



Różnice w przebiegu *pheochromocytoma* postaci dziedzicznej i sporadycznej

Differences in the course of a hereditary and a sporadic *pheochromocytoma*

Monika Szymonek, Aldona Kowalska

Dział Endokrynologii i Medycyny Nuklearnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Streszczenie

Wstęp: *Pheochromocytoma* jest rzadkim guzem mogącym występować sporadycznie lub rodzinnie, wchodząc w skład zespołów mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego. W postaci dziedzicznej występuje 20–25 % przypadków guza chromochłonnego.

Celem pracy było wykazanie różnic w przebiegu klinicznym *pheochromocytoma* w postaci rodzinnej i sporadycznej.

Materiał i metody: Analizie poddano 44 chorych po zabiegu adrenalectomii z powodu *pheochromocytoma* (29 kobiet, 15 mężczyzn, śr. wieku 51 lat). U pacjentów tych przeprowadzono przedoperacyjną ocenę kliniczną, tomografię komputerową nadnerczy, oznaczono metoksykatecholaminy w dobowej zbiorce moczu przed i po zabiegu adrenalectomii oraz określono mutację w genach: *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *MAX*.

Wyniki: U 9 chorych (20,4%) odkryto mutacje dziedziczne (u 5 w genie *RET*, u 4 w genie *VHL*, u 1 w genie *RET* i *MAX*), u 35 chorych nie stwierdzono mutacji w żadnym z wyżej wymienionych genów. Średnia wieku u pacjentów z rodzinną postacią guza chromochłonnego wynosiła 35,7 lat (17–55 rż.) i była niższa od średniej wieku u pacjentów z postacią sporadyczną o 19,3 lat ($p = 0,0004$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przebiegu klinicznym, wielkości guza oraz stężeniach metoksykatecholamin między postacią dziedziczną a sporadyczną.

Wnioski:

1. Rodzinna postać guza chromochłonnego ujawnia się we wcześniejszym okresie życia niż postać sporadyczna.
2. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przebiegu klinicznym, wielkości guza oraz stężeniach metoksykatecholamin między postacią dziedziczną a sporadyczną. (*Endokrynol Pol* 2013; 64 (zeszyt edukacyjny II): 1–8)

Słowa kluczowe: *pheochromocytoma*, guz chromochłonny, mutacja, metoksykatecholaminy

Abstract

Introduction: *Pheochromocytoma* is a rare tumor, which may occur hereditary or sporadically becoming a component of multiple endocrine neoplasia syndromes. 20–25% of chromaffin cell tumour cases constitute a hereditary disease.

The aim of the study to show differences in the clinical course of sporadic and hereditary *pheochromocytoma*.

Material and methods: 44 patients were analysed following adrenalectomy carried out due to *pheochromocytoma* (29 females, 15 males, average age 51). The patients underwent pre-operational clinical examination, adrenal gland CT. Concentration of methoxycatecholamines profile in the 24-hour urinary collection was measured both prior and after the adrenalectomy and mutations in genes: *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *MAX*.

Results: Hereditary mutations were found in 9 cases (20.4%) (in 5 cases in the *RET* gene, in 4 cases in the *VHL* gene, in 1 case in the *RET* and *MAX* gene), in the remaining 35 patients (79.6%) no mutation in any of the above mentioned genes was found. The average age of patients with hereditary chromaffin cell tumor was 35.7 (from 17 to 55 years old) and was 19.3 years lower than in case of patients suffering from sporadic diseases ($p = 0.0004$). No statistically significant differences were identified in the clinical course, in tumor size or concentration of methoxycatecholamines between the hereditary and sporadic forms of *pheochromocytoma*.

Conclusions:

1. Hereditary chromaffin cell tumor manifests at an earlier age than the sporadic type.
2. No statistically significant differences were identified in the clinical course, in tumor size or concentration of methoxycatecholamines between the hereditary and sporadic forms of *pheochromocytoma*. (*Endokrynol Pol* 2013; 64 (education supplement II) 1–8)

Key words: *pheochromocytoma*, chromaffin cell tumor, mutation, methoxycatecholamines

Wstęp

Pheochromocytoma (PCC, *phaeochromocytoma*) i paraganglioma (PG) zgodnie z definicją Światowej Organizacji

Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2004 roku [1], to rzadkie guzy neuroendokrynne, które powstają z komórek chromochłonnych i są zlokalizowane odpowiednio w nadnerczach lub pozanadnerczowo.



Lek. Monika Szymonek, Dział Endokrynologii i Medycyny Nuklearnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, ul. St. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce, tel.: 502 346 818, faks: +48 41 367 42 81, e-mail: christ76@interia.pl

Roczna zapadalność na PCC wynosi 2–10 przypadków/mln [2, 3]. Najczęściej występuje między 40–50 rokiem życia, w przybliżeniu z równą częstością u obu płci [4, 5].

Różnorodność objawów klinicznych, rzadkie występowanie czyni guza chromochłonnego w niektórych przypadkach trudnym do zdiagnozowania. *Pheochromocytoma* zwykle ma postać łagodną, może jednak być chorobą śmiertelną, dlatego wczesna diagnoza jest bardzo istotna, gdyż zwykle poprzez zastosowanie leczenia chirurgicznego doprowadza do całkowitego wyleczenia. Do objawów klinicznych występujących najczęściej należą: ból głowy, kołatanie serca, nadmierne pocenie [6].

Obecnie uważa się, że w około 30% przypadków PCC ma postać dziedziczną [5, 7, 8].

Pheochromocytoma może występować jako komponenta 4 zespołów uwarunkowanych genetycznie: choroby von Hippel Lindau (VHL), zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 2 (MEN2), nerwiakowłókniałości typu 1 [9, 10] oraz rodzinnego zespołu pheochromocytom/paraganglioma. Zespoły te wiążą się z mutacją germinálną odpowiednio w genie supresorowym dla nowotworów VHL, protoonkogenie RET, genie supresorowym dla nowotworów NF1 oraz genów *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* kodujących podjednostkę A, B, C, D dehydrogenazy burszycianowej (*SDH*, *succinate dehydrogenase*), zwaną też mitochondrialnym kompleksem II [11–15]. W 2009 roku opisano mutację w genie *SDHAF2*, kodującego białko będące flawoproteina, które jest niezbędne do aktywacji podjednostki *SDHA* w mitochondrialnym kompleksie II [16]. Dotychczas opisano dwie duże, niespokrewnione rodziny z przyzwojakami głowy i szyi, u których wykryto ten typ mutacji, jedną w Holandii [16, 17], drugą w Hiszpanii [18].

Dotychczas zidentyfikowano 10 genów „podatności” zachorowania na dziedziczną postać PCC: *VHL*, *RET*, *NF1*, *SDHA/B/C/D*, *SDHAF2*, *TEM 127*, *MAX* [19–23].

Ze względu na dużą częstość występowania mutacji germinálnych, aż w 1/3 przypadków wśród pozornie sporadycznych przypadków PCC [5, 9] zaleca się wykonanie badań genetycznych u wszystkich chorych z rozpoznaniem PCC. Zakres tych badań jest wysoce dyskusyjny, zatem należy zawsze brać pod uwagę dodatkowe cechy mogące wskazywać na obecność mutacji i ewentualnie jej rodzaj. Przy braku dodatniego wywiadu rodzinnego lub charakterystycznych cech klinicznych, młody wiek wystąpienia PCC może sugerować jego podłoże dziedziczne [5, 9], jak również PCC obustronne, wielogniskowe lub zlokalizowane pozanadnerczowo [5, 24].

Guzy chromochłonne produkują i wydzielają w nadmiarze katecholaminy, najczęściej adrenalinę, noradrenalinę, rzadziej dopaminę. Wydzielanie katecholamin w komórkach guza jest bardzo zmienne, natomiast produkcja ich O-metylowych metabolitów: metanefryny, normetanefryny i 3-metoksytyraminy zachodzi w sposób ciągły, a wzrost ich stężenia wykazuje pozytywną relację ze stężeniem adrenaliny i noradrenaliny w komórkach guza [25]. Różny profil ekspresji genów w zespołach uwarunkowanych genetycznie związanych z występowaniem PCC decyduje o uderzających różnicach w profilu biochemicznym katecholamin lub ich O-metylowych pochodnych. W zespole MEN2 i NF1 obserwuje się głównie wzrost stężenia adrenaliny oraz metanefryny, natomiast PCC w zespole VHL produkuje głównie noradrenalinę i normetanefrynę [25, 26].

Celem niniejszej pracy było wykazanie różnic w przebiegu klinicznym guza chromochłonnego pomiędzy dwoma grupami chorych: z postacią dziedziczną i sporadyczną PCC.

Materiał i metody

Autorzy dokonali retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej 44 pacjentów z rozpoznaniem guza chromochłonnego, którzy byli diagnozowani i leczeni na Oddziale Endokrynologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii od 1995 do 2011 roku. Kryterium włączenia do badania było rozpoznanie guza chromochłonnego obecnie lub w przeszłości. Ponieważ celem pracy było porównanie dwóch grup chorych ze sporadyczną i dziedziczną postacią PCC, dokonano oceny cech klinicznych tych chorych przed i po zabiegu adrenalektomii.

Przed zabiegiem adrenalektomii oceniano: 1) objawy kliniczne (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, kołatanie serca, nadmierna potliwość, ból głowy, bledność skóry); 2) profil metoksykatecholamin w 24-godzinnej zbiórce moczu (metanefryny, normetanefryny, 3-metoksytyraminy); 3) obraz guza w badaniach obrazowych (USC jamy brzusznej oraz CT jamy brzusznej). Ocena pooperacyjna obejmowała ocenę profilu metoksykatecholamin w 24-godzinnej zbiórce moczu podczas pierwszej wizyty szpitalnej po zabiegu adrenalektomii. Badania genetyczne zostały przeprowadzone u wszystkich chorych. Oceniano obecność mutacji w genach: *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *MAX*. Mutację germinálną stwierdzono u 9 chorych, u 4 chorych w protoonkogenie *RET*, u 4 chorych w genie *VHL*, u 1 chorego w protoonkogenie *RET* i genie *MAX*. Wśród tej grupy pacjentów, u 2 chorych wykryto guza chromochłonnego po przeprowadzeniu badań genetycznych w związku z ich predyspozycją rodzinną. Predyspozycja dziedziczna została zdefiniowana na podstawie dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku zespo-

łów uwarunkowanych genetycznie i potwierdzona przez mutację w linii zarodkowej ocenianych genów. U pozostałych 42 pacjentów badania genetyczne wykonano po zabiegu adrenalektomii, po otrzymaniu wyniku histopatologicznego potwierdzającego guza chromochłonnego. U 35 chorych stwierdzono postać sporadyczną guza chromochłonnego, oparając się na ujemnym wyniku badań genetycznych.

Analiza statystyczna

W analizie cech jakościowych wykorzystywano dokładny test Fishera (*Fisher exact test*). Normalność rozkładów badano testem Shapiro-Wilka. W przypadku nie odrzucenia hipotezy o normalności rozkładów stosowano test *t*-Studenta, zaś w przeciwnym przypadku test Manna-Whitneya-Wilcoxon. Dla cech ciągłych analizy prowadzono na podstawie danych oryginalnych, a także (o ile nie występowały wartości zerowe) w oparciu na danych poddanych transformacji logarytmicznej.

Statystyczną istotność różnic między grupami stwierdzano, gdy wartość *p* była poniżej 0,05, przy czym stosowano wyłącznie testy dwustronne.

Wszystkie obliczenia wykonano w programie R wersja 2.15.1 (R Core Team (2012). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>).

Wyniki

Wyniki obrazujące charakterystykę kliniczną chorych z postacią sporadyczną i dziedziczną PCC zestawiono w tabeli I.

Chorzy z postacią dziedziczną guza chromochłonnego byli zdecydowanie młodsi od chorych z postacią sporadyczną PCC, różnica wieku wynosiła 19,3 lat i była znamienna statystycznie ($p = 0,0004$).

Oznaczenia metoksykatecholamin w 24-godzinnej zbiorce moczu u pacjentów z postacią sporadyczną i dziedziczną Pheo, przed i po zabiegu adrenalektomii zestawiono w tabeli II. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniu metanefryny, normetanefryny, 3-metoksytyraminy w 24-godzinnej zbiorce moczu zarówno przed, jak i po zabiegu adrenalektomii pomiędzy grupą chorych z postacią sporadyczną a dziedziczną guza chromochłonnego (tab. II, ryc. 1).

Charakterystykę rozmiarów i położenia PCC na podstawie wyniku badania CT jamy brzusznej przedstawiono w tabeli III.

Obustronny guz nadnerczy częściej występował w grupie chorych z mutacją germinálną niż w grupie chorych z postacią sporadyczną guza chromochłonnego ($p = 0,005$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w rozmiarze guza ($p = 0,60$) pomiędzy grupą

Tabela I. Charakterystyka kliniczna chorych z postacią sporadyczną i dziedziczną pheochromocytoma w momencie rozpoznania choroby

Table I. The clinical characteristics of patients with sporadic and hereditary forms of pheochromocytoma at the moment of the illness diagnosis

Cecha*	Mutacja = nie (n = 35)	Mutacja = tak (n = 9)	p
Wiek (lata)	55,0 ± 13,4 (55; 21-80)	35,7 ± 13,0 (37; 17-55)	0,0004a
Płeć			0,46
Kobieta	24 (68,6)	5 (55,6)	
Mężczyzna	11 (31,4)	4 (44,4)	
Nadciśnienie tętnicze			1,00
Tak	24 (68,6)	6 (66,7)	
Nie	11 (31,4)	3 (33,3)	
Kołatanie serca			1,00
Tak	15 (42,9)	4 (44,4)	
Nie	20 (57,1)	5 (55,6)	
Pocenie			0,69
Tak	9 (25,7)	3 (33,3)	
Nie	26 (74,3)	6 (66,7)	
Ból głowy			0,23
Tak	8 (22,9)	4 (44,4)	
Nie	27 (77,1)	5 (55,6)	
Bładość skóry			0,66
Tak	9 (25,7)	1 (11,1)	
Nie	26 (74,3)	8 (88,9)	
Cukrzyca			1,00
Tak	4 (11,4)	1 (11,1)	
Nie	31 (88,6)	8 (88,9)	
Wystąpienie triady**			0,27
Tak	3 (8,6)	2 (22,2)	
Nie	32 (91,4)	7 (77,8)	
Objawy z triady**			0,46
1 lub więcej	17 (48,6)	6 (66,7)	
Żaden	18 (51,4)	3 (33,3)	
Objawy***			1,00
Tak	28 (80,0)	7 (77,8)	
Nie	7 (20,0)	2 (22,2)	

*Cechy jakościowe wyrażone są jako liczba (%), zaś cecha ilościowa jako średnia ± SD (mediana; zakres); **Triada oznacza współwystępowanie kołatania serca, pocenia i bólu głowy; ***oznacza wystąpienie co najmniej jednego objawu spośród następujących: nadciśnienie tętnicze, kołatanie serca, pocenie, ból głowy, błądź skóry, cukrzyca; *dwustronny test *t*-Studenta przy założeniu równości wariancji, równość wariancji sprawdzona testem F

chorych z postacią sporadyczną PCC a postacią dziedziczną (tab. IV). W grupie chorych ze sporadycznym PCC jeden chory miał rozpoznanego złośliwego guza chromochłonnego z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz u jednego chorego stwierdzono wznowę miejscową po roku od zabiegu adrenalektomii.

Tabela II. Stężenie metanefryny, normetanefryny, 3-metoksytyraminy w 24-godzinnej zbiórce moczu u pacjentów z postacią sporadyczną i dziedziczną *pheochromocytoma*, przed i po zabiegu adrenalectomiiTable II. The concentration of metanephrine, normetanephrine, 3-methoxytyramine in the 24-hour collection of urine in the patients with a sporadic form and a hereditary form of *pheochromocytoma* before and after the adrenalectomy surgical procedure

		Mutacja = nie (n = 35)	Mutacja = tak (n = 9)	p
Przed zabiegiem adrenalectomii	Metanefryna	(n = 22) 3219,0 ± 4350,6 (1054,1; 80,3–14748,1)	(n = 7) 4566,9 ± 7219,5 (1544; 48,0–141,0)	0,86
	Normetanefryna	(n = 21) 3085,9 ± 3568,1 (1945,2; 492,0–12723,1)	(n = 9) 3151,8 ± 3732,0 (1511,0; 483–0910,9)	0,86
	3-Metoksytyramina	(n = 21) 390,8 ± 290,7 (287,7; 64,0–1004,1)	(n = 7) 341,9 ± 246,4 (324,3; 60,3–627,0)	0,68
Po zabiegu adrenalectomii	Metanefryna	(n = 31) 103,7 ± 153,6 (67,0; 18,8–895,1)	(n = 6) 119,4 ± 73,1 (137,2; 33,0–189,0)	0,26
	Normetanefryna	(n = 32) 260,3 ± 110,9 (245,2; 77,2–479,0)	(n = 9) 238,8 ± 165,9 (202,0; 33,5–606,5)	0,47
	3-Metoksytyramina	(n = 32) 280,3 ± 315,1 (154,8; 51,7–1327,0)	(n = 9) 194,3 ± 241,0 (88,0; 24,5–775,7)	0,21

*wartości wyrażone są jako średnia ± SD (mediana; zakres)

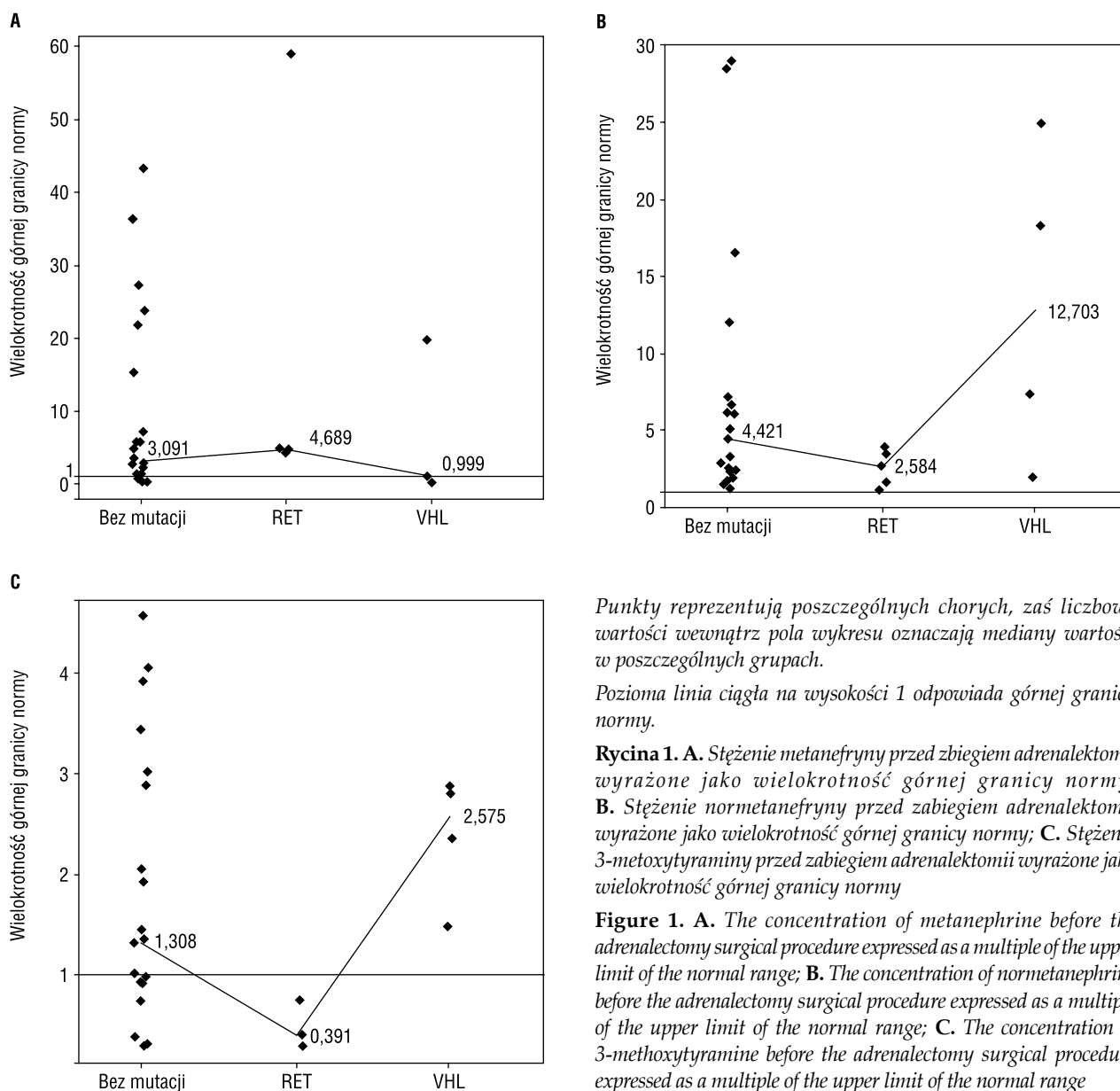
Nie wykazano istotnie statystycznie różnic w stężeniu metanefryny, normetanefryny, 3-metoksytyraminy w 24-godzinnej zbiórce moczu przed zabiegiem adrenalectomii pomiędzy chorymi z PCC i mutacją w protoonkogenie RET, a chorymi z mutacją w genie *VHL* (tab. IV).

Po zabiegu adrenalectomii uzyskano stężenie metanefryny i normetanefryny w zakresie wartości referencyjnych u 83,9% chorych z postacią sporadyczną i u 93,3% chorych z postacią dziedziczną guza chromochłonnego.

Dyskusja

W badaniu autorów artykułu porównano dwie grupy chorych z sporadyczną i dziedziczną postacią guza chromochłonnego. W zgodzie z poprzednimi badaniami [5, 7, 24] wykazano, że młody wiek wystąpienia PCC predysponuje do wystąpienia mutacji germinalnych w tak zwanych „genach podatności”. W niniejszym badaniu grupa chorych z postacią dziedziczną guza chromochłonnego była średnio o 19,3 lat młodsza od grupy chorych z postacią sporadyczną guza chromochłonnego. W badaniach wyżej cytowanych ta różnica wynosiła przeciętnie 12–19 lat. W innym badaniu van Duinen i wsp. [27] wykazano znacznie mniejszą różnicę wieku (6 lat) pomiędzy chorymi z guzem chromochłonnym

sporadycznym i chorymi z PCC i mutacją germinálną stwierdzoną po wykonaniu badań genetycznych u pacjentów z predyspozycją rodzinną. Była to zatem inna grupa chorych niż w badaniu autorów artykułu, gdzie w zasadzie u wszystkich chorych (95%) badania genetyczne wykonano po zabiegu adrenalectomii i pooperacyjnym rozpoznaniu guza chromochłonnego. Wiek prezentacji guza chromochłonnego jest zatem silnym predyktorem obecności mutacji germinalnej u pacjentów z klinicznie sporadycznym PCC, co wskazuje na konieczność wykonania badań genetycznych u wszystkich młodych pacjentów. Natomiast szeroko dyskusyjne jest wykonywanie badań genetycznych u starszych chorych, biorąc pod uwagę wyniki badania Pigny i wsp. [28], którzy stwierdzili obecność mutacji w linii zarodkowej u 3% pacjentów po 50. roku życia z pozornie sporadycznym rozpoznaniem PCC, w innym badaniu tę częstość określono poniżej 5% w V dekadzie życia [5]. W badaniu autorów pracy diagnoza PCC u chorych z mutacją w protoonkogenie RET była postawiona średnio 4,2 lata wcześniej niż u chorych z mutacją w genie *VHL*. Tu wyniki opisywanego badania różniły się od danych z badania Eisenhofer i wsp. [29], gdzie chorzy z zespołem MEN2 mieli postawione rozpoznawanie PCC średnio 9 lat później niż pacjenci z mutacją w genie *VHL*, w innym badaniu ta różnica wynosiła 7 lat [5]. Wśród badanych 44 chorych z po-



Punkty reprezentują poszczególnych chorych, zaś liczbowe wartości wewnątrz pola wykresu oznaczają mediany wartości w poszczególnych grupach.

Pozioma linia ciągła na wysokości 1 odpowiada górnej granicy normy.

Rycina 1. A. Stężenie metanepfryny przed zbiegiem adrenalectomii wyrażone jako wielokrotność górnej granicy normy; **B.** Stężenie normetanepfryny przed zabiegiem adrenalectomii wyrażone jako wielokrotność górnej granicy normy; **C.** Stężenie 3-metoksytyraminy przed zabiegiem adrenalectomii wyrażone jako wielokrotność górnej granicy normy

Figure 1. A. The concentration of metanephrine before the adrenalectomy surgical procedure expressed as a multiple of the upper limit of the normal range; **B.** The concentration of normetanephrine before the adrenalectomy surgical procedure expressed as a multiple of the upper limit of the normal range; **C.** The concentration of 3-methoxytyramine before the adrenalectomy surgical procedure expressed as a multiple of the upper limit of the normal range

Tabela III. Charakterystyka rozmiarów i położenia pheochromocytoma na podstawie o wyniku badania CT jamy brzusznej

Table III. The characteristic of size and location of pheochromocytoma based on the result of a CT scan of the abdominal cavity

Cecha*	Mutacja = nie (n = 35)	Mutacja = tak (n = 9)	p
Wielkość guza	(n = 30)	(n = 9)	0,60
do 5 cm	15 (50,0)	6 (66,7)	
5–10 cm	14 (46,7)	3 (33,3)	
ponad 10 cm	1 (3,3)	– (–)	
Strona wystąpienia guza	(n = 33)	(n = 9)	0,004
Lewa	11 (33,3)	3 (33,3)	
Prawa	21 (63,6)	2 (22,2)	
Lewa i prawa	1 (3,0)	4 (44,4)	
Strona wystąpienia guza	(n = 33)	(n = 9)	0,005
Lewa i prawa	1 (3,0)	4 (44,4)	
Tylko lewa lub tylko prawa	32 (97,0)	5 (55,6)	

*cechy jakościowe wyrażone są jako liczba (%)

zornie sporadyczną postacią guza chromochłonnego u 20,45% pacjentów (9/44) stwierdzono obecność mutacji w jednym z 7 badanych genów (*RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB/C/D*, *MAX*), co jest wynikiem porównywalnym z badaniami poprzednimi [7]. W badaniu Manenelli i wsp. [5] określono częstość wystąpienia mutacji na 24,5%, natomiast biorąc po uwagę tylko chorych z „prawdziwie sporadycznym” PCC (ujemny wywiad rodzinny, brak objawów klinicznych oraz jednostronny guz nadnerczy/paraganglioma), mutację wykryto u 40 z 345 pacjentów (11,6%).

W badaniu autorów artykułu częstość występowania objawów klinicznych to znaczy: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, ból głowy, nadmierne pocenie oraz błądliwość skóry, nie różniła się w sposób istotny statystycznie między badanymi grupami chorych. Również częstość występowania pacjentów bez żadnego objawu

Tabela IV. Częstość przekroczenia górnej granicy normy metanefryny, normetanefryny, 3-metoksytyraminy przed zabiegiem adrenalektomii u chorych z postacią sporadyczną i dziedziczną PCC**Table IV.** The frequency of exceeding the normal upper limit of metanephrine, normetanephrine, 3-methoxytyramine before the adrenalectomy surgical procedure in patients with sporadic and hereditary forms of pheochromocytoma

	Brak	RET	VHL	P		
				Brak v. RET	Brak v. VHL	RET v. VHL
Metanefryna	16/22	4/4	1/3	0,54	0,23	0,14
Normetanefryna	21/21	5/5	4/4	1,00	1,00	1,00
3-Metoksytyramina	12/21	0/3	4/4	0,21	0,26	0,03

klinicznego związanego z nadmiernym wydzielaniem amin katecholowych była porównywalna (tab. I). Wyniki te różniły się od tych opisanych w innych badaniach [27, 30], gdzie objawy kliniczne występowały znacznie rzadziej w grupie chorych z postacią dziedziczną guza chromochłonnego. W badaniach wymienionych wyżej guz w grupie chorych z mutacją germinálną był zdiagnozowany na wcześniejszym etapie rozwoju. W badaniu van Duinen i wsp. [27] PCC w grupie sporadycznej był znacznie większy niż w grupie dziedzicznej ($p < 0,01$), natomiast w badaniu autorów artykułu nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w wielkości guza chromochłonnego pomiędzy tymi dwiema grupami chorych ($p = 0,60$).

Nie stwierdzono również znaczącej różnicy w stężeniu metoksykatecholamin w 24-godzinnej zbiorce moczu między grupą chorych z postacią sporadyczną i dziedziczną guza chromochłonnego. Zgodnie z badaniem Eisenhofer i wsp. [25, 26] występuje pozytywna relacja pomiędzy wielkością PCC a sekrecją katecholamin w moczu. W analizowanym badaniu wielkość PCC w grupie sporadycznej nie różniła się znacząco w porównaniu z grupą dziedziczną guza chromochłonnego, zatem i stężenia O-metoksylowych pochodnych katecholamin w grupie pierwszej nie są wyższe, jak należałoby oczekiwać. Porównano również profil biochemiczny PCC w grupie chorych z mutacją w genie *VHL* i protoonkogenie *RET*. Tu uzyskano porównywalne wyniki jak w innych badaniach [25, 26, 29, 31], udokumentowano bowiem, że średnie stężenie normetanefryny w 24-godzinnej zbiorce moczu w grupie chorych z mutacją w genie *VHL* było wyższe niż w grupie chorych z mutacją w protonkogenie *RET*, sytuacja była odwrotna przy określeniu stężenia metanefryny, różnice te jednak nie osiągnęły znamienności statystycznej.

W badaniu autorów artykułu znacząco częściej PCC występował obustronnie w grupie chorych z postacią dziedziczną (44,4% v. 3%, $p = 0,005$), co potwierdzają wyniki innych badań [5, 27–29], zatem jest to kolejny silny argument przemawiający za koniecznością wykonywania badań genetycznych u chorych z rozpozna-

niem obustronnego PCC, zwłaszcza gdy choroba jest zdiagnozowana w młodym wieku.

Innym ważnym czynnikiem decydującym o konieczności wykonania badań genetycznych jest wywiad rodzinny obciążony PCC, z potwierdzoną mutacją zarodkową w „genach podatności”. Tacy chorzy powinni mieć wykonane badania genetyczne, a w razie potwierdzenia mutacji okresowe badania biochemiczne zgodnie z zaleceniami [32]. W niniejszym badaniu tylko u dwóch chorych wykonano badania genetyczne w związku z obciążającym wywiadem rodzinnym. U obu tych pacjentów stwierdzono mutację zarodkową u jednego w protoonkogenie *RET*, u drugiego w genie *VHL*.

Ponieważ celem pracy było wykazanie różnic w klinicznym przebiegu guza chromochłonnego postaci dziedzicznej i sporadycznej, w podsumowaniu należy stwierdzić, że w grupie chorych z mutacją germinálną PCC był diagnozowany w młodszym wieku oraz częściej był to guz obustronny. Innych różnic nie wykazano, gdyż zarówno częstość występowania objawów klinicznych, jak i stężenia metoksykatecholamin są silnie powiązane z wielkością guza. W niniejszym badaniu ten ostatni parametr był porównywalny w obu grupach, co prawdopodobnie było związane z tym, że aż u 95,5% chorych badania genetyczne były wykonane dopiero po zabiegu adrenalektomii, po histopatologicznym rozpoznaniu PCC. Natomiast guz chromochłonny wykryty na podstawie badania skryningowego u chorych z predyspozycją rodzinną ma mniejsze rozmiary, zatem zarówno objawy kliniczne są mniej nasilone, jak i niższe jest stężenie nadmiaru wydzielanych przez guz katecholamin. Potwierdza to przydatność wykonywania badań genetycznych w ramach badań skryningowych w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo

- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU i wsp. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours. Lyon IARC Press. France 2004.
- Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW. *Pheochromocytoma*: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocrine Practice* 2000; 6: 249–252.
- Stenstrom G, Svardsudd K. *Pheochromocytoma* in Sweden 1958–1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Medica Scandinavica* 1986; 220: 225–232.

4. Ericsson D, Dudva YC, Ebersold MJ. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 5210–5216.
5. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F i wsp. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with *pheochromocytomas* and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 1541–1547.
6. Manger WM, Eisenhofer G. *Pheochromocytoma*: diagnosis management update. *Current Hypertension Reports* 2004; 6: 477–484.
7. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR i wsp. Germline mutations in nonsyndromic *pheochromocytoma*. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459–66.
8. Neumann HP, Erlic Z, Boedeker CC i wsp. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res* 2009; 69: 3650–3656.
9. Maher ER, Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2347–2354.
10. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ i wsp. *Pheochromocytoma*: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1196–1204.
11. Astuti D, Latif F, Dallol A I wsp. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial *pheochromocytoma* and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 49–54.
12. Niemann S, Mueller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 2000; 26: 268–270.
13. Baysal BE, Ferrel RE, Willett-Brozick JE i wsp. Mutations in SDHD, a mitochondria complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287: 848–851.
14. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M i wsp. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* 2009; 325: 1139–1142.
15. Burnichon N, Briere JJ, Libe R i wsp. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3011–3020.
16. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* 2009; 325: 1139–1142.
17. Kunst HP, Rutten MH, de Monnik JP i wsp. SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 247–254.
18. Bayley JP, Kunst HP, Cascon A i wsp. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 366–372.
19. Burnichon N, Lepoutre-Lussey C, Laffaire J i wsp. A novel TMEM127 mutation in a patient with familial bilateral *pheochromocytoma*. *European Journal of Endocrinology* 2011; 164: 141–145.
20. Neumann HP, Sullivan M, Winter A i wsp. Germline mutations of the TMEM127 gene in patients with paraganglioma of head and neck and extraadrenal abdominal sites. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1279–E1282.
21. Yao L, Schiavi F, Cascon A i wsp. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in *pheochromocytomas* and paragangliomas. *Journal of the American Medical Association* 2010; 304: 2611–2619.
22. Comino-Mendez I, Gracia-Aznarez FJ, Schiavi F i wsp. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary *pheochromocytoma*. *Nat Genet* 2011; 43: 663–667.
23. Burnichon N, Cascon A, Schiavi F i wsp. MAX Mutations Cause Hereditary and Sporadic *Pheochromocytoma* and Paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2828–2837.
24. Bateurs C, Vantghem MC, Leteurtre E i wsp. Hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. *Journal of Medical Genetics* 2003; 40: e75.
25. Eisenhofer G, Lenders JW, Goldstein DS i wsp. *Pheochromocytoma* catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem* 2005; 51: 735–744.
26. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT I wsp. *Pheochromocytomas* in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 1999–2008.
27. van Duinen N, Steenvoorden D, Bonsing B A i wsp. *Pheochromocytoma* detected by biochemical screening in predisposed subjects are associated with lower prevalence of clinical and biochemical manifestations and smaller tumors than *pheochromocytomas* detected by signs and symptoms. *Journal of Clinical Endocrinology* 2010; 163: 121–127.
28. Pigny P, Cardot-Bauters C, Do Cao C i wsp. Should genetic testing be performed in each patient with sporadic *pheochromocytoma* at presentation? *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 227–231.
29. Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW i wsp. Age at Diagnosis of *pheochromocytoma* differs according to catecholamine phenotype and Tumor Location. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96: 375–384.
30. Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM i wsp. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clinical Endocrinology* 1998; 48: 195–200.
31. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H i wsp. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of *pheochromocytoma*. *Clin Chem* 2011; 57: 411–420.
32. Fishbein L, Nathanson KL. *Pheochromocytoma* and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genet* 2012; 205: 1–11.