

Received: 2013.10.14
Accepted: 2014.05.22
Published: 2014.06.09

Guz chromochłonny w ciąży

Pheochromocytoma in pregnancy

Magdalena Wyskida¹, Katarzyna Wyskida², Iwona Maruniak-Chudek³, Jerzy Sikora⁴,
Jerzy Chudek¹

¹ Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

² Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³ Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka Katedry Pediatrii Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁴ Katedra i Klinika Perinatologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Guz chromochłonny (pheochromocytoma) występuje z częstością szacowaną na 2-7 na 100 000 ciężarnych. Nierozpoznany, i tym samym nieleczone, wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością okołoporodową matek i płodów (40-50%). Guz chromochłonny może występować sporadycznie bądź rodzinie. Jego obecność należy podejrzewać u kobiet z napadowym lub utrwalonym nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza przed 20. tygodniem ciąży, z towarzyszącymi bólami głowy i kołataniami serca, a także nadmierną potliwością, drżeniami mięśniowymi, wymiotami, uczuciem niepokoju, zaburzeniami naczynioruchowymi czy zaburzeniami widzenia. Różnorodność objawów klinicznych i rzadkość występowania są przyczyną pomijania tego schorzenia w diagnostyce różnicowej nadciśnienia w ciąży. Podstawowe znaczenie w diagnostyce guza chromochłonnego mają badania biochemiczne, polegające na oznaczaniu wydalania metoksykatecholamin z moczem. Drugim etapem jest diagnostyka obrazowa z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego nadnerczy. Leczeniem z wyboru guza chromochłonnego o nadnerczowym umiejscowieniu jest adrenalectomia, której czas przeprowadzenia zależy od stadium zaawansowania ciąży. Leczeniem zachowawczym, które powinno na 10-14 dni poprzedzać zabieg operacyjny jest farmakologiczna blokada głównie receptorów alfa-adrenergicznych. Wczesne rozpoznanie i prawidłowo zaplanowana terapia guza chromochłonnego znacząco zmniejsza zagrożenie dla matki i płodu.

Słowa kluczowe:

nadciśnienie tętnicze • guz chromochłonny • ciąża

Summary

Pheochromocytoma occurs with a frequency estimated at 2-7 per 100 000 pregnant women. Unrecognized, and thus untreated pheochromocytoma is associated with very high (40-50%) maternal and fetal mortality. Pheochromocytoma occurs sporadically or as a family trait. Its presence should be suspected in women with paroxysmal or established hypertension, especially before the 20th week of pregnancy, accompanied by headaches and palpitations, and excessive sweating, muscle tremors, vomiting, anxiety, vasomotor disturbances and blurred vision. The variety of clinical presentations and rarity are the cause of not including the disease in differential diagnosis of hypertension in pregnancy. Biochemical tests are essential in the diagnosis of pheochromocytoma, and involving the assessment of methoxycatecholamine urinary excretion. The second step in the diagnostics is magnetic resonance imaging of adrenal glands. Adrenalectomy is the treatment of choice for pheochromocytoma with adrenal location, which depends on the timing of the tumor diagnosis. Conservative treatment for 10-14 days with pharmacological blockade of alpha-adrenergic receptors should precede the surgery. Early diagnosis and properly planned treatment of pheochromocytoma significantly reduces the risk to the mother and fetus.

Keywords:

hypertension • pheochromocytoma • pregnancy

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1108325>

Word count: 1277
Tables: 2
Figures: 1
References: 29

Adres autora: prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek, Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: chj@poczta.fm

WSTĘP

Guz chromochłonny (pheochromocytoma) to nowotwór wywodzący się z komórek chromochłonnych wytwarzających katecholaminy, umiejscowiony najczęściej w nadnerczach (85-90%). Prawie 10-15% guzów chromochłonnych rozwija się pozanadnerczowo (przyzwojaki), głównie w ścianie tylnej jamy brzusznej (80%) [7]. Guzy te częściej niż guzy nadnerczowe wydzielają noradrenalinę [3]. Częstość występowania złośliwych guzów chromochłonnych w ciąży jest nieznana.

Guz chromochłonny może występować sporadycznie lub rodzinnie, wchodząc w skład zespołów gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2, von Hippa i Lindaua, nerwiakowłókniakowatości typu 1 i guza chromochłonnego oraz przyzwojaków [19]. Bezobjawowy przebieg guza chromochłonnego obserwuje się u około 10% chorych, a najczęstszymi objawami klinicznymi są: nadciśnienie tętnicze (napadowe), hipotonia ortostatyczna, napadowa tachykardia, przerost lewej komory serca (nieproporcjonalny do ciężkości i czasu trwania nadciśnienia), bóle głowy, nadmierna potliwość, drżenia mięśniowe czy uczucie niepokoju [18].

Guz chromochłonny występuje z częstością szacowaną na 2-7 przypadków na 100 000 ciąż i jest przyczyną nadciśnienia u 1-6/1000 ciężarnych [18]. W ciąży znacznie częściej niż w populacji ogólnej opisywane jest umiejscowienie pozanadnerczowe (~40%) [8]. W literaturze światowej opisano prawie 250 przypadków tej choroby u kobiet ciężarnych [22]. Szacuje się, że guz chromochłonny nie jest rozpoznawany w ciąży u co piątej chorej [1]. W Polsce nie opisano dotychczas przypadku tego nowotworu zdiagnozowanego w ciąży.

Objawy guza chromochłonnego często nasilają się wraz z rozwojem ciąży, z powodu zwiększenia ukrwienia guza oraz oddziaływania czynników mechanicznych związanych z powiększaniem macicy lub ruchami płodu, które mogą stymulować wydzielanie katecholamin [23]. Nierozpoznany guz chromochłonny wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością okołoporodową matek i płodów, szacowaną na 30-50% [4,18]. Rozpoznanie i leczenie prowadzone w okresie ciąży pozwoliło w ostatniej dekadzie wyeliminować zgony matczyne z tego powodu i zmniej-

szyc śmiertelność płodów do 12% [4]. Występowanie guza chromochłonnego w ciąży jest w 40% przypadków związane z podłożem genetycznym [4].

ROZPOZNANIE

Podejrzenie guza chromochłonnego w ciąży można wysunąć w przypadku występowania napadowego bądź utrwalonego nadciśnienia tętniczego z towarzyszącymi bólami głowy i kołataniem serca, a także nadmierną potliwością, drzeniami mięśniowymi, wymiotami, uczuciem niepokoju, zaburzeniami naczynioruchowymi czy zaburzeniami widzenia [9]. Rozpoznanie to należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej nadciśnienia tętniczego występującego w pierwszej połowie ciąży, przebiegającego z zaburzeniami tolerancji glukozy/cukrzycą, a także z epizodami nagłych omdleń, po wykluczeniu przyczyn sercowo-naczyniowych [1]. Istotnym objawem, który może naprowadzić na rozpoznanie jest hipotonia ortostatyczna oraz obciążenie rodzinne występowaniem guza chromochłonnego. Objawy mogą być podobne do objawów preeklampsji, która odróżnia się współwystępowaniem albuminurii, trombocytopenii, a także czasem wystąpienia nadciśnienia tętniczego (po 20 Hbd) [27]. Pominięcie guza chromochłonnego w diagnostyce różnicowej nadciśnienia tętniczego stwarza zagrożenie dla ciężarnej. Rozpoznanie bywa często stawiane pośmiertnie [12].

POWIKŁANIA U MATKI

Do często występujących powikłań sercowo-naczyniowych należą: ostra niewydolność mięśnia sercowego w przebiegu kardiomiopatii, ostry zawał serca, rozwarstwienie aorty, udar bądź ostra hipotonia ortostatyczna [25]. Opisano rozwój zastoinowej niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii dopiero podczas porodu siłami natury i po cesarskim cięciu [16,29]. U ciężarnych z nierozpoznanym guzem chromochłonnym odnotowano przypadki ostrej niewydolności krążenia z towarzyszącym obrzękiem płuc [26]. Większość tych chorych zmarło w ciągu 24 h od pojawienia się objawów, a u wszystkich rozpoznano kardiomiopatię wtórną do nadmiaru katecholamin. Przyczyną rozwoju kardiomio-

patii jest skurcz naczyń indukowany katecholaminami prowadzący do niedotlenienia, za czym przemawia największe nasilenie uszkodzenia w okolicy koniuszka serca (kardiomiopatia typu Takotsubo). Ważnym mechanizmem jest również zwiększona przepuszczalność sarkomemmy powodująca napływ jonów wapnia do komórki. Duże stężenie wapnia wewnątrzkomórkowego oraz produkty oksydacji katecholamin wywierają bezpośrednie toksyczne działanie na komórki miokardium [28].

Guz chromochłonny wiąże się z ryzykiem przełomu nadciśnieniowego podczas porodu. U pierworódek rozpoznanie guza chromochłonnego jest bezwzględnym wskazaniem do cięcia cesarskiego [4]. U wieloródek niektórzy autorzy dopuszczają poród siłami natury po zastosowaniu znieczulenia zewnątrzoponowego i wyłączeniu aktywnego parcia w drugiej fazie porodu [15]. Wyrzut katecholamin może być jednak spowodowany m.in. podaniem środków znieczulających. W czasie terapii blokerami receptorów adrenergicznych dopuszczalne jest stosowanie oksytocyny w celu przyspieszenia akcji porodowej [6].

POWIKŁANIA U PŁODU

Płód chroniony jest przed bezpośrednim działaniem dużych stężeń katecholamin przez enzymatyczne właściwości bariery łożyskowej [dzięki dużej ekspresji katecholo-O-metylotransferazy (COMT) oraz monoaminooksydazy (MAO)] [1,2].

Negatywny wpływ guza chromochłonnego na płód wiąże się głównie z wpływem katecholamin na krążenie maciczno-łożyskowe (zależne od stymulacji receptorów alfa-adrenergicznych), wazokonstrykcją naczyń oraz

zmniejszeniem przepływu łożyskowego, co w konsekwencji może opóźnić rozwój wewnątrzmaciczny lub spowodować odklejenie łożyska czy samoistne poronienie [18].

Zestawienie powikłań u matki i płodu związanych z guzem chromochłonnym przedstawia tabela 1. Ryzyko dla płodu w każdej ciąży powikłanej guzem chromochłonnym powinno być ocenione indywidualnie, gdyż zarówno wkroczenie z zabiegiem operacyjnym, jak i jego odroczenie przy ścisłej obserwacji stanu płodu do czasu rozwiązania może istotnie wpływać na urodzeniowy stan noworodków. Jednak uwzględnienie łącznie stanu zdrowia matki i płodu, zwykle oznacza podjęcie decyzji o operacyjnym rozwiązaniu ciąży, którego wykonanie wiąże się z mniejszym ryzykiem dla matki i zwiększonymi szansami na przeżycie płodu i noworodka.

DIAGNOSTYKA

Podejrzenie guza chromochłonnego wymaga oznaczenia stężeń metabolitów katecholamin (metoksykatecholamin) w dobowej zbiorce moczu (czułość 80-90%) [11] (tabela 2). Ciąża oraz preeklampsja nie wpływa na czułość i swoistość testu [20]. Stężenia metoksykatecholamin można badać również w surowicy, jednak pobranie próbki krwi wymaga wcześniejszego 20 min odpoczynku w pozycji leżącej. Przed oznaczeniem stężeń metoksykatecholamin należy unikać spożywania kawy (również bezkofeinowej), herbaty, czekolady, wanilii, bananów, pomarańczy oraz innych owoców cytrusowych. Stosowanie metyldopy, stany zwiększonej aktywności wegetatywnej, a także nieprzestrzeganie procedury pobierania próbek krwi mogą spowodować uzyskanie wyników

Tabela 1. Powikłania u matki i płodu w przebiegu guza chromochłonnego w ciąży

POWIKŁANIA U MATKI	POWIKŁANIA U PŁODU
Ostra niewydolność mięśnia sercowego w przebiegu kardiomiopatii	Opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego
Ostry zawał serca	Odklejenie łożyska
Obrzęk płuc	Samoistne poronienie
Rozwarstwienie aorty	
Udar	
Ciężka hipotonia ortostatyczna	

Tabela 2. Przydatność metod biochemicznych w diagnostyce guza chromochłonnego w populacji ogólnej (za [14] zmodyfikowano)

		Czułość (%)	Swoistość (%)
Surowica	metoksykatecholaminy (metoksyadrenalina, metoksynoradrenalina)	98-99	82-89
	noradrenalina, adrenalina	65-93	72-82
Dobowa zbiórka moczu	metoksykatecholaminy (metoksyadrenalina, metoksynoradrenalina)	76-99	82-95
	noradrenalina, adrenalina	83-97	71-92
	kwasy wanilinomigdałowy	63-97	85-96
	dopamina	16-66	72-82

falszywie dodatnich. Testy czynnościowe (test glukozy i klonidyny) nie mają zastosowania w ciąży [18]. We wstępnej diagnostyce różnicowej guzów nadnerczy, stwierdzenie prawidłowego stężenia chromograniny A może być przydatne do wykluczenia guza chromochłonnego [10]. Czułość i swoistość tego markera u kobiet ciężarnych nie została dotychczas oceniona.

Badanie umiejscowienia guza powinno się przeprowadzić po uzyskaniu potwierdzenia biochemicznego. Często pierwszym badaniem jest USG jamy brzusznej ze względu na jego dostępność i bezpieczeństwo. Badanie to jednak jest mało czułe, zwłaszcza w trzecim trymestrze ciąży [4]. Metodą zalecaną o dużej czułości (90-100%) i swoistości (70-80%) jest badanie rezonansu magnetycznego nadnerczy. Nie zaleca się wykonywania tomografii komputerowej oraz scyntygrafii z powodu ekspozycji na promieniowanie jonizujące. W przypadku niezlokalizowania guza chromochłonnego, scyntygrafię z użyciem metajodobenzylguanidyny (MIBG) znakowanej jodem radioaktywnym ^{123}I należy przeprowadzić w okresie połogu [15].

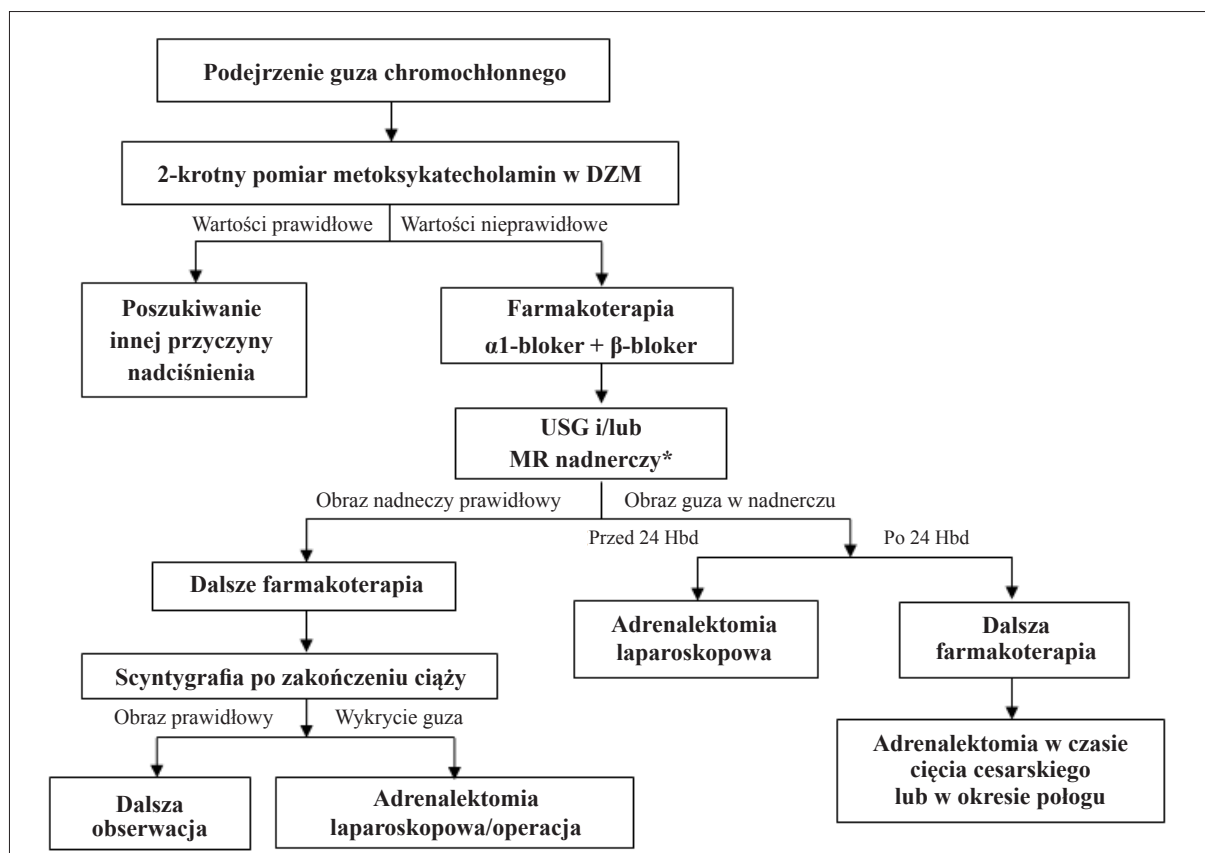
W przypadku wykrycia guza chromochłonnego zaleca się obecnie przeprowadzenie testów genetycznych w celu identyfikacji mutacji genów dehydrogenazy bursztynianowej B i D, VHL i RET [18]. Proponowany schemat postępowania przedstawia rycina 1.

LECZENIE

Przedoperacyjna blokada alfa-adrenergiczna z zastosowaniem doksazosyny (w dawce 2-16 mg/d) jest wskazana u wszystkich ciężarnych z guzem chromochłonnym przez co najmniej 10-14 dni [24]. Lek ten zastąpił wcześniej stosowaną fenoksybenzaminę. Doksazosyna należy do kategorii C wg FDA, jednak w przypadku guza chromochłonnego korzyści dla matki zdecydowanie przewyższają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu [5]. W czasie stosowania blokady alfa-adrenergicznej wskazane jest zwiększenie spożycia soli i płynów.

W przypadku współwystępowania tachykardii należy dodatkowo zastosować beta-adrenolityk (atenolol lub propranolol) [11], który można bezpiecznie włączyć dopiero po podaniu doksazosyny (ze względu na zagrażający przełom nadciśnieniowy związany z brakiem blokady receptorów alfa w naczyniach obwodowych). W razie gwałtownego wzrostu ciśnienia korzystne może być podawanie siarczanu magnezu, który wykazuje znaczące działanie antyarytmiczne w obecności katecholamin [13].

Pełne wyleczenie można uzyskać tylko przez chirurgiczne wycięcie guza. Nie ma zgodności co do optymalnego czasu przeprowadzenia operacji. Część autorów podaje, że jest nim drugi trymestr ciąży, przy dobrze kontrolowanym farmakologicznie ciśnieniu tętniczym



Ryc.1. Schemat diagnostyki i leczenia pheochromocytoma w ciąży; * - niezalecane w I trymestrze ciąży

[17]. Zabiegi laparoskopowe przeprowadzano zwykle między 13 a 20 Hbd. W przypadku rozpoznania guza w trzecim trymestrze ciąży operację należy przeprowadzić podczas cesarskiego cięcia lub wkrótce po porodzie siłami natury. Podejrzenie złośliwego charakteru zmiany obliuguje do podjęcia możliwie najszybszej interwencji.

Bezpieczeństwo laparoskopii w czasie ciąży zostało potwierdzone. Opisano 7 przypadków laparoskopowego usunięcia guza chromochłonnego w ciąży oraz 1 z wykorzystaniem robota. Po tych zabiegach nie zaobserwowano żadnych powikłań [11]. Zwiększanie objętości wewnątrzmaczyniowej przed zabiegiem zmniejsza

ryzyko wystąpienia ciężkiej hipotensji po usunięciu guza chromochłonnego [21].

PODSUMOWANIE

Guz chromochłonny w ciąży stanowi multidyscyplinarny problem kliniczny, wymagający ścisłej współpracy położników, endokrynologów, neonatologów, kardiologów, chirurgów i anestezjologów. Odpowiednie podejście zespołu lekarzy, prawidłowo zaplanowana terapia oraz właściwe przedoperacyjne postępowanie farmakologiczne zwiększają szanse bezpiecznego zakończenia ciąży i uniknięcia powikłań.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ahlawat S.K., Jain S., Kumari S., Varma S., Sharma B.K.: Pheochromocytoma associated with pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1999; 54: 728-737
- [2] Barzel U.S., Bar-Ilan Z., Rumney G., Lazebnik Y., Eckerling B., Devries A.: Pheochromocytoma and pregnancy: simultaneous delivery by cesarean section and resection of tumor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1964; 89: 519-527
- [3] Benowitz N.L.: Pheochromocytoma. *Adv. Intern. Med.* 1990; 35: 195-219
- [4] Biggar M.A., Lennard T.W.: Systematic review of pheochromocytoma in pregnancy. *Br. J. Surg.*, 2013; 100: 182-190
- [5] Carvalho M.R., Dias T., Rodrigues A., Machado A.P., Esteves R., do Carmo I.: Alpha blockade with doxazosin in pheochromocytoma - report of three cases. *Rev. Port. Cardiol.*, 2010; 29: 299-308
- [6] Chan A.S., Ananthanarayan C., Rolbin S.H.: Alternating nitroglycerin and syntocinon to facilitate uterine exploration and removal of an adherent placenta. *Can. J. Anaesth.*, 1995; 42: 335-337
- [7] Daly P., Landsberg L.: Pheochromocytoma: diagnosis and management. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 6: 143-166
- [8] Freier D.T., Thompson N.W.: Pheochromocytoma and pregnancy: the epitome of high risk. *Surgery*, 1993; 114: 1148-1152
- [9] Gifford R.W.Jr., Kvale W.F., Maher F.T., Roth G.M., Priestley J.T.: Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma: A review of 76 cases. *Mayo Clin. Proc.*, 1964; 39: 281-302
- [10] Glinicki P., Jeske W., Bednarek-Papierska L., Kasperlik-Zaluśka A., Roślonowska E., Gietka-Czernel M., Zgliczyński W.: Chromogranin A (CgA) in adrenal tumours. *Endokrynol. Pol.*, 2013; 64: 358-362
- [11] Gómez R.R., Osborne B.M., Ordoñez N.G., Mackay B.: Pheochromocytoma. *Ultrastruct. Pathol.*, 1991; 15: 557-562
- [12] Hudsmith J.G., Thomas C.E., Browne D.A.: Undiagnosed pheochromocytoma mimicking severe preeclampsia in a pregnant woman at term. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 2006; 15: 240-245
- [13] Iseri L.T.: Magnesium and cardiac arrhythmias. *Magnesium*, 1986; 5: 111-126
- [14] Januszewicz W., Prejbisz A., Januszewicz A., Pęczkowska M.: Guz chromochłonny - choroba o wielu obliczach. *Arterial Hypertension*, 2002; 6: 217-227
- [15] Junglee N., Harries S.E., Davies N., Scott-Coombes D., Scanlon M.F., Rees D.A.: Pheochromocytoma in pregnancy: when is operative intervention indicated? *J. Womens Health*, 2007; 16: 1362-1365
- [16] Kim J., Reutrakul S., Davis D.B., Kaplan E.L., Refetoff S.: Multiple endocrine neoplasia 2A syndrome presenting as peripartum cardiomyopathy due to catecholamine excess. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004; 151: 771-777
- [17] Kim P.T., Kreisman S.H., Vaughn R., Panton O.N.: Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in pregnancy. *Can. J. Surg.*, 2006; 49: 62-63
- [18] Lenders J.W.: Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012; 166: 143-150
- [19] Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M., Pacak K.: Pheochromocytoma. *Lancet*, 2005; 366: 665-675
- [20] Lenders J.W., Pacak K., Walther M.M., Linehan W.M., Mannelli M., Friberg P., Keiser H.R., Goldstein D.S., Eisenhofer G.: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *JAMA*, 2002; 287: 1427-1434
- [21] Mallat J., Pironkov A., Destandau M.S., Tavernier B.: Systolic pressure variation can guide fluid therapy during pheochromocytoma surgery. *Can. J. Anaesth.*, 2003; 10: 998-1003
- [22] Mannelli M., Bemporad D.: Diagnosis and management of pheochromocytoma during pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.*, 2002; 25: 567-571
- [23] Mastrogiannis D.S., Whiteman V.E., Mamopoulos M., Salameh W.A.: Acute endocrinopathies during pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1994; 37: 78-92
- [24] Miura Y., Yoshinaga K.: Doxazosin: a newly developed, selective alpha 1 inhibitor in the management of patients with pheochromocytoma. *Am. Heart. J.*, 1988; 116: 1785-1789
- [25] Nakajima Y., Masaoka N., Sodeyama M., Tsuduki Y., Sakai M.: Pheochromocytoma-related cardiomyopathy during the antepartum period in a preterm pregnant woman. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2011; 37: 908-911
- [26] Nanda A.S., Feldman A., Liang C.S.: Acute reversal of pheochromocytoma-induced catecholamine cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.*, 1995; 18: 421-423
- [27] Poprawski G., Wender-Ożegowska E., Zawiejska A., Brazert J.: Modern methods of early screening for preeclampsia and pregnancy-induced hypertension - a review. *Ginek. Pol.*, 2012; 83: 688-693
- [28] Sardesai S.H., Mourant A.J., Sivathandon Y., Farrow R., Gibbons D.O.: Pheochromocytoma and catecholamine induced cardiomyopathy presenting as heart failure. *Br. Heart. J.*, 1990; 63: 234-237
- [29] Satani O., Katsuragi M., Hano T., Tomobuchi Y., Arita M., Nishio I.: Pheochromocytoma-related myocardial damage following delivery. *Hypertens. Res.*, 1996; 19: 291-293

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.