

# Sodobna obravnava bolnikov s feokromocitomom

## Current management of patients with pheochromocytoma

Mojca Jensterle Sever,<sup>1</sup> Marija Pfeifer,<sup>1</sup> Boris Sedmak,<sup>2</sup> Peter Popovič,<sup>3</sup> Špela Volčanšek,<sup>1</sup> Tomaž Kocjan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup> Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

### Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; tel. & faks 01/5222136; e-pošta: tomaz.kocjan@kclj.si

### Ključne besede:

dedno pogojeni feokromocitom, sporadični feokromocitom, incidentalom nadledvične žleze, endokrina hipertenzija, palpitacije

### Key words:

hereditary pheochromocytoma, sporadic pheochromocytoma, adrenal incidentaloma, endocrine hypertension, palpitations

### Izvleček

Feokromocitomi so nevroendokrini tumorji kromafinih celic sredice nadledvične žleze ali redkeje simpatičnih in parasimpatičnih ganglijev, ki izločajo kateholamine. Imajo širok spekter patoloških in kliničnih pojavov. Za feokromocitom tipičen in visoko specifičen, vendar ne preveč občutljiv trias simptomov pri bolnikih s stalno ali paroksizmalno hipertenzijo so glavobol, potenje in palpitacije. Zaradi boljše dostopnosti slikovnih preiskav vedno več feokromocitomov danes odkrivamo naključno kot incidentalome nadledvičnice, zato je zelo pomembno, da pri vseh incidentalomih opravimo presejalne teste za feokromocitom. Diagnozo feokromocitoma potrdimo biokemično z določanjem kateholaminov in njihovih presnovkov v 24-urnem vzorcu urina. Po biokemični potrditvi tumor lokaliziramo s CT (ali MRI) trebuha in scintigrafijo telesa z <sup>123</sup>I meta-jodo-benzil-gvanidinom. Radiološki izgled feokromocitoma je značilen, kar moramo glede na novejša priporočila včasih upoštevati pri obravnavi bolnikov brez tipičnih simptomov in z negativnimi biokemičnimi izvidi za feokromocitom. Zelo je napredovalo tudi razumevanje genetskega ozadja teh tumorjev, zato moramo izbranim bolnikom z ustreznim fenotipom ponuditi genetsko testiranje. Zdravljenje je kirurško, v zadnjih letih večinoma laparoskopsko. Za uspešno operacijo je ključna dobra predoperativna priprava bolnika z dolgodelujočimi zaviralci receptorjev alfa. Na feokromocitom je treba pogosto pomisliti, saj lahko bolnika na ta način večinoma učinkovito pozdravimo. Če feokromocitom ostane neprepoznan, je za bolnika lahko usoden. Pregled literature smo v članku dopolnili tudi z analizo pri nas obravnavanih bolnikov s feokromocitomom v letih 2006–2010. Izsledki analize so potrdili, da se naše izkušnje ujemajo s sodobnimi dognanji in priporočili.

### Abstract

Pheochromocytomas are neuroendocrine catecholamine secreting tumors that arise from chromaffin cells of the adrenal medulla or rarely from the sympathetic and parasympathetic ganglions. They have a wide spectrum of pathological and clinical manifestations. Headache, sweating and palpitations, combined with persistent or paroxysmal hypertension, are described as the most typical and highly specific, but far less sensitive symptoms. Due to better availability and accessibility of imaging procedures, an increasing proportion of pheochromocytomas are discovered incidentally upon abdominal imaging, stressing the importance of appropriate screening in all patients with adrenal incidentaloma. The diagnosis of pheochromocytoma is confirmed by measuring catecholamines and metanephrines in a 24-hour urine collection. Biochemical confirmation is followed by abdominal CT (or MR) imaging and <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine radioisotope scanning to locate the tumor. Imaging phenotype of pheochromocytoma is well defined and should sometimes guide the management in asymptomatic patients with normal biochemical tests. A significant progress has been made in understanding the genetic determinism of these tumors. Genetic testing should be offered to selected patients with appropriate phenotype. The only curative treatment is surgical. A laparoscopic approach after careful preoperative pharmacologic preparation with long-term alpha-adrenergic blockade is currently regarded as safe with very few complications. It is crucial to maintain a high index of suspicion for pheochromocytoma, as the tumor is highly curable when recognized and potentially lethal when missed. The literature review was complemented by retrospective analysis of pheochromocytoma patients treated at our institution from 2006 to 2010. Our results are comparable to results published in recent papers and in accordance with current guidelines.

**Citirajte kot/Cite as:**

Zdrav Vestn 2013;  
82: 419–30

Prispelo: 14. sept. 2012,  
Sprejeto: 7. apr. 2013

**Uvod**

Feokromocitomi so tumorji sredice nadledvične žleze, ki sintetizirajo, shranjujejo, presnavljajo in izločajo kateholamine (adrenalin in/ali noradrenalin ter njuna presnovka metanefrin in/ali normetanefrin, redkeje dopamin in njegov metabolit metoksitiramin). Sodijo med nevroendokrine tumorje kromafinih celic, kamor po klasifikaciji SZO iz leta 2004 uvrščamo še paragangliome, ki zrastejo iz celic simpatičnih ali parasimpatičnih ganglijev. Feokromocitomi so sicer bistveno pogostejši (85 %) kot paragangliomi (15 %). Simpatični paragangliomi se pojavijo v prsni ali trebušni votlini pa tudi v medenici. Običajno povzročajo enako klinično sliko kot feokromocitomi, saj prav tako sintetizirajo in izločajo kateholamine. Nasprotno pa parasimpatične paragangliome najdemo v področju glave in vratu. Večinoma ne izločajo kateholaminov, razen dopamina, zato tudi nimajo za feokromocitom značilnih simptomov in znakov.<sup>1</sup>

Feokromocitomi lahko povzročijo smrtno nevaren porast krvnega tlaka ali maligno motnjo srčnega ritma. Ker pravilna diagnoza omogoči učinkovito zdravljenje in večinoma popolno ozdravitev bolnika, je pomembno feokromocitom čimprej prepoznati. Ker so redki in imajo pestro klinično sliko, je v praksi pot do diagnoze običajno predolga.<sup>2</sup> Polovico feokromocitomov odkrijemo šele po smrti. Več uspeha si lahko obetamo, če bomo na feokromocitom pomislili pogostejše, pri obravnavi bolnikov pa upoštevali spoznanja, ki so predstavljena v nadaljevanju.

## Diagnostika in zdravljenje feokromocitomov

### Klinična slika

Značilna klinična slika feokromocitoma je posledica učinkov adrenalina in noradrenalina. Izločanje kateholaminov iz tumorja je lahko nenadno in povsem nepredvidljivo. Dobra polovica bolnikov ima zato napade zelo visokega krvnega tlaka ali hipertenzivne krize. Pri večini ostalih bolnikov (približno 30 %) je krvni tlak stalno povišan in

težko obvladljiv. Povsem normalen krvni tlak naj bi imelo samo okrog 15 % bolnikov.<sup>3</sup> Značilna sta tudi ortostatska hipotenzija in izmenjevanje epizod visokega in nizkega krvnega tlaka.<sup>2</sup> Glavobol se pojavlja pri 90 % bolnikov in je lahko podoben tenzijskemu. Čezmerno znojenje (pri 60 do 70 % bolnikov) je prisotno predvsem na trupu. Bledica (25 %) je bistveno pogostejša od rdečice (10 %). Tahiaritmije so prisotne pri dobri tretjini bolnikov in sestavljajo skupaj z glavobolom in znojenjem *tipični klinični trias*, ki mora pri bolniku s hipertenzijo takoj spodbuditi sum na feokromocitom. Hude epizode anksioznosti, nervoze in panike se pojavljajo pri tretjini bolnikov, še pogostejše pa bolniki hujšajo, imajo težave z vidom in utrujenostjo (40–50 %). Manj specifični pojavi so tresenje, povišana telesna temperatura, motena toleranca za glukozo ali sladkor na bolezen, zaprtje, holecistolitiza in srčno popuščanje.<sup>4</sup>

Tipični feokromocitomski napadi lahko trajajo od nekaj sekund do nekaj ur, pojavljajo pa se v različnih intervalih, včasih tudi le vsakih nekaj mesecev. Sprožijo jih lahko povečan abdominalni tlak, diagnostični postopki (endoskopije, kateterizacije), uvajanje anestezije, razna zdravila (metoklopramid, fenotiazini, triciklični antidepressivi), zaužitje alkohola ali določene hrane, ki vsebuje tiramin (npr. čokolada, sir) pa tudi poškodba ali porod, včasih celo le sprememba telesnega položaja. Klasično sliko feokromocitomskega napada si lahko zapomnimo po pravilu 5 P (angl. *pressure, pain, palpitations, perspiration, pallor*).<sup>2</sup>

### Incidenca, prevalenca in dedne oblike

Feokromocitom je redka bolezen z letno incidenco 1 do 8 primerov na milijon prebivalcev.<sup>4</sup> Incidenca je večja v določenih skupinah. Feokromocitom ima tako med 4–6,5 % bolnikov z incidentalomi nadledvičnic,<sup>5</sup> med 0,1 % in 0,6 % bolnikov s hipertenzijo, ki so pregledani v splošni ambulanti,<sup>4</sup> in kar 5 % bolnikov s hipertenzijo s sočasnim glavobolom, potenjem in palpitacijami.<sup>2</sup> Obdukcijski podatki kažejo na prevalenco okrog 0,05 % v splošni populaciji.<sup>6</sup>

Feokromocitom se pojavlja v glavnem sporadično (pod 80 %), lahko pa tudi v sklopu različnih, večinoma avtosomno dominantnih, redkih dednih sindromov (nad 20 %). Pri teh bolnikih se feokromocitomi pogosteje pojavijo v mladosti, obojestransko ali zunaj nadledvičnic kot sicer.<sup>7,8</sup> Število prepoznanih genov in njihovih mutacij, ki se vpletajo v patogenezo feokromocitoma, narašča, zato bo delež genetskih oblik verjetno kmalu blizu 30 %.<sup>9,10,11</sup>

Multipla endokrina neoplazija (MEN II) je po do sedaj znanih podatkih najpogostejši dedni vzrok feokromocitoma. Nastane zaradi mutacije protoonkogenega RET na 10. kromosomu. Praktično vse bolnike z MEN II pogosto že zelo zgodaj življenjsko ogroža medularni rak ščitnice. Feokromocitom zraste v polovici primerov, in sicer običajno kasneje. Pogosto je obojestranski, praviloma benigni in lahko dolgo časa prikrit, saj imajo ti bolniki značilne simptome le v dobri polovici primerov. Kljub temu ga moramo zdraviti prednostno, pred operacijo ščitnice. V sklopu sindroma von Hippel-Lindau (VHL) se feokromocitom pojavlja pri 10–15 % bolnikov. Za sindrom so značilni angiomi očesne mrežnice in hemangioblastomi centralnega živčnega sistema, redkeje pa imajo ti bolniki hipernefrom ali nevroendokrini tumor trebušne slinavke. Genetska analiza gena VHL je enostavna in zanesljiva. Feokromocitomi se pojavljajo tudi v sklopu sindromov družinskih paragangliomov 1 do 4 (PGL1, PGL2, PGL3, PGL4) zaradi mutacij v genih za posamezne podenote suksinatne dehidrogenaze (SDH A, B, C in D). Značilen je pojav paragangliomov v predelu glave in vratu, pa tudi v prsnem košu, trebuhu in sečnem mehurju. Hormonska aktivnost je odvisna od umestitve, saj kateholamine izloča le 5 % tumorjev v glavi in vratu ter kar dobra polovica v trebuhu.<sup>12</sup> Nekoliko večje tveganje za razvoj feokromocitoma pomeni tudi neurofibromatoza tip I (NF1), pri kateri se kot solitaren, običajno benigni tumor nadledvičnice pojavi pri 2 % bolnikov. Za NF1 so sicer bolj značilni številni neurofibromi, hamartomi šarenice in kožna znamenja barve bele kave ("café-au-lait"). Neredko se sočasno pojavljajo drugi maligni tumorji. Genetsko testiranje za prisotnost gena NF 1

je zaradi velikosti gena obsežno in težje izvedljivo.<sup>13</sup>

Feokromocitomi in paragangliomi se v sindromskih oblikah večinoma pojavljajo pri ljudeh, ki so mlajši od 40 let. Pred kratkim so poročali tudi o novo odkriti mutaciji gena za tumorski supresor TMEM127, ki se pojavlja pri solitarnih adrenalnih feokromocitomih, pri bolnikih starejših od 40 let in ni povezana z nobenim od doslej znanih sindromov.<sup>14</sup>

V različnih raziskavah so ugotovili, da je okrog 10 % vseh feokromocitomov malignih. Znak malignosti je prisotnost kromafinega tkiva zunaj običajnih lokacij, npr. v jetrih ali v kosteh.<sup>7</sup> Neugodni napovedni dejavniki za zasevanje so: velik tumor, lega zunaj nadledvičnice, visok mitotski indeks, jedrna atipija in žilna invazija. Slabo napoved izida pomenijo tudi visok ( $\geq 4$ ) patohistološki indeks po sistemu PASS (*angl.* Pheochromocytoma of Adrenal gland Scaled Score), prisotnost tumorske nekroze, Ki-67 indeks  $> 4$  % in odsotnost imunohistokemičnega barvanja na protein S100.<sup>15</sup> Posebno veliko tveganje za razvoj malignega paraganglioma (in tudi drugih malignomov, npr. ledvičnega karcinoma in gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (GIST)) imajo nosilci mutacije SDH B.<sup>2,12</sup>

V Tabeli 1 povzemamo fenotipske značilnosti mutacij desetih genov, ki so povezane s pojavnostjo feokromocitomov.<sup>12,14</sup>

## Diagnoza

Diagnozo lahko postavimo z ugotovitvijo povišanih kateholaminov (adrenalina, noradrenalina) v 24-urnem urinu in njihovih presnovkov (metanefrini, normetanefrini) v 24-urnem urinu ter plazmi. Pri bolnikih z majhno verjetnostjo feokromocitoma za presejanje uporabimo določitev kateholaminov in njihovih presnovkov v 24-urnem urinu, saj je to test z največjo specifičnostjo (91–98 %) in sočasno dovolj visoko občutljivostjo (96–98 %). Pri bolnikih z visokim kliničnim sumom na feokromocitom določimo še plazemske proste metanefrine in normetanefrine, saj s tem zagotovimo najvišjo možno občutljivost (96–100 %). Napovedna vrednost negativnega testa je zelo

visoka in negativni plazemski metanefrini zanesljivo izključijo feokromocitom. Izjema so tumorji, ki izločajo le dopamin ali pa so v zgodnji predklinični fazi. Slabša je specifičnost, ki se giblje med 85 in 89 % in pade celo na 77 % pri bolnikih, starejših od 60 let.<sup>16,17</sup>

Pomembno je, da kri za določitev plazemskih metanefrinov odvezamo v ležečem položaju in na tešče. Preiskovanci v času zbiranja urina oziroma 12h pred odvzemom krvi ne smejo kaditi, uživati prave kave, čaja in alkohola. Lažno pozitivne vrednosti lahko dobimo tudi zaradi jemanja tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov, fenoksibenzamina, simpatikomimetikov, teofilina, levodope in kokaina. Včasih motijo še nekateri alfa- in beta-blokatorji, tramadol

in paracetamol. Povišane kateholamine lahko izmerimo tudi ob akutnem koronarnem sindromu, možganski kapi, srčnem popuščanju v 3. ali 4. funkcijskem razredu (po klasifikaciji NYHA) in zaradi dolgotrajne stoji ali psihičnega stresa.<sup>18</sup> Obstajajo torej tudi feokromocitomi, ki izločajo le dopamin in jih z običajnimi testi ne zaznamo. V tem primeru svetujejo določitev plazemskega metoksitiramina, ki je presnovek dopamina.<sup>19</sup> V poštev pride tudi kromogranin A, ki se sicer zaradi nizke občutljivosti (85 %) in specifičnosti v primerjavi s kateholamini in njihovimi presnovki ni uveljavil. V izjemnih, nejasnih primerih lahko naredimo še supresijski test s klonidinom ali pa celo stimulacijski test z glukagonom.<sup>20</sup> Šele ko

**Tabela 1:** Fenotipske značilnosti mutacij desetih genov, ki so povezane s pojavnostjo feokromocitomov.

| Gen             | Klinični fenotip                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RET             | Multipla endokrina neoplazija tip 2; AD; predispozicija za medularni karcinom ščitnice in (benigni) FEO ter PHP (MEN2A)/razvojne nepravilnosti** (MEN2B). * >40 let.                                                                                                               |
| VHL             | Mb. von Hippel-Lindau; AD; predispozicija za FEO/syPGL, redko psyPGL, hemangioblastome mrežnice in malih možganov, svetlocelični karcinom ledvic, nesekretorne pNET, endolimfatične tumorje in visceralne ciste (ledvic, trebušne slinavke, obmodka), cistadenom obmodka. *28 let. |
| NF1             | Nevrofibromatoza tip 1; AD; predispozicija za FEO/syPGL, tumorje perifernih živcev (neurofibromi) in CŽS (gliom, astrocitom), GIST, KL. *41 let.                                                                                                                                   |
| SDHA            | AD; predispozicija za FEO/syPGL/psyPGL, sindrom Leigh***, neonatalno kardiomiopatijo.                                                                                                                                                                                              |
| SDHB            | AD; predispozicija za (pogosto maligni) FEO/syPGL/psyPGL in karcinom ledvic.                                                                                                                                                                                                       |
| SDHC            | AD; predispozicija za psyPGL, redkeje FEO/syPGL.                                                                                                                                                                                                                                   |
| SDHD            | AD + dedovanje po očetu; predispozicija za psyPGL/FEO/syPGL, *35 let.                                                                                                                                                                                                              |
| SDHAF2/<br>SDH5 | AD + dedovanje po očetu; predispozicija za psyPGL (multipli, benigni), *32,2 let.                                                                                                                                                                                                  |
| TMEM 127        | AD; predispozicija za FEO/syPGL/psyPGL, *41,5 let.                                                                                                                                                                                                                                 |
| MAX             | AD + dedovanje po očetu; predispozicija za FEO (obojestranski, maligni).                                                                                                                                                                                                           |

**Legenda:**

AD: avtosomno dominantno dedno, FEO: feokromocitom nadledvične žleze, syPGL: paragangliom simpatičnega ganglija, psyPGL: paragangliom parasimpatičnega ganglija, pNET: neuroendokrini tumor trebušne slinavke, MEN: multipla endokrina neoplazija, PHP: primarni hiperparatiroidizem, GIST: gastrointestinalni stromalni tumor, KL: kronična levkemija, CŽS: centralni živčni sistem, \* povprečna starost ob diagnozi (v primeru TMEM127 mediana), \*\*marfanoidni habitus, mukozni nevromi, \*\*\* avtosomno recesivno dedna juvenilna encefalopatija.

biokemično dokažemo, da gre res za feokromocitom, sledijo lokalizacijske preiskave.

Zaradi skoraj 95-odstotne verjetnosti, da je tumor v trebuhu ali medenici, najprej opravimo računalniško tomografijo (CT) trebuha s kontrastom. Feokromocitom ima na CT-posnetkih heterogeno strukturo in visoke atenuacijske vrednosti (Hounsfieldove enote > 10) in se razlikuje od adenomov skorje nadledvičnic po vsebnosti lipidov. Slednji imajo večinoma visoko vsebnost lipidov in nizke atenuacijske vrednosti (Hounsfieldove enote < 10). Pri kontrastnih sredstvih, ki so trenutno v rabi, je pri feokromocitomih strah pred hipertenzivno krizo odveč. Slikanje z magnetno resonanco (MRI) ima prednost pri otrocih, nosečnicah in bolnikih, ki so že imeli operacijski poseg v trebuhu. Zaradi možnosti, da ima bolnik hkrati več tumorjev ali metastatski feokromocitom, večinoma ne glede na izvid CT oziroma MRI sledi scintigrafija telesa z  $^{123}\text{I}$  meta-jodo-benzil-gvanidinom (MIBG). Občutljivost te preiskave je okrog 80 %, specifičnost pa blizu 100 %. Pri paragangliomih in metastatski bolezni je še bolj kot scintigrafija občutljiva pozitronska emisijska tomografija s  $^{18}\text{F}$  fluorodeoksiglukozo (FDG-PET).<sup>2,3,21</sup>

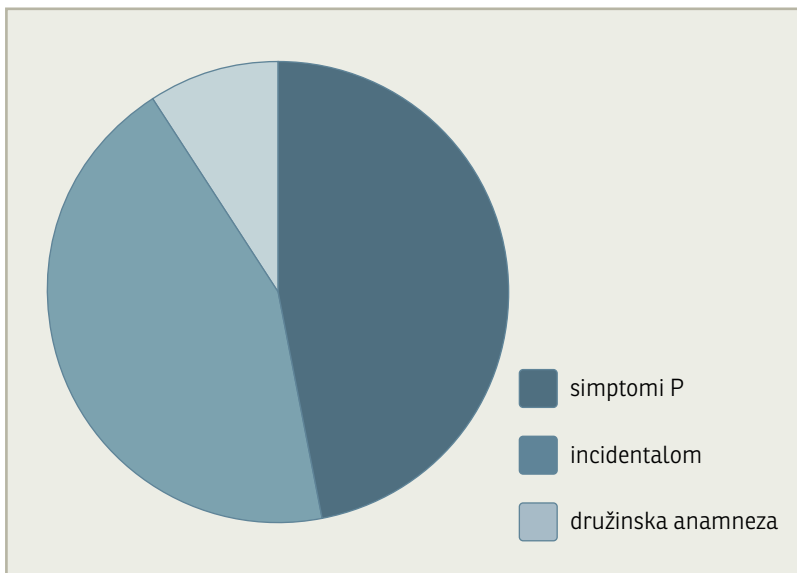
Glede na sorazmerno pogostost dednih oziroma genetskih oblik feokromocitoma je potrebno biti pozoren na morebitne pridružene simptome in znake družinskih sindromov, v sklopu katerih se feokromocitom lahko pojavlja. Genetsko testiranje priporočajo, če je bolnik mlajši od 46 let, ali če ima maligni feokromocitom ali tumor v obeh nadledvičnicah ali paragangliom, ali pozitivno družinsko anamnezo glede feokromocitoma ali kateri koli pridružen pojav, ki govori v prid genetskemu vzroku (npr. medularni karcinom ščitnice, primarni hiperparatiroidizem, znamenja café-au-lait, angiomi na mrežnici itd.).<sup>14</sup> Če so genetski testi pozitivni, genetsko testiranje razširimo še na bolnikove sorodnike v prvem kolenu, če pa gre za sporadičen tumor, pri njih opravimo določitev kateholaminov in presnovkov v 24-urnem urinu.<sup>2</sup>

## Diferencialna diagnoza

Bolnikom, pri katerih sumimo, da gre za feokromocitom, diagnozo le redko potrdimo. V eni od raziskav so feokromocitom našli npr. le pri enem od 300 preiskanih.<sup>22</sup> Na feokromocitom pogosto posumimo pri bolnikih z neprepoznanimi paničnimi napadi, pri katerih so številni simptomi posledica povečane aktivnosti simpatika. Labilna esencialna hipertenzija kaže za razliko od feokromocitoma izrazito povezavo višine krvnega tlaka s stresom in razburjenjem. Paroksizmalna arterijska hipertenzija se lahko pojavi še pri anksioznosti, hipertirozi, renovaskularni hipertenziji, migreni ali glavobolu v rojih, karcinoidu, akutni intermitentni porfiriji, spremembah v centralnem živčevju, epilepsiji, koronarni insuficienci, zaužitju kokaina, amfetaminov, klopazina in tiramina v kombinaciji z inhibitorji monoaminooksidaze.<sup>23,24</sup>

## Zdravljenje feokromocitoma

Zdravljenje je kirurško, vendar šele po temeljiti, 2- do 3-tedenski predoperacijski pripravi z zdravili, ki zavirajo delovanje kateholaminov. To je predvsem dolgodelujoči alfa-blokator fenoksibenzamin. Pričnemo z 10 mg 1- do 2-krat dnevno. Končni odmerek običajno ne presega 1 mg/kg telesne teže, ki ga dosežemo postopno. Če normaliziramo krvni tlak in odpravimo ortostatsko hipertenzijo, pomeni, da smo povzročili zadostno vazodilatacijo. Bolniku povečamo vnos soli in naročimo, naj pije mnogo tekočine, kar preverjamo s tehtanjem. Po doseženi blokadi alfa-adrenergičnih receptorjev in še zlasti, če ima bolnik tahikardijo, po potrebi dodamo še enega od blokatorjev beta, npr. metoprolol 2 x 25 mg z možnostjo povišanja odmerka. Če je blokator beta prvo zdravilo, ki ga dobi bolnik s feokromocitomom, pride do poslabšanja vazokonstrikcije in dodatnega porasta tlaka, zato je tak postopek seveda kontraindiciran. Pri pripravi si lahko pomagamo tudi z dolgodelujočimi kalcijevimi antagonisti, predvsem z nikardipinom v obliki s podaljšanim sproščanjem, sprva v odmerku 30 do 60 mg dnevno. V posebej odpornih primerih dodamo še metirozin, ki deluje kot zaviralec encima tirozinske hidroksilaze in s



**Slika 1:** Vodila do postavitve diagnoze feokromocitoma v naši skupini bolnikov.

*Legenda:*  
družinska anamneza: pozitivna za multiplo endokrino neoplazijo tip 2A, sindrom von Hippel Lindau ali neurofibromatozo tipa 1, simptomi P: angl. pressure, pain, palpitations, perspiration, pallor.

tem sinteze kateholaminov. Morebitno akutno hipertenzivno krizo, ki se lahko pojavi pred ali med operacijo, uspešno obvladamo z nitroprusidom v infuziji, medtem ko je hitro delujoči blokator receptorjev alfa-fentolamin, ki se je običajno uporabljal v ta namen, v Sloveniji slabše dostopen. Zdravljenje blažjih porastov krvnega tlaka se ne razlikuje od običajnega ukrepanja s peroralnimi hitro delujočimi antihipertenzivnimi zdravili. Morebitna pooperacijska hipotenzija terja obilno nadomeščanje tekočine, izjemoma tudi velike odmerke noradrenalina. Hipoglikemijo po odstranitvi feokromocitoma (do 15 %) preprečimo z infuzijo 10-odstotne glukoze, ki naj teče s hitrostjo 100 ml/uro.<sup>25</sup>

Maligni feokromocitom je potrebno odstraniti, prav tako tudi zasevke, kjer koli je to mogoče. Bolnike z agresivnimi tumorji zdravimo še s kombinirano kemoterapijo (ciklofosfamid, vinkristin, dakarbazin, doksorubicin). V zadnjem času se uporablja tudi sunitinib, multitirozinski kinazni inhibitor, ki zavira angiogenezo v značilno dobro vaskulariziranih feokromocitomih.<sup>26</sup> Simptome presežka kateholaminov blažimo z dolgotrajnim jemanjem blokatorjev alfa in beta. Zdravljenje z visokimi odmerki <sup>131</sup>I MIBG lahko za nekaj časa zaustavi napredovanje bolezni.<sup>27</sup>

## Napoved izida

Večini bolnikov se krvni tlak po operaciji normalizira v nekaj dneh, če le stanje

ni trajalo predolgo ali pa gre za pridruženo esencialno hipertenzijo.<sup>2,4,20</sup> Pri nekaterih bolnikih (15 %), zlasti tistih, ki so imeli feokromocitom v sklopu prirojenih sindromov ali paragangliom, se tumor lahko ponovi. V vsakem primeru je potrebno dolgoletno spremljanje. V glavnem priporočamo ponoviti biokemične preiskave enkrat letno.<sup>15,20</sup> Petletno preživetje bolnikov z malignim feokromocitomom je med 40 in 70 %.<sup>2</sup>

## Naše izkušnje

Namen naše retrospektivne raziskave je bil analizirati vse bolnike s feokromocitomom, ki smo jih obravnavali na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove UKC Ljubljana v letih od 2006 do 2010.

## Metode in preiskovanci

Pregledali smo zdravstveno dokumentacijo vseh bolnikov s histološko potrjenim feokromocitomom, ki so se v tem času zdravili pri nas. Osebna in družinska anamneza, značilni znaki in simptomi, klinični status, krvni tlak, srčna frekvenca, biokemične in slikovne preiskave so bile povzete iz medicinske dokumentacije ob postavitvi diagnoze. Za bolnike s hipertenzijo smo smatrali bolnike, ki so prejeli antihipertenzivna zdravila ali pa smo jim izmerili povišan sistolični (> 140 mm Hg) in/ali povišan diastolični (> 90 mm Hg) tlak. Genetska testiranja na mutacije RET protoonkogene, VHL in NF1 so bile opravljena na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. V letu 2010 smo genetsko testiranje razširili še na mutacije SDH s pomočjo centra v tujini. Operacijske zapisnike smo pridobili na KO za urologijo UKC Ljubljana.

## Statistična analiza

Za numerične spremenljivke so bili izračunani povprečne vrednosti ali mediane in standardni odkloni ali razponi. Uporabili smo statistični program SPSS for Windows (Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Rezultati

### a. Preiskovana populacija

V letih 2006 do konca 2010 smo skupno obravnavali 34 bolnikov, od tega 20 moških, z letno incidenco 2 do 5,5 primerov na milijon. Bolniki so bili povprečno stari 50,3 leta. Najmlajši bolnik je imel 18 let, najstarejša bolnica pa 85 let.

### b. Znaki in simptomi

Značilni trias »P« simptomov je imelo samo 15 % bolnikov. Dokumentirano arterijsko hipertenzijo je imelo le 52 % bolnikov. 17 bolnikov ni prejelo antihipertenzijskih zdravil, osem bolnikov je jemalo eno, po štirje dve oziroma tri, eden pa štiri antihipertenzivna zdravila. Najpogostejši simptom so bile palpitacije, ki so bile prisotne pri 50 % preiskovancev (17/34), sledila sta glavobol in potenje, ki sta bila prisotna pri 42 % (14/33, za enega bolnika ni bilo podatkov). Nekoliko redkeje so bolniki poročali o značilni bledici (15 % (5/33)). Zanimiva je pot do odkritja feokromocitoma, ki je prikazana na Sliki 1. Delež bolnikov z incidentalomi nadledvičnice je bil namreč skoraj enak deležu bolnikov, pri katerih smo na feokromocitom pomislili zaradi značilnih »P« simptomov in znakov.

### c. Hormonske preiskave

Rezultati hormonskih preiskav so prikazani v Tabeli 2. Pri 32 bolnikih je bil patološki vsaj eden od hormonskih izvidov, pri dveh bolnikih pa so bile v mejah normale prav vse hormonske preiskave, zato je bila diagnoza feokromocitoma postavljena histološko. Vanilmandljeva kislina (VMA) v urinu je bila povišana le pri osmih od 30 bolnikov, pri katerih je bila izmerjena.

### d. Genetsko testiranje

Pri petih bolnikih preučevane populacije (15 %) so bili potrjeni feokromocitomi v sklopu dednih bolezni, pri ostalih je šlo za sporadične oblike. Dva bolnika sta imela z genetskimi testi potrjen MEN IIa, eden VHL in dva NF1. Povprečna starost teh bolnikov je bila značilno nižja kot pri bolnikih s sporadično obliko (39,8 oziroma 52 let;  $p < 0.005$ ). Vsi sindromski feokromocitomi so bili umeščeni v nadledvičnici. Pri dveh

bolnikih je šlo za recidiv, pri eni bolnici pa za obojestranski adrenalni feokromocitom. Zaenkrat se nobeden od teh feokromocitomov ni izkazal za malignega. Štirje od petih bolnikov so imeli pozitivno družinsko anamnezo. Genetsko testiranje smo skupno opravili pri 12 od 34 bolnikov. Pozitiven izvid je bil prisoten kar pri 42 % testiranih. Pri treh bolnikih iz naše preučevane skupine bomo po veljavnih smernicah genetsko testiranje še morali opraviti.

### e. Slikovne preiskave

Scintigrafijo telesa z  $^{123}\text{I}$  MIBG smo opravili pri 27 bolnikih, pri 4 je bil izvid negativen, pri vseh ostalih pa pozitiven. FDG-PET CT vsega telesa smo naredili pri treh bolnikih, pri vseh je uspešno prikazal tumor. Pri 31 bolnikih smo opravili CT trebuha, pri treh MRI trebuha, pri enem bolniku pa oboje. Pri vseh bolnikih smo kombinirali CT ali MRI z MIBG ali PET CT. Povprečna velikost tumorja je bila 49,9 mm (SD 29,6 mm). Najmanjši feokromocitom je bil velik 16 mm, največji pa 190 mm. Vsi tumorji, razen enega, ki je bil umeščen v simpatičnem gangliju v trebuhu, so ležali v nadledvičnicah, nekoliko več v desni (56 %). Pri eni bolnici sta bila feokromocitoma obojestranska. Radiolog je na podlagi izgleda tumorja na CT postavil pravilno diagnozo v 26 primerih, napačno pa v petih primerih. Za ustrezen radiološki izvid smo smatrali tudi diferencialno-diagnostično omembo zasevkov ali adrenokortikalnega karcinoma, za neustreznega pa vse, ki so govorili v prid adenomu. Vsi MRI izvidi so se ujemali z diagnozo.

### f. Priprava na operacijo

Vse bolnike smo pripravljali s fenoksibenzaminom, in sicer povprečno 22,9 dni (SD 7,95 dni). Najkrajša priprava je trajala 9 dni, najdaljša pa 42 dni. Razlog za priprave, daljše od treh tednov, so bile omejene kadrovske in prostorske zmogljivosti Kliničnega oddelka za urologijo, UKC Ljubljana, ne pa karkoli drugega. Povprečni dnevni odmerek fenoksibenzamina je znašal 30 mg. Minimalni odmerek zdravila je bil 15 mg/dan, maksimalni pa 120 mg/dan. 53 % bolnikov je hkrati zaradi tahiaritmije prejelo še beta-blokator (večinoma metoprolol), 35 % pa zaradi boljšega nadziranja krvnega tlaka do-

datno kalcijev antagonist nikardipin v obliki s podaljšanim sproščanjem. En bolnik se je dodatno zdravil z zaviralcem sinteze kateholaminov metirozinom. V povprečju telesna teža do konca priprav ni značilno porastla. 20 bolnikov je imelo pred operacijo še vedno ortostatsko hipotenzijo, vendar so bili padci KT še v dovoljenih mejah. Ciljne vrednosti KT stoje (pod 130/90 mmHg) in sede (pod 120/80 mmHg) so bile dosežene pri vseh.

#### g. Operacija

Analizirali smo kirurške pristope pri vseh bolnikih: 17 bolnikov je bilo operiranih laparoskopsko (55 %), pri 14 je bila napravljena klasična laparatomija. Za dva bolnika iz dokumentacije kirurški pristop ni razviden, medtem ko ena bolnica, stara 85 let, ni bila operirana. Z leti je število laparoskopskih operacij postopno naraščalo: leta 2006 so ta pristop uporabili pri dveh bolnikih, leta 2007 pri petih, leta 2008 pri enem, leta 2009 pri treh in leta 2010 pri petih bolnikih. Najpomembnejši dejavnik, ki je določal vrsto kirurškega pristopa, je bila velikost tumorja. Laparoskopski pristop je pri nas metoda prve izbire za manjše tumorje (povprečna velikost pri laparoskopskih operacijah 41,4 mm proti 52,3 mm pri klasičnem pristopu;  $p < 0.005$ ). Največji laparoskopsko operirani tumor je meril 80 mm. Med operacijo in po njej ni umrl noben bolnik.

#### h. Spremembe krvnega tlaka po operaciji

Ocenili smo učinek odstranitve tumorja na krvni tlak. Pred operacijo je bilo med našimi bolniki 52 % bolnikov s hipertenzijo, po operaciji pa 40 %. Po operaciji smo opazovali pomembno znižanje povprečnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (143,8/85,4 mm Hg proti 129,7/77,5 mm Hg;  $p < 0.005$ ).

### Razpravljanje

Letna incidenca pri nas prepoznanih feokromocitomov je primerljiva s pričakovano incidenco glede na podatke iz literature (2 do 5,5 proti 1 do 8/milijon/leto). Nekaj feokromocitomov verjetno spregledamo, kar je v skladu s poročili o sorazmerno pogostem odkritju feokromocitomov pri obdukciji.<sup>28,29</sup>

Med razlogi za to je zagotovo tudi širok nabor simptomov in znakov bolezni, ki imajo sicer visoko specifičnost, a sorazmerno nizko občutljivost. Tudi naša raziskava je ugotovila, da je imelo npr. značilni trias »P« simptomov samo 15 % preiskovancev, kar je primerljivo z ugotovitvami drugih raziskav, pri katerih so trias opisali pri 15–24 % bolnikov s feokromocitomom.<sup>15,30,31</sup> Najpogostejši simptomi naših bolnikov so bili podobno kot simptomi drugih preiskovanih skupin palpitacije, glavobol in potenje.<sup>30,32,33</sup>

**Tabela 2:** Vrednosti kateholaminov in presnovkov v urinu (nmol/mmol kreatinina) ter metanefrinov v plazmi (ng/L) pri naših bolnikih.

| U-Adr     | Mediana | Povprečje | Minimalno | Maksimalno | Normalno |
|-----------|---------|-----------|-----------|------------|----------|
| U-adr     | 20,6    | 81,8      | 0,8       | 1448       | do 13,9  |
| U-noradr  | 78,8    | 393       | 8,1       | 3606       | do 66,1  |
| U-meta    | 449     | 911,4     | 63        | 4164       | do 200   |
| U-normeta | 958     | 3432      | 95        | 28577      | do 400   |
| U-VMA     | 5,3     | 19,1      | 1         | 343        | do 4,2   |
| P-meta    | 95      | 535       | 38        | 3940       | do 90    |
| P-normeta | 102     | 929,2     | 27,2      | 6680       | do 180   |

#### Legenda:

U-adr: adrenalin v 24h urinu, U-noradr: noradrenalin v 24h urinu, U-meta: metanefrini v 24h urinu, U-normeta: normetanefrini v 24h urinu, U-VMA: vanilmandljeva kislina v 24h urinu, P-meta: metanefrini v plazmi, P-normeta: normetanefrini v plazmi; Min: najmanjša vrednost, Max: najvišja vrednost.

Ker načelno velja, da naj bi imelo povsem normalen krvni tlak samo okrog 15 % bolnikov s feokromocitomom, je bilo morda presenetljivo, da smo ugotovili arterijsko hipertenzijo le pri dobri polovici naših bolnikov s feokromocitomom. Ob tem moramo opozoriti, da smo zaradi retrospektivne narave naše raziskave imeli na voljo slabše dokumentirane podatke o nenadnih porastih krvnega tlaka, ki bi jih sicer pričakovali pri 40–60 % bolnikov.<sup>4,30</sup> O podobno nizkem deležu stalne arterijske hipertenzije so poročali tudi v nemški multicentrični raziskavi, v kateri so obravnavali 201 bolnika s feokromocitomom.<sup>4</sup> Italijanski bolniki so imeli večinoma blago, ravno tako občasno arterijsko hipertenzijo v 60 % primerov.<sup>30</sup> Na tem mestu lahko torej poudarimo, da odsotnost arterijske hipertenzije in porastov krvnega tlaka ne izključuje feokromocitoma in s tem življenje ogrožujočega stanja.

Kljub temu se je po analizi vodilnih simptomov izkazalo, da je ob dobro dostopni slikovni diagnostiki, nizki občutljivosti značilnih simptomov »P« in možni odsotnosti katere koli oblike arterijske hipertenzije za postavitev diagnoze vendarle še vedno pomembna anamneza. Delež bolnikov, pri katerih je bila diagnoza feokromocitoma postavljena zaradi značilnih simptomov, je bil namreč največji. Velja pa si zapomniti, da je bil kljub temu skoraj enak delež bolnikov, pri katerih smo feokromocitom odkrili v sklopu rutinskega preverjanja morebitne hormonske aktivnosti incidentalomov nadledvičnic. Izsledki naše raziskave tako v celoti pritrjujejo uveljavljenim priporočilom za obravnavo incidentalomov nadledvičnic, ki zahtevajo izključitev feokromocitoma pri vseh bolnikih s takšnim incidentalomom.<sup>17</sup> Te ugotovitve se ujemajo tudi z rezultati drugih novejših raziskav, v katerih prav tako poročajo o 30- do 60-odstotnem deležu incidentalomov brez simptomov med vsemi feokromocitomi.<sup>4,34,35</sup> Velja omeniti, da nekatere druge, predvsem starejše raziskave poročajo le o 10- do 15-odstotnem deležu bolnikov brez simptomov.<sup>29,30</sup> Strokovnjaki predpostavljajo, da incidenca naključno odkritih nesindromskih feokromocitomov v zadnjih letih narašča in bo naraščala tudi v prihodnosti zaradi vse bolj dostopnih sli-

kovnih preiskav in doslednega hormonskega testiranja incidentalomov.<sup>4</sup> Odsotnost simptomov in znakov pri večjih feokromocitomih razlagajo tudi z inaktivacijo kateholaminov, ki se zgodi v samem tumorju s pomočjo encima katehol-O-metiltransferaze v biološko neaktivne metanefrine.<sup>36,37</sup> Znano je tudi, da so lahko feokromocitomi sprva biokemično nemi in še ne izločajo kateholaminov, vse dokler ne dosežejo neke kritične velikosti.<sup>2</sup> Pomembno je, da na takšne tumorje kljub temu posumimo na podlagi tipičnega radiološkega izgleda in bolnike ustrezno pripravimo na operacijo.

Podatki naše raziskave so potrdili, da so kateholamini in njihovi presnovki v urinu zelo občutljivo diagnostično orodje. Pri 94 % bolnikov je bil namreč pozitiven vsaj eden od preiskovanih hormonskih označevalcev. Adrenalin in metanefrin sta se pri naši populaciji izkazala za nekoliko bolj občutljiva kot noradrenalin in normetanefrin, verjetno zato, ker je bila večina feokromocitomov v nadledvičnicah. VMA je bila povišana le pri četrtini naših bolnikov. Poleg tega ni bila patološka niti pri enem bolniku z normalnimi preostalimi štirimi parametri v urinu, zato skladno s tujimi dognanji<sup>18,38</sup> menimo, da je določanje VMA v urinu nepotrebna preiskava in smo jo v rutinski diagnostiki feokromocitoma že opustili. Pri dveh bolnikih so bile normalne vse hormonske preiskave, tako kateholamini in njihovi presnovki v urinu kot tudi plazemski metanefrin in normetanefrin. Šlo je torej za t.i. biokemično nemo različico feokromocitoma, ki smo jo že omenili. Diagnoza feokromocitoma je bila v teh primerih postavljena histološko, radiološki izgled pa je diferencialnodiagnostično ustrezno nakazoval možni feokromocitom.

Poznavanje radiološkega izgleda feokromocitoma je zelo pomembno. CT in MRI sta občutljivi metodi za umestitev tumorja, smiselno pa jih je kombinirati z eno od morfološko-funkcijskih preiskav. Dodaten razlog za uporabo kombinacije različnih metod je dejstvo, da se 15 % odčitkov CT pri naših bolnikih z diagnozo ni ujemalo. Za zmanjšanje števila takšnih izvidov, ki imajo lahko pri bolniku s feokromocitomom usodne posledice, je po naših izkušnjah zelo pomembno

tesno sodelovanje internista z radiologom. V UKC Ljubljana smo na Kliničnem inštitutu za radiologijo uvedli skupne konzilije za nadledvičnice s predstavitvijo zahtevnejših kliničnih primerov. Skupaj si ogledamo manj značilne CT oziroma MRI slike, ki morajo biti vedno napravljene po ustreznih protokolih za nadledvičnice<sup>17</sup> in radiologe po potrebi seznanimo s histološkimi izvidi po operacijskih posegih. Na ta način smo v analiziranem obdobju naredili velik napredek, število z diagnozo neskladnih radioloških izvidov pa iz leta v leto upada.

V našem centru imamo malo izkušenj s paragangliomi in z malignimi feokromocitomi. Ekstraadrenalni tumor smo v letih 2005–2010 našli le pri enem bolniku, malignega feokromocitoma pa v tem obdobju nismo potrdili. Kmalu po koncu opazovanega obdobja smo obravnavali bolnico s hormonsko aktivnim, malignim retroperitonealnim paragangliomom z jetrnimi in skeletnimi zasevki. Za najbolj občutljivo morfološko-funkcijsko preiskavo se je izkazal FDG-PET CT, kar se ujema s podatki iz literature.<sup>21</sup> Na operacijo smo jo pripravili s fenoksibenzaminom, propranololom in metirozinom. Genetski testi niso potrdili mutacije na SDH B. Po operaciji bolnica pod nadzorom onkologov prejema sunitinib, za obvladovanje simptomov pa fenoksibenzamin 40 mg dnevno in nikardipin 60 mg dnevno. Med bolj agresivnimi diagnostičnimi in terapevtskimi postopki bolnici dodajamo metirozin. Predvidevamo še radiofrekvenčno ablacijo vretenčnih zasevkov v tuji ustanovi.

Opažamo precejšen napredek pri genetskem testiranju, tako na račun sodelovanja z Inštitutom za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani kot tudi zaradi nove možnosti pošiljanja vzorcev v Freiburg, Nemčija. Na ta način smo pridobili možnost določanja vseh doslej znanih mutacij, tudi najnovejše TMEM127. Izkazalo se je, da ima kar slaba polovica naših bolnikov, pri katerih je bilo po uveljavljenih mednarodnih merilih na mestu genetsko testiranje,<sup>2,39</sup> pozitiven izvid za iskano mutacijo. Priprava in oboperacijski potek se pri teh bolnikih nista razlikovala od sporadičnih feokromocitomov.

Veseli nas, da v obravnavanem obdobju pri naših bolnikih s feokromocitomom ni bilo resnejših ob- in pooperacijskih zapletov, kar govori za ustrezno predoperacijsko pripravo na našem oddelku, predvsem pa za dobro delo anesteziologov in urologov. Zabeleženi so bili le posamezni primeri obvladljivih porastov krvnega tlaka med operacijo in hipotenzije neposredno po njej. Možnost pooperacijske hipoglikemije smo preprečili z načrtovanim dodajanjem infuzije glukoze. Malignih motenj srčnega ritma ni bilo. Tudi poškodb ali raztrganj vranice zaradi nenadnih sprememb njene prostornine med nekontroliranimi spremembami krvnega tlaka, o katerih je v sorazmerno visokem deležu pred leti poročala francoska skupina in ki so terjale splenektomijo, ni bilo.<sup>31</sup>

Predvidevamo, da bomo predoperacijsko pripravo v prihodnje še izboljšali z dosledno rabo nekoliko višjih odmerkov fenoksibenzamina (do 1 mg/kg telesne teže), povečanjem deleža bolnikov, ki bodo hkrati zdravljeni s fenoksibenzaminom in kalcijevimi antagonisti, ter s skrajšanjem časa priprave na največ 14 do 21 dni. Smiselna je tudi rutinska uporaba metirozina pri hormonsko zelo aktivnih feokromocitomih.

Za naše bolnike je zelo pomembno, da od leta 2008 narašča odstotek laparoskopskih operacij, ki v primerjavi s klasično adrenalektomijo zmanjšujejo oboperacijsko obolevnost in skrajšujejo čas rehabilitacije. V zadnjih letih v UKC Ljubljana tako laparoskopsko operiramo večino bolnikov s feokromocitomom. Najpomembnejši dejavnik, ki določa pristop, je velikost tumorja.

Po uspešni operaciji je glede na podatke iz podobnih raziskav arterijska hipertenzija pozdravljena pri 60 % bolnikov, pri 30 % pa lažje vodljiva.<sup>2,4,40</sup> Tudi v naši skupini smo po operaciji v povprečju opazovali značilno znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, pa tudi število predpisanih antihipertenzivnih zdravil se je pomembno zmanjšalo. Simptomi »P«, ki so se pojavljali povezano, so izginili praktično pri vseh bolnikih.

## Zaključek

Nekaj feokromocitomov torej verjetno spregledamo, čeprav jih pogosto iščemo. Ključ do boljšega uspeha je še vedno dobra anamneza. Trias simptomov »P« (palpitacije, glavobol, znojenje) pri bolniku s hipertenzijo je visoko specifičen, vendar slabo občutljiv. Pri normotenzivnih bolnikih feokromocitom ni izključen. Glede na visok delež asimptomatskih bolnikov v naši skupini moramo določiti kateholamine prav pri vseh bolnikih z incidentalomom nadledvičnih žlez. Slikovne preiskave so namreč lahko zavajajoče. Genetsko testiranje po uveljavljenih smernicah mora biti del rutinske obravnave bolnikov s feokromocitomom, saj na ta način izboljšamo tudi klinično obravnavo bolnikov in njihovih družinskih članov, ki so možni nosilci mutacij. Večino bolnikov v UKC Ljubljana smo v zadnjih letih operirali laparoskopsko, kar je v skladu s svetovnimi trendi. Vse bolnike po operaciji feokromocitoma zaradi možnosti ponovitve bolezni spremljamo enkrat letno. Zaenkrat imamo malo izkušenj s paragangliomi in malignimi feokromocitomi, kar gre zagotovo tudi na račun sorazmerno majhne populacije, ki jo pokrivamo. Boljše rezultate na tem področju si obetamo na podlagi sodelovanja z Onkološkim inštitutom in referenčnimi centri v tujini. Ker je feokromocitom redka bolezen, ki terja zelo specifično obravnavo pred, med in po operaciji, se zdi v naših razmerah smiselna centralizacija obravnave vseh slovenskih bolnikov s feokromocitomom v UKC Ljubljana, kar je možno le na osnovi tesnega sodelovanja z ostalimi bolnišnicami. Zelo koristna bo tudi vzpostavitev nacionalnega registra bolnikov, ki ga načrtujemo, saj bo omogočala občasne analize opravljenega dela, iz katerih se bomo učili in izboljševali svoje delo.

## Literatura

1. McNicol AM, Young WF, Kawashima A, Komminoth P, Tischler AS. Benign pheochromocytoma. In: De Lellis RA, Lloyd RA, Heitz PU, Eng C. Pathology and molecular genetics of endocrine tumours. WHO classification of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004. p. 151–5.
2. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 309–20.
3. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24: 539–53.
4. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 355–61.
5. Hernandez FC, Sánchez M, Alvarez A, Díaz J, Pascual R, Pérez M, et al. A five-year report on experience in the detection of pheochromocytoma. *Clin Biochem* 2000; 33: 649–55.
6. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Pheochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med* 2000; 30: 648–52.
7. Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10 % tumor. *J Surg Oncol* 2005; 89: 193–201.
8. Dannenberg H, van Nederveen FH, Abbou M, et al. Clinical characteristics of pheochromocytoma patients with germline mutations in SDHD. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1894–1901.
9. Benn DE, Robinson BG. Genetic basis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 435–50.
10. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti S, Giacchè M, Mori L, Pignataro V, et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1541–7.
11. Burnichon N, Rohmer V, Amar L, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2817–27.
12. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: R253–76.
13. Bausch B, Koschker AC, Fassnacht M, Stoevesandt J, Hoffmann MM, Eng C, et al. Comprehensive mutation scanning of NF1 in apparently sporadic cases of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3478–81.
14. Jafri M, Maher ER. The genetics of pheochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 151–8.
15. De Wailly P, Oragano L, Radé F, Beaulieu A, Arnault V, Levillain P, et al. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 239–46.
16. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish

17. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356: 601–10.
18. Kudva YC, Sawka AM, Young WF. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4533–9.
19. Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, Csako G, Brouwers FM, Lai EW, et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2068–75.
20. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315–29.
21. Mann GN, Link JM, Pham P, Pickett CA, Byrd DR, Kinahan PE, et al. [(11)C]metahydroxyephedrine and [(18)f]fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve clinical decision making in suspected pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 187–97.
22. Fogarty J, Engel C, Russo J, Simon G, Katon W. Hypertension and pheochromocytoma testing: The association with anxiety disorders. *Arch Fam Med* 1994; 3: 55–60.
23. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma—don't be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med* 2011; 364: 2268–70.
24. Manger WM. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073: 1–20.
25. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069–79.
26. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, Evans A, Broom R, Freeman M, Knox JJ. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5–9.
27. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PP, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20(11): 648–58.
28. Bittar DA. Unsuspected phaeochromocytoma. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: 183–4.
29. Stenstrom G, Svarsdudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958–1981. An analysis of the National cancer registry data. *Acta Med Scand* 1986; 220: 225–32.
30. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 619–24.
31. Sever PS, Roberts JC, Snell ME. Pheochromocytoma. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9: 543–68.
32. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boubil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1480–6.
33. Cryer PE. Pheochromocytoma. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 203–20.
34. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 684–8.
35. Noshiro T, Shimizu K, Watanabe T, Akama H, Shibukawa S, Miura W, et al. Changes in clinical features and long-term prognosis in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens* 2000; 13: 35–43.
36. Crout JR, Sjoerdsma A. Turnover and metabolism of catecholamines in patients with pheochromocytoma. *J Clin Investig* 1964; 438: 94–102.
37. Feldman JM, Blalock JA, Zern RT, Wells SA Jr. The relationship between enzyme activity and the catecholamine content and secretion of pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 445–51.
38. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JM. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4602–8.
39. Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, et al. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6378–85.
40. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Initial work-up and long-term follow-up in patients with phaeochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 421–34.