

Prikaz primera / Case report

## TUMORJI KROMAFINIH CELIC

## CHROMAFFIN CELL TUMOURS

M. Knez Miklič<sup>1</sup>, S. Bertok<sup>2</sup>, M. Avbelj Stefanija<sup>2</sup>, N. Bratanič<sup>2</sup>*(1) Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija**(2) Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

### IZVLEČEK

Feokromocitomi in paragangliomi so redki tumorji kromafinih celic, ki jih najdemo v sredici nadledvične žleze ali v simpatičnih oziroma parasimpatičnih ganglijih. Zaradi prekomernega izločanja kateholaminov ali učinka mase so povezani z visokima obolevnostjo in smrtnostjo. Več kot tretjina je povezanih z znanimi mutacijami genov, ki jih iščemo na osnovi rezultatov biokemijskih preiskav, lege in histološkega pregleda tumorja. Zdravljenje je kirurško, nato pa je potrebno doživljenjsko spremljanje. V prispevku prikazujemo primer 12-letne deklice z obojestranskim feokromocitomom v sklopu von Hippel–Lindauovega sindroma (vHL).

**Ključne besede:** feokromocitom, paragangliom, kateholamini, hipertenzija, genetika, operacija.

### ABSTRACT

Pheochromocytomas and paragangliomas are rare tumours of the chromaffin cells, which are found in the adrenal medulla or the sympathetic or parasympathetic ganglia. Because of the excessive secretion of catecholamines or a mass effect, they are associated with high morbidity and mortality. More than one third are associated with known mutations in genes that are sought based on the results of biochemical tests, location and histological evaluation of the tumour. Treatment is surgical; lifelong surveillance is mandatory. We present a clinical case of a 12-year-old girl with bilateral pheochromocytoma as part of the von Hippel-Lindau (vHL) syndrome.

**Key words:** pheochromocytoma, paraganglioma, catecholamines, hypertension, genetics, surgery.

## UVOD

Pojavnost tumorjev kromafinih celic znaša 1/300.000 prebivalcev (1). Tumorje kromafinih celic razdelimo na tumorje kromafinih celic sredi-ce nadledvične žleze, ki jih imenujemo feokromocitomi, ter tumorje kromafinih celic v ganglijih, ki jih imenujemo paragangliomi (1–5). Glede na lego tumorja in hormonsko aktivnost jih lahko razvrstimo na simpatikoadrenalne in parasimpatične paragangliome (1), od česar je odvisna tudi klinična slika. Simpatikoadrenalne paragangliome najdemo kjer koli v poteku simpatičnih ganglijev v prsnem košu, trebuhu in medenici; podobno kot feokromocitomi večinoma izločajo prekomerne količine kateholaminov ali njihovih presnovkov. Hormonska hipersekrecija se lahko klinično pokaže kot hipertenzija, kap ali nenadna smrt, najbolj značilni pa so epizodični napadi zaradi nenadnega povišanja količine kateholaminov v krvi (2, 5). Parasimpatične paragangliome najdemo predvsem v glavi in vratu. Velika večina je nesekretornih in zato tudi klinično nemih (1, 2). Vsi tumorji lahko povzročajo tudi učinek mase, ki je najpogosteje povezan z bolečinami v trebuhu ali križu (2, 5, 6). Tumorji kromafinih celic se pogosto pojavljajo v sklopu dednih sindromov, zato je pri vseh otrocih v okviru diagnostične obravnave potrebna tudi genetska analiza po znanih algoritmihi (1, 2, 4).

## PRIKAZ PRIMERA

12-letno deklico smo obravnavali v urgentni ambulanti Pediatrične klinike zaradi bolečin v trebuhu. V družini je imela dekličina mama astmo, alergijo na pršico, epilepsijo, povišan krvni tlak in nefritski sindrom, oče pa sladkorno bolezen in hipertenzijo. Dedek po mamini strani je doživel odpoved ledvic, babica po mamini strani pa možgansko kap. Deklica je bila do obravnave pretežno zdrava, v zgodnjem otroštvu pa je imela alergijo na jajca, ki je minila. Pri starosti 9 let so ji odstranili tonzile. Od trenutnih težav sta bila prisotna skolioza in atopijski dermati-

tis. Rednega zdravljenja ni prejerala. Nekaj tednov pred pregledom je navajala vsakodnevne tiščoče bolečine v spodnjem delu trebuha z občasno slabostjo brez bruhanja. Blato in vodo je odvajala normalno, občasno je navajala nespecifične bolečine po celem telesu. Ob pregledu je bila prekomerno prehranjena, normotenzivna, po koži pa je imela izpuščaj, značilen za atopijski dermatitis. Trebuh je bil nad ravniyo prsnega koša, mehak in nekoliko občutljiv v spodnjem hipogastriju, perianalno smo ugotavljali fisuro. Laboratorijske preiskave so pokazale minimalno povišane vrednosti trombocitov in aspartat aminotransferaze (AST) ter proteinurijo (2+). Ultrazvočna preiskava (UZ) trebuha je pokazala razširjene črevesne vijuge in maščobno infiltrirana jetra. Deklica je bila obravnavana ambulantno zaradi zaprtja; po ustreznem zdravljenju so težave minile.

Čez štiri mesece je opravila UZ trebuha zaradi ponovnega pojava bolečin v desnem delu trebuha, ki so trajale tri dni. Izvid Odkrili so okroglo, jasno razmejeno tumorsko tvorbo v predelu desne nadledvične žleze velikosti 44 x 32 x 49 mm, zato so deklico napotili v hemato-onkološko ambulanto Pediatrične klinike.

Ob pregledu v hemato-onkološki ambulanti je poleg bolečin v trebuhu navajala tudi glavobol v trajanju 14 dni, periodično oblivanje potu in slabost brez bruhanja ter palpitacije, ki so se pojavljale večkrat in trajale največ 5 minut. Doma so ji dvakrat izmerili povišan krvni tlak 130–140 /80–90 milimetrov živega srebra (mmHg).

Ob sprejemu na Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo je bila hipertenzivna s krvnim tlakom 139/92 mmHg in prekomerno prehranjena. Ob blagi palpaciji trebuha je bila prisotna bolečina. Laboratorijski izvidi so pokazali mejno povišane vrednosti laktatne dehidrogenaze (LDH) in nekoliko povišane vrednosti jetrnih encimov. Zaradi suma na feokromocitom so odvzeli vzorce krvi in urina za določitev kateholaminov in njihovih metabolitov. V elektrokardiografskem (EKG) izvidu je bila nakaza-

na obremenitev levega prekata z blago tahikardijo 105/min. Ob ponovnem UZ trebuha so prepoznali adenome obeh nadledvičnih žlez. Računalniška tomografija (CT) trebuha po protokolu za nadledvične žleze je v nadledvičnih žlezah potrdila obojestranski hipervaskularni in delno nekrotični tumorski tvorbi velikosti 36 x 42 x 45 mm (desno) in 24 x 37 x 26 mm (levo), ki nista kazali CT-značilnosti adenomov.

Opravila je 48-urno kontinuirano merjenje krvnega tlaka, ki je potrdilo arterijsko hipertenzijo 2. stopnje, zato so uvedli antihipertenzivno zdravljenje s selektivnim zaviralcem kalcijevih kanalčkov. Pregledana je bila pri okulistu, ki je opazil le astigmatizem, sicer pa je bil očesni status v mejah normalnih vrednosti.

Deklica je bila premeščena na klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove (KOEDBP). Ob sprejemu je bila normotenzivna in tahikardna (130/min). Trebuh je bil nad ravnijo prsnega koša ter na področju levega in desnega zgornjega kvadranta na dotik zelo občutljiv. Izvidi biokemijskih preiskav so pokazali močno povišane vrednosti noradrenalina in normetanefrina v dveh vzorcih urina ter nekoliko tudi vanilinmandljeve kisline (VMA) ter dopamina, vrednost homovanilinske kisline (HVA) pa je bila mejno povišana. V plazmi sta bila povišana kromogranin A in normetanefrin. Molekularnogenetski izvid je pokazal heterozigotno spremembo v eksonu 1 gena *vHL* in s tem potrdil sindrom *vHL*. Molekularnogenetska analiza opisane spremembe ni pokazala pri nobenem od staršev.

Pri deklici smo v sklopu diagnosticiranja opravili UZ ščitnice in ugotavljali rahlo hipoehogeno lisasto strukturo ščitnice, ščitnični hormoni in protitelesa pa so bili negativni. UZ srca je pokazal koncentrično hipertrofijo levega prekata z diastolno disfunkcijo. Scintigrafija sredice nadledvičnih žlez z <sup>123</sup>I-metajodobenzilguanidinom (MIBG) je pokazala blago kopičenje radiofarmaka v povečanih nadledvičnih žlezah, kar smo ocenili kot še fiziološko, ter

povsem odsotno kopičenje v zgornjem delu desne nadledvične žleze. Spremembe niso imele scintigrafskih značilnosti feokromocitoma. Za ureditev hipertenzije je potrebovala dvotirno antihipertenzivno zdravljenje.

Deklico smo predstavili onkologu. Ob kontrolnem UZ trebuha nismo ugotavljali pomembne dinamike. Dva meseca po odkritju tumorskih tvorbi v nadledvičnih žlezah smo po intenzivni predoperativni pripravi opravili totalno obojestransko laparoskopsko adrenalektomijo. Operacija je potekala brez zapletov, deklica pa je bila po operativnem posegu premeščena na KOEDBP. Zaradi odstranitve obeh nadledvičnih žlez in posledičnega pomanjkanja hormonov smo sprva nadomeščali glukokortikoide parenteralno, od drugega pooperativnega dne dalje pa peroralno, hkrati z mineralokortikoidi. Izvidi so pokazali anemijo in povišane vrednosti jetrnih encimov. Plazemski kateholamini in njihovi metaboliti (metanefrin, normetanefrin, adrenalin, noradrenalin in kromogranin A), odvzeti tretji pooperativni dan, so bili v mejah normalnih vrednosti. Antihipertenzivno zdravljenje smo ob stabilnem krvnem tlaku postopno zniževali. Med hospitalizacijo smo prejeli tudi histološki izvid tumorja, ki je pokazal feokromocitom obojestransko z nizko stopnjo malignosti. V domačo oskrbo je bila deklica odpuščena sedmi pooperativni dan.

V endokrinološki ambulantni Pediatrične klinike jo spremljamo na 2–3 mesece. Tudi po ukinitvi antihipertenzivnega zdravljenja osem mesecev po kirurškem posegu ugotavljamo dobro urejen krvni tlak, hkrati pa vztrajno naraščanje telesne teže kljub navodilom glede njenega zmanjšanja (Tabela 1).

## RAZPRAVLJANJE

Feokromocitom je redek in navadno benigni tumor kromafinih celic sredice nadledvične žleze, ki izloča kateholamine. Paragangliom je tumor kromafinih celic, ki se nahajajo v simpatičnih ali parasimpatič-

*Tabela 1. Pregled kliničnih simptomov in znakov ter laboratorijskih vrednosti pred operativnim posegom in po njem.*  
*Table 1. Review of clinical symptoms and signs and laboratory values before and after surgery.*

|                                                               | Pred operativnim posegom                                                                                                                                                                     | Po operativnem posegu                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klinični simptomi in znaki</b>                             |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                    |
| bolečine v trebuhu                                            | +                                                                                                                                                                                            | –                                                                                                                                                                                                                                  |
| potenje                                                       | + (epizodično)                                                                                                                                                                               | –                                                                                                                                                                                                                                  |
| glavobol                                                      | + (epizodično)                                                                                                                                                                               | –                                                                                                                                                                                                                                  |
| slabost                                                       | + (epizodično)                                                                                                                                                                               | –                                                                                                                                                                                                                                  |
| občutek razbijanja srca                                       | + (epizodično)                                                                                                                                                                               | –                                                                                                                                                                                                                                  |
| povišan krvni tlak                                            | +                                                                                                                                                                                            | + (normalizacija krvnega tlaka 8 mesecev po operaciji)                                                                                                                                                                             |
| <b>Laboratorijski izvidi</b>                                  |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                    |
| metanefrin v plazmi (do 90 ng/l)                              | 23                                                                                                                                                                                           | 13                                                                                                                                                                                                                                 |
| normetanefrin v plazmi (do 200 ng/l)                          | 1639                                                                                                                                                                                         | 31                                                                                                                                                                                                                                 |
| kromogranin A v serumu (19,4–98,1 µg/l)                       | 277,8                                                                                                                                                                                        | 39,2                                                                                                                                                                                                                               |
| metanefrin/kreatinin v urinu (do 200 nmol/mmol kreatinina)    | 46–48                                                                                                                                                                                        | <20                                                                                                                                                                                                                                |
| normetanefrin/kreatinin v urinu (do 400 nmol/mmol kreatinina) | 3926–5173                                                                                                                                                                                    | 120                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Zdravljenje</b>                                            |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                    |
| antihipertenzivno zdravljenje                                 | dvotirno zdravljenje:<br>blokator kalcijevih kanalčkov<br>amlodipin<br>+<br>blokator α-adrenergičnih receptorjev<br>doksazosin<br>ali<br>blokator β-adrenergičnih receptorjev<br>propranolol | dvotirno zdravljenje:<br>blokator kalcijevih kanalčkov<br>amlodipin<br>+<br>blokator β-adrenergičnih receptorjev<br>propranolol<br>zmanjševanje odmerkov zdravil že drugi pooperativni dan<br>8 mesecev po posegu brez zdravljenja |
| drugo                                                         | analgetiki zaradi bolečin v trebuhu                                                                                                                                                          | mineralokortikoidi in glukokortikoidi                                                                                                                                                                                              |

nih ganglijah (1–5). Feokromocitom se pojavi pri približno 2–8/1.000.000 ljudi z vrhom pojavnosti v tretjem do četrtem desetletju življenja (2). Povprečna starost ob pojavu tumorja v otroštvu je 11–12 let, pogostejši je pri dečkih (2:1). Predstavlja približno 80 % vseh tumorjev kromafinih celic (3, 7). Paragangliomi so precej redkejši tumorji s pojavnostjo 0,5/1.000.000 ljudi letno (1).

Klinična slika tumorjev kromafinih celic je odvisna od načina izločanja tumorja ter snovi, ki jo (oz. jih) izloča (8), kar je pomembno zlasti zaradi usmerjanja slikovnega in genetskega diagnosticiranja ter zdravljenja in nadaljnega spremljanja.

V prispevku smo predstavili klinični primer 12-letne deklice, pri kateri smo diagnosticirali oboje-

stranski feokromocitom v sklopu familiarnega sindroma. Pri deklici so se težave pojavile predvsem zaradi učinka mase, kar je pri otrocih pogosto, saj se bolečine v trebuhu ali križu pojavljajo pri približno 30 % bolnikov (5, 6). Navajala je tudi epizode glavobola, potenja, palpitacij in slabosti, ki so se pojavljale tudi večkrat dnevno. Klasično triado epizodičnih simptomov pri feokromocitomu sestavljajo glavobol, potenje in tahikardija. Med epizodo se navadno poveša tudi krvni tlak, in sicer z 90,9-odstotno občutljivostjo in s 93,8-odstotno specifičnostjo (9). Pogost simptom je tudi bledica, redko pa se pojavljajo še oblivanje ali psihiatrične motnje (npr. anksioznost, živčnost, panični napadi) (5, 10) ter slabost, bruhanje, poliurija, hujšanje in motnje vida. Napadi se največkrat pojavijo spontano, lahko pa jih izzovejo telesna dejavnost, različna zdravila in preiskave. Trajajo od nekaj sekund do nekaj ur in se pojavljajo v različnih intervalih (3). V našem primeru so trajali največ 5 minut, pojavljali pa so se večkrat dnevno. Trajno povišan krvni tlak je prisoten pri 60–90 % bolnikov s feokromocitomom (3). Pri deklici smo dokazali arterijsko hipertenzijo, zato je potrebovala dvojno antihipertenzivno zdravljenje. Tumor kromafinih celic s hipersekrecijo kateholaminov odkrijemo pri samo 0,1–2 % otrok s povišanim krvnim tlakom (1, 3, 10), zato moramo ob odsotnosti značilnih simptomov in znakov omenjene bolezni najprej izključiti druge, bolj pogoste vzroke povišanega krvnega tlaka.

Ob sumu na feokromocitom moramo opraviti biokemijsko testiranje (3, 11). Povišane vrednosti plazemskih prostih metanefrinov so test z največjo občutljivostjo, ki znaša 97–100 % (2, 3, 10, 12), zato so tudi test prve izbire. Merjenje kateholaminov v 24-urnem urinu ima občutljivost, ki je primerljiva z določanjem plazemskih metanefrinov, vendar se moramo vedno prepričati, da je vzorec popoln (5, 11). Občutljivost povišane vrednosti kateholaminov v enkratnem vzorcu urina v treh urah po hipertenzivni krizi je 87,1 % (7). Pomembno je, da ob tolmačenju izvidov uporabimo referenčne vrednosti, ki so prilagojene spolu in starosti (3, 11). Določanje

vrednosti VMA v 24-urnem zbirku urina je manj zanesljiva metoda testiranja, saj je njena občutljivost samo 63–65 % (11, 12). Vrednosti kromogranina A se povečajo ob metastatski bolezni (2).

Pozitivnim biokemijskim preiskavam vedno sledi slikovno diagnosticiranje (3, 5). Preiskava izbire je magnetnoresonančno slikanje (MRI) trebuha in medenice, za računalniško tomografijo (CT) pa se zaradi izpostavitve rentgenskemu sevanju odločamo redkeje (3, 5, 7). Pri deklici smo v urinu ugotovili močno povišane vrednosti noradrenalina in normetanefrina ter nekoliko povišani vrednosti VMA in dopamina ter mejno vrednost HVA, v plazmi pa povišane vrednosti kromogranina A in normetanefrina.

Tumorji, ki se pojavljajo v sklopu različnih genetskih sindromov, imajo različen biokemijski profil ter morfološke in klinične značilnosti, na osnovi katerih lahko genetsko testiranje opravimo ciljano po algoritmu (Tabela 2) (1–4, 8). V preteklosti so bili tumorji kromafinih celic kot familiarni opisani le v 10 %, z napredkom molekularne genetike pa danes vemo, da se ti tumorji pojavljajo v sklopu dednih sindromov v kar 59 % (1–5, 7, 9, 12, 13). Do sedaj poznamo vsaj deset genov, katerih mutacije lahko povzročijo nastanek feokromocitomov in/ali paragangliomov (1, 2, 5). Za vse familiarne sindrome je značilno, da se tumorji pojavljajo pri nižji starosti, več je večžariščnih tumorjev, verjetnost maligne preobrazbe tumorjev pa je v primerjavi s sporadično nastalimi tumorji manjša (14). Najpogostejše se pojavljajo v sklopu treh avtosomno dominantnih sindromov: multiple endokrine neoplazije 2 (MEN2), sindroma vHL in neurofibromatoze tipa 1 (NF1). Vzrok tumorjev so lahko tudi mutacije v naslednjih genih: suksinatnodehidrogenazni (SDH) genski kompleks, *SDHA*, *SDHAF2*, *TMEM127* in *MAX* (1, 2, 4, 5). Preučujejo še tri dodatne gene (*KIF1B*, *EGLN1* in *HIF2A*), njihovega kliničnega pomena pa za zdaj še ne poznamo (1). Pri deklici smo zato opravili genetsko preiskavo, ki je pokazala heterozigotno mutacijo v genu *VHL*. Sindrom vHL je avtosomno dominantna bolezen, ki jo povzroči

Tabela 2. Klinični algoritem za genetsko testiranje funkcionalnega feokromocitoma oziroma paraganglioma glede na klinične in biokemijske kazalnike (4).

Table 2. Clinical algorithm for sequential gene testing for functional pheochromocytoma/paraganglioma based on clinical and biochemical indicators (4).

| Pozitivna družinska anamneza                                                                             | Testiraj specifično mutacijo |                              |                             | Gen                                                                                                                                                                      |                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Klinični znaki bolezni                                                                                   | NF 1                         |                              |                             | <i>NF</i>                                                                                                                                                                |                               |
|                                                                                                          | MEN 2 tumorji                |                              |                             | <i>RET</i>                                                                                                                                                               |                               |
|                                                                                                          | VHL tumorji                  |                              |                             | <i>VHL</i>                                                                                                                                                               |                               |
| Starost <50 let, multipli, ekstraadrenalni, metastatski tumorji, več kot en povišan biološki označevalec | biokemijski kazalniki        | povišan metanefrin           | ni kliničnih znakov NF1     | 1. <i>RET</i><br>2. <i>VHL</i> , <i>THEM127</i> , <i>MAX</i>                                                                                                             |                               |
|                                                                                                          |                              | povišan normetanefrin        | adrenalni                   | 1. <i>VHL</i> 2. <i>SDHB</i>                                                                                                                                             |                               |
|                                                                                                          |                              |                              | ekstraadrenalni             | enožariščni<br>1. <i>SDHB</i> 2. <i>VHL</i> 3. <i>SDHD</i><br>večžariščni<br>1. <i>SDHD</i> 2. <i>SDHB</i><br>metastatski<br>1. <i>SDHB</i> 2. <i>SDHD</i> 3. <i>VHL</i> |                               |
|                                                                                                          |                              |                              | paragangliom glave in vratu | 1. <i>SDHD</i> 2. <i>SDHC</i> 3. <i>VHL</i> , <i>THEM127</i> , <i>RET</i>                                                                                                |                               |
|                                                                                                          |                              |                              | povišan metoksitiramin      | adrenalni                                                                                                                                                                | 1. <i>SDHB</i> 2. <i>SDHD</i> |
|                                                                                                          |                              | ekstraadrenalni              |                             | enožariščni<br>1. <i>SDHB</i> 2. <i>SDHD</i><br>večžariščni<br>1. <i>SDHD</i> 2. <i>SDHB</i><br>metastatski<br>1. <i>SDHB</i> 2. <i>SDHD</i>                             |                               |
|                                                                                                          |                              | paragangliom glave in vratu  |                             | 1. <i>SDHD</i> 2. <i>SDHC</i> 3. <i>SDHB</i>                                                                                                                             |                               |
|                                                                                                          |                              |                              |                             |                                                                                                                                                                          |                               |
|                                                                                                          |                              | Nobeno izmed navedenih meril | ne testiraj                 |                                                                                                                                                                          |                               |

mutacija v tumor supresorskem genu. Pojavnost je 1/36.000 rojstev. Za bolezen je značilna dovzetnost za razvoj številnih benignih in malignih tumorjev in cist. Pojavijo se lahko hemangioblastomi kjer koli v poteku centralnega živčnega sistema ali v mrežnici ter tumorji endolimfatične vreče. Visceralne značilnosti bolezni so ledvične ciste in ledvični karcinomi, pankreatične ciste in nevroendokrini tumorji

ter epididimalni cistadenomi in cistadenomi širokega ligamenta. Najpogostejši so hemangioblastomi centralnega živčnega sistema (60–80 %), ledvični karcinom pa je najpogostejši vzrok smrti (15, 16). Feokromocitom se pojavi pri 0–90 % bolnikov s sindromom vHL, povprečno pri 10–20 % (1, 2, 14, 15). Za feokromocitom, povezan s sindromom vHL, je značilno pretirano nastajanje noradrenali-

na in normetanefrina v tumorjih kromafinih celic zaradi nizke izraznosti encima, ki pretvarja nora-drenalin v adrenalin (2). Pri novoodkritih primerih moramo zaradi obremenilne družinske anamneze že v otroštvu pričeti s presejalnim programom za zgodnje odkrivanje tumorjev, pri naključno odkritih novih primerih v družini pa presejanje izvajamo od postavitve diagnoze dalje, kar predstavlja približno 20 % primerov novoodkritih bolezni. V presejalni program uvrščamo tudi redne preglede z merjenjem krvnega tlaka, slikovne preiskave trebuha in centralnega živčnega sistema ter določanje plazemskih metanefrinov po protokolu (16). Zaradi odkritja mutacije v genu *VHL* smo pri deklici opravili genetsko testiranje staršev, ki je pokazalo, da je bolezen pri deklici nastala na novo, zato izvajanje presejalnega programa pri starših ali sorojencih ni bilo potrebno.

Feokromocitom zdravimo kirurško (3, 9, 10). Ob uvedbi predoperativnega zdravljenja z blokatorji alfa in beta se je umrljivost zmanjšala s 24–69 % na 0–10 % (3, 6, 9, 12). Predoperativna priprava je nujna, saj manipulacije v zvezi s tumorjem ali druga stimulacija lahko povzročijo masivno izplavljanje kateholaminov v krvni obtok in s tem hipertenzivno krizo, miokardni infarkt, srčne aritmije ali možgansko kap (9). Zato 10–14 dni pred operativnim posegom z zdravili povzročimo alfa-adrenergično blokado, ki prepreči vazokonstrikcijo (5, 10). Zaradi povečanja žilnega volumna drugi do tretji dan blokade povečamo vnos soli. Navadno dva do tri dni pred operativnim posegom v zdravljenje dodamo še blokator beta, pogosto tudi alfa-metil-paratirozin, s katerim preprečimosintezo kateholaminov. Z operativnim posegom želimo tumor popolnoma odstraniti in ob tem – če je le mogoče – ohraniti vsaj del skorje nadledvične žleze, da preprečimo njeno trajno insuficienco (5). Deklica je bila operirana dva meseca po odkritju tumorjev. Po predoperativni pripravi je bila opravljena obojestranska popolna odstranitev nadledvičnih žlez, zato zaradi insuficience nadledvičnih žlez prejema nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi in mineralokortikoidi. Izkušnje kažejo, da po operativnem posegu simptomi izzve-

nijo v 83 % primerov (6), in tudi pri naši bolnici se težave niso več ponovile. Rezidualna hipertenzija je prisotna pri 27–38 % bolnikov (10); prisotna je bila tudi pri naši deklici, vendar je do osmega meseca po operaciji ob postopnem zmanjševanju antihipertenzivnega zdravljenja minila.

Histološki izvid je v našem primeru pokazal obojestranski feokromocitom z nizko stopnjo malignosti. Podatki glede malignosti tumorjev kromafinih celic se med raziskavami razlikujejo in se gibljejo med 2 % in 47 % (5–7). Glavni dejavniki tveganja za razvoj malignih tumorjev so velikost več kot 6 cm, paragangliomi in sporadični tumorji (6). Maligni tumorji so histološko in biokemijsko enaki benignim tumorjem, zato lahko malignost določimo samo z dokazom invazije tumorja v okolna tkiva in/ali s prisotnostjo zasevkov (1, 3, 5, 12). Najpogosteje se zasevki pojavijo v kosteh, pljučih, bezgavkah in jetrih (2). Pri malignem feokromocitomu je 5-letno oz. 10-letno preživetje 78 % oz. 31 % (6). Zasevki se lahko pojavijo tudi 20 let po odstranitvi tumorja (2, 5).

Bolezen se v šestih letih ponovi pri 6–28 % bolnikov, zato je potrebno dolgotrajno spremljanje (5, 7). Pri deklici so predvideni redni kontrolni pregledi v endokrinološki ambulanti na 3–6 mesecev.

## ZAKLJUČEK

V prispevku smo predstavili primer 12-letne deklice z obojestranskim feokromocitomom. Tumorji kromafinih celic so v pediatrični populaciji izjemno redki. Kljub temu je bistveno, da ob značilnih kliničnih simptomih in znakih pomislimo tudi nanje. Ob odkritju moramo vedno opraviti tudi genetsko testiranje, saj so pri otrocih tumorji pogosto posledica genskih mutacij. Tumorji, ki se pojavljajo v sklopu različnih genetskih sindromov, imajo tudi različne morfološke in klinične značilnosti, kar vpliva na nadaljnjo obravnavo in sledenje bolnika ter na naknadno presejanje sorodnikov.

## LITERATURA

1. Lefebvre M, Foulkes WD. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update. *Curr Oncol* 2014; 21 (1): e8-e17.
2. Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genet* 2012; 205 (1-2): 1-11.
3. Havekes B, Romijn A, Eisenhofer G, Adams K, Pacak K. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(5): 943-50.
4. Karasek D, Shah U, Frysak Z, Stratakis C, Pacak K *J Hum Hypertens*. 2013; 27(3): 141-7.
5. Young WF. Pheochromocytoma in children. 2013. Post TW (Ed), UpToDate. Retrieved on December 5 2014 from [http://www.uptodate.com/contents/pheochromocytoma-in-children?source=search\\_result&search=pheochromocytoma+in+children&selectedTitle=1~123](http://www.uptodate.com/contents/pheochromocytoma-in-children?source=search_result&search=pheochromocytoma+in+children&selectedTitle=1~123)
6. Pham TH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. *Pediatrics* 2006; 118: 1109-17.
7. Beltsevich DG, Kuznetsov NS, Kazaryan AM, Lysenko MA. Pheochromocytoma surgery: epidemiologic peculiarities in children. *World J Surg* 2004; 28: 592-6.
8. Eisenhofer G et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5):1999-2008.
9. Ganesh HK, Shrikrishna VA, George J, Bangdar TR, Menon PS, Shah NS. Pheochromocytoma in children and adolescents. *Indian J Pediatr* 2009; 76(11): 1151-3.
10. Pacak K. Recent advances in genetics, diagnosis, localisation, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134 (4): 315-29.
11. Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther M, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5):1955-60.
12. Bissada NK et al. Pheochromocytoma in children and adolescents: a clinical spectrum. *J Pediatr Surg* 2008; 43 (3): 540-3.
13. Armstrong R. et al. Pheochromocytoma in children. *Arch Dis Child* 2008; 93: 899-904.
14. Neuman HPH et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993; 329(21): 1531-8.
15. Lonser RR et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361(9374): 2059-67.
16. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA, Nichols KE. Screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr* 2001; 170(3): 285-94.

**Kontaktna oseba/Contact person:**

Maja Knez Miklič, dr. med.  
 Pediatrična klinika  
 Univerzitetni klinični center Ljubljana  
 Bohoričeva 20  
 SI-1000 Ljubljana  
 Slovenija  
 e-naslov: majaknez1@gmail.com

**Prispelo/Received: 15. 7. 2015**

**Sprejeto/Accepted: 8. 9. 2015**