a od zabiegu minęło do tej pory 12 i 18 miesięcy, przy bardzo dobrym stanie klinicznym obojga chorych.

U przeważającej większości osób z *pheochromocytoma* wykonano badania w kierunku wykrycia mutacji protoonkogenu RET, VHL, NF-1, SDHB, SDHC, SDHD w ośrodku gliwickim.

### Wyniki badań obrazowych

Metody diagnostyki obrazowej obejmowały USG oraz CT jamy brzusznej. U 16 spośród 18 chorych z *pheochromocytoma*, u których jako pierwsze wykonano badanie USG brzucha, wykryto guz nadnercza. Wyniki fałszywie ujemne stanowiły 11,1%, a czułość tego badania wynosiła 88,9%. U wszystkich chorych wykonano CT jamy brzusznej, w tym u części wcześniej przed hospitalizacją w Klinice w celu diagnostyki innych zaburzeń, a szczególnie bólów brzucha. W 100% przypadków *pheochromocytoma* nadnercza obecność guza ujawniło badanie CT. Średnica guzów w CT wynosiła 1–11,6 cm. U 2 pacjentów guz miał średnicę 1–3,0 cm, u 25 — 3,1–5 cm, u 10 chorych 5,1–10 cm. U jednego mężczyzny guz przekraczał 11 cm średnicy. Guzy o średnicy powyżej 5 cm wykazywały w badaniu CT obecność ognisk płynowych. U 4 osób występujące duże guzy o średnicy ponad 5 cm powodowały ucisk na żyłę czcżą dolną, w 1 przypadku guz uciskał od tyłu prawy płąt wątroby. Guzy wielkości powyżej 7 cm przemieszczały nerkę, a te zlokalizowane po prawej stronie uciskały także wątrobę. W 36 przypadkach (97,3%) guzy chromochłonne miały lokalizację nadnerczową, z czego u 20 osób w prawym nadnerczu (54%), u 9 (24,3%) w lewym, u 6 guzy były obustronne (16,21%). W 1 przypadku guz chromochłonny był umiejscowiony w ścianie pęcherza moczowego.

U 22 chorych wykonano badanie scyntygraficzne MIBG całego ciała, które potwierdziło obecność guza nadnercza, a w 5 przypadkach ujawniło guz drugiego nadnercza.

Badania USG szyi wykazały obecność zmian guzkowych tarczycy w 12 przypadkach, u tych pacjentów wykonano biopsję cienkoigłową, która w 5 przypadkach pozwoliła na rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy, w pozostałych 3 przypadkach rozpoznania dokonano na podstawie badania histopatologicznego.

### Wyniki leczenia

W 36 przypadkach (97,3%) przeprowadzono leczenie operacyjne. Jeden 81-letni chory nie wyraził zgody na zabieg, a równocześnie miał niewielkie dolegliwości, łagodny przebieg nadciśnienia i dobry efekt leczenia farmakologicznego  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenolitykami. U większości chorych guz usunięto metodą klasyczną, a jedynie u 2 chorych przeprowadzono zabieg laparoskopowy. Chorzy byli standardowo przygotowani do leczenia lekami  $\alpha$ -adrenolitycznymi, głównie prazosyną lub doksazosyną, często w połączeniu z  $\beta$ -adrenolitykami, doraźnie podawano regitynę. Wszystkich pacjentów przed zabiegiem nawadniano. Po operacji nadciśnienie ustąpiło u 59%, zmniejszyło się u 26,8%, u 13,9% nie było poprawy. Jedna pacjentka z dużym, złośliwym

guzem i znacznie zaawansowaną chorobą zmarła w okresie okołoperacyjnym. U 4 osób z nierozpoznaną wcześniej (przed 5–8 lat) rodzinną postacią guza chromochłonnego doszło do ujawnienia guza w drugim nadnerczu i operowano ich ponownie.

Histologiczną złośliwość guza stwierdzono u 2 pacjentów. Jednym z nich był mężczyzna z rodzinnie występującym zespołem MEN 2A.

Ośmiu chorych z *pheochromocytoma* przebyło radykalną strumektomię z powodu raka rdzeniastego. U 6 z nich wystąpiła tężyczka — u 3 przejściowo po operacji i u 3 trwała, co świadczy o równoczesnym usunięciu przytarczyc. Chorzy ci wymagają stałej suplementacji wapniowej i witaminą D<sub>3</sub>. Nie było w opisywanej grupie przypadków współistnienia pierwotnej nadczynności przytarczyc. Po zabiegu u 6 pacjentów uzyskano normalizację stężenia kalcytoniny, u dwójga nadal utrzymują się nieco podwyższone jej stężenia i mimo wnikliwej diagnostyki dotychczas nie zlokalizowano źródła jej nadmiaru.

## Dyskusja

Guz chromochłonny występuje rzadko, a dane o częstości jego pojawiania się w populacji są różne. Wśród pacjentów Mayo Clinic stwierdzono, że guz ten występuje u 1 osoby na milion pacjentów na rok [1]. Dane ze Szwecji wykazały 2 zachorowania na milion [21]. Większą częstość *pheochromocytoma* stwierdzano w materiale sekcyjnym. Autorzy australijscy znajdowali go w 1 przypadku na 2031 autopsji [9]. Istniejące w piśmiennictwie opracowania dotyczące *pheochromocytoma* opierają się zwykle na kilkudziesięciu przypadkach [18, 19], rzadziej na kilkuset, gdy badania miały charakter wielośrodkowy [1, 15]. Autorzy włoscy opisali grupę 284 przypadków guza chromochłonnego pochodzących z 18 ośrodków prowadzących obserwacje przez 20 lat [9].

W dolnośląskim ośrodku endokrynologicznym przez 8 lat było hospitalizowanych 37 przypadków guza chromochłonnego, co stanowi 0,34% wszystkich pacjentów. Jest to relatywnie znacznie większa liczba przypadków w porównaniu ze wspomnianymi ośrodkami włoskimi, gdzie średnio na 1 ośrodek przypadało ponad 15 chorych w okresie 20 lat objętych opracowaniem, czyli mniej niż 1 chory rocznie [15]. W polskim ośrodku autorzy niniejszej pracy obliczyli średnio 4,6 przypadków *pheochromocytoma* na rok, zatem znacznie więcej niż w opracowaniu włoskim. Stosunkowo duża liczba chorych z *pheochromocytoma* w materiale przedstawionym przez autorów niniejszej pracy nie odzwierciedla rzeczywistej częstości występowania tego guza w populacji polskiej, ponieważ pacjenci hospitalizowani w Klinice autorów niniejszej pracy byli już

wcześniej wyselekcjonowani przez lekarzy pierwszego kontaktu, kardiologów lub endokrynologów, którzy wcześniej wysunęli podejrzenie hormonalnego podłoża nadciśnienia tętniczego. Niektórzy z kierowanych do autorów tego artykułu chorych to osoby, które wcześniej przebyły chirurgiczne leczenie z powodu raka rdzeniastego tarczycy, a do Kliniki skierowano ich w celu oceny hormonalnej. Pacjenci pochodzili nie tylko z populacji dolnośląskiej, ale także z ościennych województw. Ponadto większa częstość rozpoznawania *pheochromocytoma* może wynikać także ze wzrostu czułości diagnostycznej lekarzy rodzinnych, kardiologów, endokrynologów, jak również z większej w ostatnich latach dostępności i częstości wykonywania badań USG i CT, a także z większej dostępności oznaczeń amin katecholowych i ich metoksypochodnych.

Wśród populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym guz chromochłonny rozpoznaje się w 0,1–0,6% przypadków [10, 11]. Częściej rozpoznaje się go także u osób z przypadkowo wykrywanymi guzami nadnerczy — u około 5% [13, 14, 19]. Wśród diagnozowanych we wrocławskim ośrodku w okresie 8 lat 503 osób z *incidentaloma* nadnerczy, jedynie u 3 rozpoznano guz chromochłonny, co stanowiło 0,6%. Dane te mogą być zaniżone, gdyż większości zdiagnozowanych *incidentaloma* nie operowano ze względu na małe rozmiary guzka i nieobecność objawów klinicznych, ale chorzy ci nadal pozostają pod obserwacją. Być może w tej grupie są osoby z niemymi klinicznie guzami o typie *pheochromocytoma*, które być może ujawnią się w miarę upływu czasu. W grupie badanej przez Kasperlik-Załużską i wsp. obejmującej 1111 osób z *incidentaloma* nadnerczy przypadki *pheochromocytoma* stanowiły aż 3% [22].

Największa zachorowalność na *pheochromocytoma* przypada między 4. a 5. dekadą życia [17], a według niektórych autorów o 10 lat wcześniej [16]. W grupie ocenianej w badaniu średnia wieku wynosiła 45 lat. Guzy chromochłonne towarzyszące wrodzonym zespołom są zwykle rozpoznawane przed 40. rokiem życia [17, 18, 23]. Podobnie było w badaniu przedstawionym w niniejszej pracy — średnia wieku u osób z *pheochromocytoma* towarzyszącym wrodzonym zespołom wynosiła 39 lat.

Guz chromochłonny występuje z jednakową częstością u obu płci lub z niewielką przewagą u kobiet [15, 16]. W grupie opisanej przez autorów niniejszej pracy przeważały kobiety, których było ponad 60%. Takie proporcje płci mogły być też przypadkowe i wynikać ze stosunkowo małej grupy chorych. Mogą one także wynikać z przyczyn socjologicznych, ponieważ mężczyźni w polskim społeczeństwie znacznie rzadziej niż kobiety poddają się jakimkolwiek badaniom lekarskim.

Czas między wystąpieniem pierwszych objawów choroby a jej rozpoznaniem wynosił w przybliżeniu

średnio 3 lata (od 2 miesięcy do 12 lat), podobnie jak to opisywano w innych opracowaniach [15, 23]. Niespecyficzność, różnorodność i zmienność objawów klinicznych oraz przeświadczenie lekarzy o bardzo rzadkim występowaniu tej choroby są przyczyną późnego rozpoznania.

U prawie 90% chorych występowały nasilone kliniczne objawy guza chromochłonnego, jedynie u 4 nie było żadnych symptomów. Dominującym objawem, bo występującym u ponad 85% badanych, było nadciśnienie tętnicze. U ponad 40% chorych nadciśnienie było napadowe, u nieco mniej niż 40% utrwalone, a u ponad 5% chwiejne. U 15% ciśnienie było prawidłowe, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów wskazujących, że nawet 20% przypadków guza chromochłonnego może przebiegać z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [15, 23]. Najczęstszymi objawami podmiotowymi, według kryteriów powstałej pod auspicjami Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, były w kolejności poza nadciśnieniem (80–92%): kołatanie serca (44–84%), bóle głowy (43–82%), wzmożona potliwość (37–89%), błądliwość skóry (42–79%), niepokój (15–75%), drżenie mięśniowe (13–38%) lub hipotonia ortostatyczna (24%). W opisywanej grupie najczęstszym objawem, występującym u ponad połowy pacjentów, były nawracające, uporczywe bóle głowy [17]. Według innych autorów bóle głowy występują nawet częściej, bo w 60–90% przypadków [24, 25]. W dużej grupie włoskiej najczęstszą dolegliwością, bo aż u 58%, były zaburzenia rytmu serca, a następnie bóle głowy, wzmożona potliwość — stwierdzone u prawie połowy chorych oraz uczucie zmęczenia — u 35,3%. W grupie chorych przedstawionej przez autorów niniejszej pracy kołatanie serca, wzmożoną potliwość i uczucie niepokoju stwierdzono u ponad 40%, u 20% występowała błądliwość skóry, a u około 10% hipotonia ortostatyczna. Na uwagę zasługuje chora, u której choroba ujawniła się gwałtownym skokiem ciśnienia do wartości 270/160 mm Hg w czasie premedykacji do operacji torbieli trzustki. Podobnie inni autorzy stwierdzają, że stres zarówno fizyczny, jak i psychiczny może być powodem wydzielenia dużej ilości amin katecholowych z guza i gwałtownego skoku ciśnienia [21]. Ważnym objawem jest też chudnięcie, które stwierdzono u ponad 13% chorych, choć nie zostało ono ujęte przez polskich ekspertów w grupie częstych objawów [17]. Ciekawą obserwacją jest to, że jedynie 1 na 37 chorych był otyły, kilkoro miało lekką nadwagę, większość chorych było szczupłych.

W obrazie klinicznym rzadko współlistnieją prawie wszystkie objawy kliniczne guza, co obserwowano tylko u 3 chorych (8,3%). U większości, bo u około 70% współwystępowały co najmniej 3 objawy kliniczne. Nieco inaczej było w grupie z ośrodków włoskich, gdzie

wielobjawową postać choroby stwierdzono u 15,5%, a co najmniej 3 objawy tylko u 36,5% chorych [15]. U prawie 11% chorych z opisywanej tu grupy nadciśnienie było jedynym objawem, co może być jedną z przyczyn trudności w wysunięciu podejrzenia *pheochromocytoma* i podjęciu celowanej diagnostyki. Napadowy charakter objawów podawało mniej niż 40% naszych pacjentów, w przeciwieństwie do prawie 70% pacjentów włoskich [15]. Obserwowane różnice w przebiegu klinicznym między chorymi wrocławskimi a opisywanymi przez innych badaczy są trudne do wy tłumaczenia. Być może wynikają one jedynie z różnic w liczebności grup opisywanych przez autorów. Wszyscy badacze podkreślają dużą różnorodność obrazu klinicznego od przypadków bezobjawowych, poprzez oligosymptomatyczne, aż do tych o bogatej, czasem burzliwej symptomatologii.

Niekiedy na plan pierwszy choroby wysuwają się objawy sercowe, a szczególnie zaburzenia rytmu czy dolegliwości wieńcowe. Kardiologiczną „maskę” *pheochromocytoma* autorzy tego artykułu obserwowali u prawie 40% chorych. Czasem chorzy są długotrwale leczeni kardiologicznie. Niekiedy guz chromochłonny może się objawiać głównie hipotonią ortostatyczną z omdleniami, co obserwowano u ponad 10% chorych. Niekiedy w obrazie klinicznym dominują objawy żołądkowo-jelitowe, nieskutecznie leczone objawowo, podobnie jak obserwowaliśmy to u 20% swoich chorych. Pojawienie się guza chromochłonnego może sprzyjać ujawnieniu się cukrzycy, która występowała u 12% chorych, a jeszcze częściej stwierdzano tylko hiperglikemię na czczo. Nadciśnienie u tych osób może być traktowane jako powikłanie cukrzycy. Inni badacze obserwowali cukrzycę nawet u 1/3 chorych z guzem chromochłonnym [26]. Objawy kliniczne *pheochromocytoma* mogą czasami sugerować dolegliwości zespołu klimakterycznego i wówczas bywają leczone preparatami estrogenowymi, podobnie jak u jednej z naszych chorych. Stosowanie estrogenów, szczególnie gdy są podawane drogą doustną lub gdy są to pochodne etynyloestradolu jakie zawarte są w środkach antykoncepcyjnych, może pogarszać przebieg nadciśnienia [27].

W 10% *pheochromocytoma* może być zlokalizowany pozanadnerczowo [3–7, 22, 28]. W materiale przedstawionym przez autorów niniejszej pracy odsetek ten był znacznie mniejszy, bo tylko 1 kobieta miała guza w ścianie pęcherza moczowego. Występowały u niej podwyższone wartości ciśnienia tętniczego z bólem głowy i z blednięciem podczas mikcji. Podobne objawy przy lokalizacji pęcherzowej obserwowali także inni autorzy [17, 27].

Dziedzicznie uwarunkowane guzy chromochłonne stwierdza się u około 10–30% chorych [17, 27, 29], dlatego rozpoznanie *pheochromocytoma* powinno zawsze skłaniać do poszerzenia diagnostyki w kierunku występowania zespołów dziedzicznych. Jednym z nich jest

zespół MEN 2. W polskim materiale, obejmującym wstępne dane z 2006 roku Ogólnopolskiego Rejestru Guzów Chromochłonnych, zespół MEN 2 występował u 8,1% chorych [17]. W materiale przedstawionym przez autorów niniejszej pracy było 8 chorych z zespołem MEN 2A, co stanowi aż 21,6%. Stwierdzono u nich obecność raka rdzeniastego tarczycy. U żadnego z badanych nie było pierwotnej nadczynności przytarczyc. Inni badacze podają, że występuje ona u około 25% chorych z MEN 2A [17]. Nieobecność patologii przytarczyc w przedstawianej grupie może mieć charakter przypadkowy i najpewniej wynika z małej liczebności grupy. Guz chromochłonny jako składową zespołu MEN 2 rozpoznaje się zwykle w 3. i 4. dekadzie życia, czyli wcześniej niż postać sporadyczną *pheochromocytoma* [17]. W 10–30% guz ten może stanowić pierwszą patologię, kierującą do ostatecznego rozpoznania zespołu MEN 2A [27]. W opisaney przez autorów niniejszej pracy grupie 8 chorych z zespołem MEN 2A aż u 50% guz chromochłonny rozpoznano jako pierwszą składową zespołu. Guzy te występowały obustronnie, pojawiały się nie jednocześnie, ale w odstępie kilku lat, wyprzedzały rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy średnio o 3 lata. U pozostałych 4 pacjentów (50%) z rozpoznaniem zespołem MEN 2A jako pierwszego stwierdzono raka rdzeniastego tarczycy. Zwykle jest on pierwszym objawem zespołu MEN 2A, najczęściej ujawnia się w pierwszych dwóch dekadach życia i poprzedza wystąpienie guza chromochłonnego, jak podają autorzy, od kilku do nawet 20 lat [23, 30]. U opisanych przez autorów tego artykułu 4 chorych rak rdzeniasty wyprzedzał rozpoznanie guza chromochłonnego średnio o 10 lat. Nasuwa się wniosek, że każdego chorego z rozpoznaniem guza chromochłonnego powinno się przebadac pod kątem współistnienia innych endokrynopatii, a szczególnie raka rdzeniastego i nadczynności przytarczyc i odwrotnie chorych z rozpoznaniem raka rdzeniastego czy pierwotnej nadczynności przytarczyc powinno się diagnozować i obserwować przez całe życie pod kątem wystąpienia guza chromochłonnego, ponieważ jak wiadomo poszczególne endokrynopatie mogą się pojawiać w odstępkach nawet wielu lat.

Diagnostyka *pheochromocytoma* napotyka często na duże trudności, co zauważają inni badacze i można to potwierdzić na podstawie przedstawionego przez nas materiału. Wynika to z faktu, że guz może wydzielac katecholaminy stale z okresowymi nagłymi zwyczajami ich uwalniania lub mogą one być wydzielanie jedynie epizodycznie [21]. Ponadto niektóre leki i stany chorego mogą zaburzać wyniki oznaczeń laboratoryjnych. Obecnie uważa się, że najbardziej przydatną i wiarygodną metodą laboratoryjną w diagnostyce *pheochromocytoma* jest oznaczanie wolnych metoksykatecholamin w osoczu oraz frakcjonowanych metoksy pochod-

nych w moczu, choć te ostatnie metody nie są wciąż powszechnie dostępne w Polsce [22]. Najbardziej rozpowszechnione jest oznaczanie wydalania metoksy pochodnych katecholamin w moczu dobowym [24, 31]. W grupie przedstawionej w niniejszej pracy badanie to miało 92-procentową czułość, podobnie było w badaniu przeprowadzonym przez inne ośrodki, gdzie czułość oznaczenia dochodziła do 97% [17]. Podobną czułość obserwowano w innym opracowaniu, na dużym materiale (liczącym aż 3826 osób), co przemawia za istotną wartością tego badania [16]. Autorzy ci stwierdzili, że spośród dostępnych metod równoczesne oznaczanie wydalania metoksykatecholamin i noradrenaliny w moczu dobowym jest najbardziej wiarygodne w diagnostyce guza chromochłonnego [24]. U 3 pacjentów z naszej grupy, którzy mieli prawidłowe wydalanie metoksy pochodnych katecholamin w moczu, rozpoznanie *pheochromocytoma* postawiono na podstawie znacznie podwyższonych stężeń noradrenaliny i adrenaliny w moczu, czemu towarzyszyły ich podwyższone stężenia w osoczu. Pozwala to wnioskować, że prawidłowe wydalanie metoksykatecholamin nie wyklucza istnienia guza chromochłonnego, ponieważ w niektórych przypadkach rozstrzygające może być podwyższone wydalanie z moczem noradrenaliny i/lub rzadziej adrenaliny i/lub podwyższone ich stężenia we krwi.

U chorych, u których próby biochemiczne wskazują na obecność guza chromochłonnego konieczne jest ustalenie jego lokalizacji. Uważa się, że badanie USG brzucha wykazuje czułość rzędu 76–89% i zmniejsza się ona przy guzach o średnicy poniżej 1,5 cm, a szczególnie zlokalizowanych w nadnerczu lewym oraz u osób otyłych [17]. W przedstawionej grupie czułość USG wynosiła 88,9%, zatem była porównywalna do opisywanych.

W dobie powszechnej dostępności do badania ultrasonograficznego, należy wykonywać badanie obrazowe jamy brzusznej w tym nadnerczy u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Najbardziej efektywnym badaniem lokalizacyjnym jest CT jamy brzusznej [17, 18]. Ma ono 90–92-procentową czułość dla guzów małych o średnicy poniżej 1 cm i 100-procentową dla guzów dużych [22]. W badanej grupie czułość CT wynosiła 100%, podobnie jak czułość wykonanego w kilku przypadkach badania MRI. Według niektórych badaczy MRI ma wyższą czułość niż CT [17]. Duże trudności napotyka się w obrazowaniu zmian położonych pozanadnerczowo, które wymagają zastosowania często dodatkowych metod (np. cystoskopii — jak było to w przypadku chorej z pęcherzową lokalizacją guza chromochłonnego).

W diagnostyce obrazowej *pheochromocytoma* bardzo przydatna jest scyntygrafia z wykorzystaniem metajodobenzylguanidyny znakowanej  $^{131}\text{I}$  lub  $^{123}\text{I}$  (MIBG), jed-



nak badanie to było wykonywane jedynie u części chorych. W opisywanej przez nas grupie lokalizację guza udało się ustalić za pomocą badania CT. Jedynie u jednej chorej ze złośliwym guzem badanie to, wykonane poza ośrodkiem autorów, pozwoliło wykryć odległe przerzuty. Scyntygrafia MIBG ujawniła u 5 chorych obecność guza w drugim nadnerczu, co było podstawą do kolejnego zabiegu. W diagnostyce obrazowej guza chromochłonnego zaleca się obrazowanie anatomiczne (CT, MRI) oraz dodatkowo równolegle czynnościowe metody obrazowania ( $^{131}\text{I}$  MIBG lub  $^{123}\text{I}$  MIBG, scyntyografię receptorów somatostatynowych i PET z użyciem specyficznych radiofarmaceutyków) [32]. Niektórzy badacze proponują, aby zawsze wynik badania obrazowego był potwierdzony metodami obrazowania funkcjonalnego już przed pierwszą operacją dla upewnienia się, że stwierdzony guz to *pheochromocytoma*, a nie *incidentaloma* kory nadnercza lub przerzuty, a także dla wykrycia mnogich *pheochromocytoma* lub jego przerzutów [32].

Leczeniem z wyboru *pheochromocytoma* nadnercza jest adrenalektomia. Preferuje się adrenalektomię laparoskopową, ponieważ jest mniej inwazyjna i obciążająca dla pacjenta niż metoda klasyczna, a także pozostawia mniejszą, bardziej kosmetyczną bliznę i krótszy jest czas hospitalizacji [33]. W grupie opisanego przez autorów niniejszej pracy w przeważającej większości usunięcia guza dokonywano metodą klasyczną, tylko 3 pacjentów operowano laparoskopowo. Wynikało to z małej dostępności metody laparoskopowej w lokalnych ośrodkach chirurgicznych. Technikię laparoskopową często stosują urolodzy, co nasuwa wniosek, że właśnie tam chorzy ci mogliby być operowani. Ostatnio obserwuje się znaczny postęp w technikach laparoskopowych w Polsce i coraz szerszej się je stosuje także u pacjentów z guzami nadnerczy.

Śmiertelność okołooperacyjną ocenia się różnie — od około 1% [25] aż do 8,7–27% [33]. W dużej retrospektywnej analizie innych badaczy śmiertelność w okresie 30 dni po operacji wynosiła 2,4% [28]. W przedstawionej przez nas grupie jedynie jedna chora z dużym złośliwym guzem zmarła w okresie okołooperacyjnym. Za czynniki ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych uważa się duże nadciśnienie skurczowe i wysokie stężenie metoksykatecholamin w moczu, a także duży rozmiar i histologiczną złośliwość guza [25, 28, 32].

Kolejnym problemem klinicznym jest możliwość wznowy *pheochromocytoma*. U 4 pacjentów opisanych przez autorów niniejszej pracy stwierdzono wznowę choroby, średnio po 4 latach i wszyscy oni mieli rodzinną postać *pheochromocytoma*. Inni badacze w grupie chorych z zespołem MEN 2A stwierdzali nawroty guzów chromochłonnych w 33%, średnio po 5 latach [34].

Skuteczność kliniczna leczenia operacyjnego w opisanym grupie była podobna jak stwierdzana przez większość autorów. Remisję nadciśnienia zaobserwowano u prawie 60% chorych, zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego u 27%, zaś u prawie 14% nie było poprawy. Niektórzy opisywali ustąpienie nadciśnienia jedynie w 15% [23]. Po skutecznym leczeniu operacyjnym ustępuje również cukrzyca wtórna [26]. Podobnie u 1 wśród 4 naszych pacjentów operacja spowodowała ustąpienie cukrzycy, u pozostałych poprawę wyrównania biochemicznego.

Guzy chromochłonne rzadko są złośliwe i są trudności z ustaleniem ich złośliwości. Jedynym pewnym kryterium złośliwości *pheochromocytoma* jest występowanie hormonalnie czynnych przerzutów do narządów niezawierających tkanki chromochłonnej. Naciekanie otaczających tkanek i naczyń nie stanowi jednoznacznie o złośliwości nowotworu (Światowa Organizacja Zdrowia [WHO, World Health Organization] 2004) [17, 21]. W piśmiennictwie podaje się, że złośliwe *pheochromocytoma* występują w 3–36%, średnio w 10% sporadycznych guzów [27, 29, 35]. W zespole MEN 2A złośliwe guzy chromochłonne stwierdzano u mniej niż 5% [36]. Złośliwy guz stwierdziliśmy w dwóch przypadkach (5,4%), z których jeden był to sporadyczny guz, drugi w zespole MEN 2A potwierdzonym badaniami genetycznymi. U tej chorej po 2-krotnym zabiegu usunięcia zmian w obu nadnerczach za pomocą badania scyntygraficznego z MIBG stwierdzono ogniska przerzutów tkanki chromochłonnej w ścianie żołądka, w płucu i kości biodrowej. Główne miejsca przerzutów złośliwych *pheochromocytoma* opisywane w piśmiennictwie to kośćiec i wątroba (u 12%), węzły chłonne (11%), płuca (9%), rzadziej mózg, opłucna, nerki, sporadycznie do innych narządów [21].

Farmakologiczne leczenie *pheochromocytoma* ma jedynie charakter objawowy i stosowane jest jako przygotowanie przed planowaną operacją albo w przypadkach nieoperacyjnych złośliwych guzów, z przerzutami. Chorzy z łagodnymi guzami są wyjątkowo długotrwanie leczeni farmakologicznie. W prezentowanej przez nas grupie jedynie jednego — 81-letniego mężczyznę z obustronnymi zmianami guzowatymi w nadnerczach, nie poddano operacji ze względu na brak zgody na zabieg, a równocześnie przy niewielkim nasileniu nadciśnienia, nieobecności innych objawów oraz dobrym efekcie farmakoterapii  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenolitykami. Zalecane są w leczeniu fentolamina, prazosyna, dokazosyna i fenoksybenzamina i u niektórych dodatkowo  $\beta$ -adrenolityki. Skuteczną metodą leczenia objawowego, szczególnie w przypadkach guzów złośliwych, może być  $\alpha$ -metylometatyrozyna (preparat Demser firmy Merck), która hamuje enzym biorący udział w syn-

tezie katecholamin — hydroksylazę tyrozynową, hamując syntezę katecholamin [21].

## Wnioski

W podsumowaniu przedstawionych danych chorych z *pheochromocytoma* diagnozowanych i obserwowanych przez ośrodek autorów niniejszej pracy zwraca uwagę duża różnorodność obrazu klinicznego, z czego zapewne wynikają trudności z wczesnym rozpoznaniem choroby. Napadowość objawów klinicznych, która jest niespecyficzną, ale bardzo charakterystyczną cechą, występuje tylko u mniej niż połowy chorych. Inne najczęściej występujące objawy podmiotowe jak bóle głowy, nadmierna potliwość oraz kołatanie serca, chudnięcie występują także w wielu innych schorzeniach i stanach, co również może utrudniać wysunięcie podejrzenia *pheochromocytoma* i podjęcie celowanej diagnostyki. Zatem niespecyficzność i niska czułość objawów guza chromochłonnego, w pewnym stopniu tłumaczą długi odstęp czasu jaki upływa między wystąpieniem pierwszych objawów, a rozpoznaniem choroby. Wynika z tego, że diagnostykę w kierunku guza chromochłonnego należy podjąć nie tylko u pacjentów z napadowym nadciśnieniem, zaburzeniami rytmu serca, blednięciem powłok, ale także tych, u których występują inne mało charakterystyczne objawy jak na przykład hipotonia ortostatyczna czy chudnięcie, zaburzenia tolerancji glukozy czy cukrzyca, nadmierna potliwość i inne słabiej sugerujące podejrzenie tego guza. Konieczna jest natomiast diagnostyka w kierunku *pheochromocytoma* u wszystkich chorych z rakiem rdzeniastym, a także z pierwotną nadczynnością przytarczyc i nerwiakami błon śluzowych, pamiętając o możliwości występowania tego guza jako składowej zespołów MEN 2A i MEN 2B i innych rzadkich schorzeń genetycznych. Konieczne jest także przebadanie rodzin chorych z *pheochromocytoma*. Obecnie niezbędna i dostępna w Polsce w ośrodku warszawskim i gliwickim jest diagnostyka genetyczna tych chorych i w określonych przypadkach także członków ich rodzin.

Wczesne rozpoznanie i leczenie *pheochromocytoma* pozwala zapobiec wystąpieniu niebezpiecznych powikłań nadciśnienia, szczególnie sercowo-naczyniowych, a także zwiększa szansę na wyleczenie całkowite.

## Piśmiennictwo

1. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT i wsp. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950–1979. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 802–804.
2. Kaplan NM. Pheochromocytoma. W: Kaplan NM, Lieberman E (red.). *Clinical Hypertension*. Williams & Wilkins, Baltimore 1998.
3. Januszewicz W, Wocial B, Sznajderman M i wsp. Guz chromochłonny. PZWL, Warszawa 2000.
4. Othman G, Thomas VT. Extraadrenal phaeochromocytoma: A case report. *Journal of the Kuwait Medical Association* 1997; 29: 329–332.
5. Rosamond TL, Hamburg MS, Vacek JL i wsp. Intrapericardial pheochromocytoma. *Am J Cardiol* 1992; 70: 700–702.
6. Hamilton BH, Francis IR, Gross BH i wsp. Intrapericardial paragangliomas (pheochromocytomas): imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 109–113.
7. Lee HH, Brenner WI, Vardhan I i wsp. Cardiac pheochromocytoma originating in the interatrial septum. *Chest* 1990; 97: 760–762.
8. Dennis PJ, Lewandowski AE, Rohner TJ Jr i wsp. Pheochromocytoma of the prostate: an unusual location. *J Urol* 1989; 141: 130–132.
9. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD i wsp. Phaeochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med* 2000; 30: 648–652.
10. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609–615.
11. Omura M, Saito J, Yamaguchi K i wsp. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193–200.
12. Sinclair AM, Isles CG, Brown I i wsp. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1289–1293.
13. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G i wsp. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637–644.
14. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ i wsp. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1196–1204.
15. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A i wsp. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 619–624.
16. Szosland K, Kopff B, Lewiński A. Pheochromocytoma — chromaffin cell tumor. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 54–62.
17. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonnym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 1: 1–19.
18. Lucon AM, Pereira MA, Mendonca BB i wsp. Pheochromocytoma: study of 50 cases. *J Urol* 1997; 157: 1208–1212.
19. Baguet JP, Hammer L, Mazzucco TL i wsp. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 681–686.
20. O'Riordain DS, Young WF Jr, Manger WM i wsp. Clinical and experimental pheochromocytoma seconded. Cambridge: Blackwell Sciences 1996.
21. Goldfien A. Rdzeń nadnerczy. W: Grenspan FS, Gardner DG (red.). *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Czelej Sp. z o.o., Lublin 2004: 430–440.
22. Kasperlík-Zaluska AA, Rosłonowska E, Słowinska-Szrednicka J i wsp. 1,111 patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumors. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 38–46.
23. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP i wsp. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2110–2116.
24. Hernandez FC, Sanchez M, Alvarez A i wsp. A five-year report of on experience in the detection of pheochromocytoma. *Clin Biochem* 2000; 33: 649–655.
25. Niemann U, Hiller W, Behrend M. 25 years experience of surgical treatment of phaeochromocytoma. *Eur J Surg* 2002; 168: 716–719.
26. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 1703–1707.
27. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M i wsp. Phaeochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–675.
28. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I i wsp. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 1997; 29: 1133–1139.
29. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H i wsp. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92–102.
30. Włoch J, Oczko-Wojciechowska M, Szpak-Ulczoł S i wsp. Medullary thyroid carcinoma: from molecular studies to clinical decision. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 362–369.
31. Murray RK, Granner DK, Mayes PA i wsp. *Biochemia Harpera*. Wyd II. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994: 649.
32. Ilias J, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 479–491.
33. Witkiewicz W, Kosinski M, Paprocka M i wsp. Surgical results in adrenal tumours. *Pol Przegl Chir* 1994; 66: 1012–1015.
34. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G i wsp. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315–329.
35. Pezzulich RA, Mannix H Jr. Immediate complications of adrenal surgery. *Ann Surg* 1970; 172: 125–130.
36. Beatty OL, Russell CF, Kennedy L i wsp. Phaeochromocytoma in Northern Ireland: a 21-year review. *Eur J Surg* 1996; 162: 695–702.