

Feochromocytóm v gravidite: kazuistika a prehľad literatúry

Pheochromocytoma in pregnancy: case report and literature review

Kristína Tomová, Petra Barboríková, Richard Školka, Karol Dókuš

II. gynekologicko–pôrodnická klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

✉ MUDr. Kristína Tomová | ktomova@nspbb.sk | www. <https://www.fnspfd.sk>

Doručené do redakcie 1. 11. 2023

Prijaté po recenzii 10. 11. 2023

Abstrakt

Feochromocytóm je v gravidite raritné ochorenie s možným závažným dopadom na zdravie tehotnej ženy a jej plodu. Skorá identifikácia, liečba a správne načasovanie ukončenia tehotnosti sú kľúčovým faktorom pre úspešné zvládnutie takéhoto stavu u tehotnej pacientky. V práci je popisovaný prípad 20-ročnej tehotnej kvartigravidy so zaťaženou pôrodnickou anamnézou a už známym feochromocytómom, ktorá je sledovaná pre akcelerovanú hypertenziu, zle reagujúcu na betaadrenergnú antihypertenzívnu liečbu, kardiomyopatiu a ťažkú anémiu v 28. gestačnom týždni. Predošlé tehotenstvo a pôrod boli komplikované postpartálnou hemorágiou, ťažkou hypotóniou uteru s nutnosťou relaparotómie, evakuáciou hematometry a naložením kompresnej B-Lynch sutúry maternice.

Kľúčové slová: arteriálna hypertenzia – B-Lynch sutura – feochromocytóm – gravidita – paraganglióm

Abstract

Pheochromocytoma is a rare disease in pregnancy with a possible serious impact on the health of the pregnant woman and her fetus. Early identification, treatment and correct timing of termination of pregnancy is a key factor for the successful management of such a condition in a pregnant patient. The work describes the case of a 20-year-old pregnant woman with her fourth child with a complicated obstetric history and a known pheochromocytoma, who is being monitored for accelerated hypertension, poorly responsive to beta-adrenergic antihypertensive treatment, cardiomyopathy and severe anemia in the 28th week of gestation. The previous pregnancy and delivery were complicated by postpartum hemorrhage, severe hypotony of the uterus with the necessity of relaparotomy, evacuation of the hematoma, and placement of a compression B-Lynch uterine suture.

Keywords: arterial hypertension – B-Lynch suture – paraganglioma – pheochromocytoma -pregnancy

Úvod

Feochromocytóm a brušné paragangliómy sú zriedkavé nádory produkujúce katecholamíny s odhadom ročného výskytu 2–8 prípadov na milión obyvateľov. Najvyšší výskyt je v 4. a 5. dekáde života bez rozdielu medzi pohlaviami, a trpí nimi asi 0,2–0,4 % hypertonikov [1–2].

Medzi hlavné rizikové faktory patrí genetická predispozícia, vek v rozmedzí 30 až 50 rokov, etnicita (nádory sú menej časté u Afroameričanov) a Carneyho triáda (nededičný multitumorálny syndróm, ktorý postihuje mladé ženy). Podľa niektorých autorov v procese tumorigenézy feochromocytómu a paragangliómu môže úlohu zohrávať aj hypoxia súvisiaca s veľkou nadmorskou výškou [3].

Histologicky hodnotené v 80–95 % prípadov nádor pochádza z chromafinných buniek nadobličiek a zvyšok prípadov pripadá na brušné paragangliá [4].

Nadmerné uvoľňovanie katecholamínov vedie k vysokým hladinám cirkulujúceho norepinefrínu a epinefrínu v krvi. Zriedkavo býva zvýšená aj hladina dopamínu. Sekrécia hormónov býva spravidla kontinuálna, no občas sa deje v pulzoch. Asi 70 % pacientov máva záchvaty na týždennej báze, niektorí dokonca niekoľkokrát denne. Sú však prípady, kedy sa záchvat objaví sporadicky počas niekoľkých mesiacov [4].

Diagnostické ukazovatele feochromocytómu a diferenciálna diagnostika

Hlavným klinickým prejavom je artériová hypertenzia a asi 50 % pacientov trpí jej záchvatmi. Záchvaty sú sprevádzané bolesťami hlavy, potením a búšením srdca. Ide o tzv. klasickú triádu prejavov. Katecholamíny inhibujú peristaltiku čreva a jedným z príznakov feochromocytómu tak môže byť ťažká obštipácia, pseudoobštruk-

cia až ileózný stav. Mezenterická vazokonstrikcia v dôsledku hyperkatecholamínia môže viesť k ischemickej enterokolitíde a nekróze steny čreva (tab) [5].

Pri malígnom feochromocytóme sa môžu symptómy viazať na prítomnosť nádorovej infiltraácie a vzdialených metastáz. Metastázy vznikajú predovšetkým v kostiach, ale aj v pľúcach a pečeni.

V prípadoch paroxyzmálnej alebo paradoxnej artériovej hypertenzie aj pri antihypertenznej liečbe, najmä betablokátormi, treba vždy mať na pamäti možnú diagnózu feochromocytómu a vylúčiť ju.

Podobne, pri objavení sa hypertenzie počas liečby tricyklickými antidepresívami, ťažká symptomatická hypotenzia po alfablokátoroch alebo závažná retinopatia u zistenej artériovej hypertenzie má vzbudiť podozrenie na feochromocytóm.

V rámci **diferenciálnej diagnostiky** v úvahu prichádzajú iné formy sekundárnej hypertenzie, ako sú stenóza renálnej artérie, hyperkortizolizmus či hyperaldosteronizmus. Príznaky feochromocytómu môžu napodobňovať hypertyreózu, záchvaty paniky, hypoglykémie a abstinenčné príznaky pri alkoholizme.

U tehotných pacientok s hypertenziou a v šestonedelí sa feochromocytóm zvyčajne prejavuje paroxyzmálnym nástupom ťažkostí [6]. Nerozpoznaný a neliečený feochromocytóm a paraganglióm v tehotenstve môže mať katastrofálne následky, hoci je zriedkavý a vyskytuje sa iba v 0,007 % všetkých tehotenstiev [7]. Vylučované katecholamíny môžu byť príčinou cievnych mozgových príhod, život ohrozujúcej kardiomyopatie a smrti z kardiovaskulárnych príčin. Komplikácie často nastávajú práve v čase pôrodu, kedy kontrakcie matrice, pohyby plodu či navodenie anestézie môžu vyvolať akútne uvoľnenie katecholamínov do cirkulácie a akútne srdcové zlyhanie, infarkt myokardu a zástavu srdca. Pre plod predstavuje prudký nárast hladiny katecholamínov a nekontrolovaná hypertenzia tehotnej ženy riziko narušenia fetoplacentárnej cirkulácie, čo môže viesť k abrupcii placenty, hypoxii a intrauterinnej smrti plodu [8].

Diagnostika feochromocytómu je založená na skríningovom vyšetrení hladín plazmatických metanefrínov a presnejším je vyšetrenie katecholamínov v 24-hodinovej vzorke moču, pretože tehotenstvo nemá výraznejší vplyv na močové katecholamíny, hoci močové hladiny adrenalínu a noradrenalínu môžu byť fyziologicky mierne zvýšené aj pri normálnom pôrode a niekoľko dní po ňom [9–11].

Liečebné stratégie

V rámci liečebnej stratégie je u tehotných pacientok uprednostňovaná medikamentózna liečba pred chirurgickou a pacientky iniciálne liečené alfaadrenergými blokátorami majú výrazne lepšie konečné výsledky s menším podielom materských a fetálnych komplikácií [6].

Betablokátory by nemali byť nikdy podávané samostatne a vždy len až po začatí liečby alfablokátormi, pretože samotné môžu viesť k dramatickému náhlemu zvýšeniu tlaku krvi.

Liečba metyldopamínom nie je takisto odporúčaná, nakoľko takisto zhoršuje príznaky feochromocytómu.

Definitívnym riešením ochorenia nakoniec ostáva operatívna liečba [8].

Kazuistika

20-ročná pacientka kvartigravida, tercipara bola preložená zo spádovej nemocnice do perinatologického centra ako transport-in-utero v 28. gestačnom týždni pre zle kompenzovanú hypertenziu, bolesti podbrušia pod pravým rebrovým oblúkom pri už známom feochromocytóme tehotnej ženy. Pacientka navyše dostatočne nespôlpracovala a neužívala odporúčanú liečbu. V osobnej anamnéze bola pacientka po adrenalectómii vpravo. V pôrodníckej anamnéze mala už v predošlej gravidite podobný problém, bola liečená a sledovaná pre vysoký krvný tlak (TK), je predošlé tehotenstvo bolo ukončené cisárskym rezom s popôrodnou hemorágiou na podklade závažnej hypotónie uteru, vyžadujúcej si relaparotómiu, evakuáciu hematometru a naloženie kompresného B-Lynch-stehu na maternicu.

Tab | Symptómy a znaky feochromocytómu/paragangliómu. Upravené podľa [5]

SYMPTÓMY (subjektívne prejavy)	ZNAKY (objektívne prejavy)
bolesti hlavy (silné)	hypertenzia s veľkými exkurziami tlaku krvi (resp. zriedkavo paroxyzmálna hypotenzia).
nadmerné potenie (generalizované)	hypertenzia striedajúca sa s hypotenziou (prípadne hypertenzia chýba)
palpitácie s/bez tachykardie	hypertenzia vyvolaná fyzickou aktivitou, cvičením, zmenami polohy tela, po palpácii brucha a masáži chrbta
úzkosť, nervozita, strach zo smrti, panická reakcia	ortostatická hypotenzia s/bez tachykardie
tremor	paradoxná reakcia krvného tlaku na antihypertenzíva
bolesť na hrudníku a v epigastriu, lumbalgia, pelviálna, bolesť v slabínach	výrazná zmena tlaku krvi indukovaná anestéziou
nevoľnosť, zvracanie	potenie
slabosť, únava, vyčerpanie	tachykardia, alebo reflexná bradykardia, búšenie srdca, arytmia
strata telesnej hmotnosti (významná)	bledosť tváre a hornej časti tela (zriedkavo sčervenanie)
dýchavičnosť	úzkostný, vystrašený, utrpený výraz tváre
pocit tepla, intolerancia tepla	chudosť, podváha
	hypertenzná retinopatia

V tejto tehotnosti bol pri príjme TK 160/110 mm Hg a pacientka bola na kontinuálnej liečbe urapidilom i. v.

Obr. 1–3 | Lokalizácia feochromocytómov z CT-obrazu



Realizované odbery poukázali na elevované hepatálne enzýmy (AST 0,86 μ kat/l, ALT 0,70 μ kat/l, kyselina močová 374 μ mol/l, LD 6,2 μ kat/l, CRP 112,44 mg/l).

V rámci pátrania po príčinách anémie (Hb 69 g/l, Leu $14,4 \times 10^9/l$, Tro $623 \times 10^9/l$) bolo indikované akútne CT-vyšetrenie, ktorého vyhodnotenie viedlo k takému záveru: v pravom hornom laloku paramediastinálne okrosok zníženej vzdušnosti pľúcneho parenchýmu charakteru prevažne konsolidácie, okrajovo opacita/efekt zadržaného skla (Ground Glass Opacity – GGO), v diferenciálne diagnosticky (dif. dg.) zápalový infiltrát, alveolárna hemorágia, bez aktívneho leaku, dif. dg. feochromocytómy nadobličiek bilaterálne, kde sú 2 lézie vpravo a 2 lézie vľavo, veľkostne dominantne vpravo.

Indikované bolo podanie 2 jednotiek (U) erytrocytárneho koncentráту, ktoré ostalo bez reakcie. Pre pretrvávajúce elevované hodnoty TK 160/110 mm Hg napriek venóznemu antihypertenzívnej liečbe bola opakovane s internistom konzultovaná korekcia vysokého krvného tlaku. Po podaní labetalolu i.v. dochádza k prechodnej úprave a stabilizácii hodnôt TK, hoci má pacientka bolesti hlavy a zhoršené videnie. Bolo realizované echokardiografické vyšetrenie, ktoré odhalilo hranične dilatovanú ľavú komoru s hypertrofiou interventrikulárneho septa, s miernou hypokinézou a ľahko redukovanou ejekčnou frakciou a poruchou plnenia komôr. V rámci dif. dg. sa môže ísť o hypertonické zmeny alebo peripartálnu kardiomyopatiu v teréne hypertenzie.

Vzhľadom ku klinickému obrazu dekompenzovanej akcelerovanej arteriálnej hypertenzie po vyčerpaní terapeutických možností u nespokojnej pacientky bolo indikované ukončenie gravidity cisárskym rezom v 28. gestačnom týždni po predošlej kortikoidnej príprave u predčasného pôrodu s plánovanou profylaktickou kompresnou B-Lynch sutúrou maternice ako prevencii postpartálnej hemorágie.

Po pôrode je internistom opakovane korigovaná antihypertenzná liečba pre pretrvávajúce elevované hodnoty TK. Opätovne je indikovaná antihypertenzná liečba ako pred graviditou (doxazosin, metoprolol). Novorodenec s dobrým popôrodným výstupom (dievča, 1 170 g, 36 cm, Apgar skóre 9/10/9) bol po stabilizácii stavu na JIS neonatologickej kliniky preložený na ďalšie odsledovanie do spádovej nemocnice.

Diskusia

Klinické príznaky zotrvalej arteriovej hypertenzie, bolesti hlavy a proteinúria sú typickými príznakmi pre eklampsie. V prípade paroxyzmálnych záchvatov hypertenzie, paradoxnej ortostatickej hypotenzie, palpitácií a celkovej slabosti (v dôsledku hypovolémie a zhoršenej vazokonstrikcie s posturálnou zmenou) je potrebné v rámci dif. dg. vylučovať aj možnosť feochromocytómu/paragangliómu. Symptómy feochromocytómu varujú a kopírujú prudké uvoľňovanie katecholamínov do systémovej cirkulácie v trvaní minút až jednej hodiny. Príznaky môžu naberať na frekvencii a intenzite so stúpajúcim týždňom tehotenstva. Náhle uvoľňovanie hor-

mónov z tumoru môže mechanicky vyvolať tehotnosťou sa zväčšujúca maternica, pohyby plodu a kontrakcie maternice [12].

Podozrenie na ochorenie okrem klinického zhodnotenia potvrdia špecifické laboratórne vyšetrenia. Tie sú obzvlášť potrebné, ak existuje akákoľvek osobná alebo rodinná anamnéza naznačujúca možnosť syndrómu dedičného feochromocytómu, alebo ak sú prítomné symptómy atypické pre preeklampsiu. Diagnózu feochromocytómu potvrdí biochemické vyšetrenie hladín katecholamínov v 24-hodinovej vzorke moču, prípadne skríningové stanovenie metanefrínov v plazme. Referenčné hodnoty pre tehotné ženy nie sú presne stanovené, pričom je známe, že ich hladiny bývajú mierne zvýšené aj pri normálnom tehotenstve a samotnej preeklampsii [10,13].

Preferovanou zobrazovacou metódou v gravidite býva spravidla zobrazenie magnetickou rezonanciou (MRI) s použitím gadolínového kontrastu, ktoré významne nezvyšujú riziká pre plod [14]. V prezentovanej kazuistika bolo prikočené k CT-vyšetrovanu, aby bol vopred lokalizovaný prípadný zdroj aktívneho krvácania ťažko anemickej tehotnej ženy s už známym feochromocytómom.

Stanovenie správnej diagnózy a ďalší adekvátny manažment preukázateľne zlepšujú prognózu tehotných žien a plodov.

Hypertenznú krízu je možné efektívne zvládnuť, okrem základnej a prvolíniovej liečby alfaadrenergými blokátormi, pridaním antagonistov dopaminového D2-receptora, tricyklických antidepressív, inhibítorov monoaminoxidázy, opioidných analgetík či neuromuskulárnych blokátorov [15]. Labetalol, antagonist alfa- a betaadrenergických receptorov, ktorý sa bežne používa na liečbu preeklampsie, môže v prípade feochromocytómu predisponovať k hypertenznej kríze, a preto je kontraindikovaný. Prípadnému podávaniu blokátorov betaadrenergických receptorov musí predchádzať niekoľkodňová liečba blokátormi alfaadrenergických receptorov [16].

Pôrod by mal prebiehať v perinatologickom centre pod vedením skúseného tímu odborníkov (gynekológ-pôrodník, anesteziológ, neonatológ). Vzhľadom na riziká a zlé výsledky pri vaginálnom vedení pôrodov u žien s feochromocytómom (uvoľnenie nálože katecholamínov) je indikované tehotenstvo ukončovať plánovaným cisárskym rezom [12].

Záver

Feochromocytóm patrí medzi raritné komplikácie gravidity a pôrodu. Vzhľadom na známe riziká môže feochromocytóm viesť k závažným komplikáciám a ohro-

zeniu zdravia a života ženy a aj plodu. Jeho manažment si preto vždy vyžaduje multidisciplinárny prístup a odporúčané je tehotenstvo ukončovať operačne plánovaným cisárskym rezom.

Literatúra

- Roman S. Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(1): 8–12. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1097/00001622-200401000-00003>.
- Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: No longer the 10% tumor. *J Surg Oncol* 2005; 89(3): 193–201. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1002/jso.20177>.
- Sobocki BK, Perdyan A, Szot O et al. Management of Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Case-Based Review of Clinical Aspects and Perspectives. *J Clin Med* 2022; 11(9): 2591. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.3390/jcm11092591>.
- Kbroadbent, "HR06-6-2-04.fm," pp. 1–8, 2004.
- Coleman C, Odidi A, Paraltici M. Pheochromocytoma. *Appl Radiol* 2011; 40(10): 26–27.
- Gruber LM, Young WF, Bancos I. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Pregnancy: a New Era. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23(6): 60. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1007/s11886-021-01485-4>.
- Funovics M, Montet X, Reynolds F et al. Nanoparticles for the optical imaging of tumor E-selectin. *Neoplasia* 20025; 7(10): 904–911. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1593/neo.05352>.
- Lundholm MD, Marquard J, Rao PP. Paraganglioma in pregnancy, a mimic of preeclampsia: a case report. *J Med Case Rep* 2023; 17(1): 124. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1186/s13256-023-03871-8>.
- Zuspan FP. Urinary excretion of epinephrine and norepinephrine during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30(3): 357–360. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1210/jcem-30-3-357>.
- Lenders JWM, Langton K, Langenhuisen JF. Pheochromocytoma and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48(3): 605–617. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.006>.
- Kline GA, Boyd J, Leung AA et al. Very high rate of false positive biochemical results when screening for pheochromocytoma in a large, undifferentiated population with variable indications for testing. *Clin Biochem* 2020; 77(no): 26–31. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.01.005>.
- Oliva R, Angelos P, Kaplan E et al. Pheochromocytoma in pregnancy: A case series and review. *Hypertension* 2010; 55(3): 600–606. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147579>.
- Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(6): 1915–1942. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1210/jc.2014-1498>.
- Jain C. ACOG Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging during Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2019; 133(1):186. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1097/AOG.0000000000003049>.
- Negro A, Verzicco I, Tedeschi S et al. Unrecognised pheochromocytoma in pregnancy discovered through metoclopramide-triggered hypertensive emergency. *Blood Press* 2021; 30(5): 322–326. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1080/08037051.2021.1945428>.
- Chung PCH, Li AH, Lin CC et al. Elevated vascular resistance after labetalol during resection of a pheochromocytoma (Brief report). *Can J Anesth* 2002; 49(2): 148–150. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1007/BF03020487>.