

PARTICULARITĂȚI CLINICE, DIAGNOSTICE, TERAPEUTICE ȘI EVOLUTIVE ÎN FEOCROMOCITOM

Dr. Diana PĂUN¹

medic primar endocrinolog, asistent universitar

¹Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, Catedra de Endocrinologie
UMF „Carol Davila” București

Rezumat

Derivată din celulele cromafine adrenale, feocromocitomul este o tumoră rară dar reprezintă o formă potențial curabilă de HTA. Acuratețea diagnosticului și eficacitatea tratamentului în feocromocitom au crescut în ultimul timp datorită aprofundării cunoștințelor privind metabolismul catecolaminelor, dezvoltării tehnicilor biochimice sensibile și specifice de măsurare a hormonilor medulosuprarenali și a progresului tehnicilor de localizare neinvazive. În același timp, o mai bună înțelegere a fiziopatologiei feocromocitomului, progresele înregistrate în terapia antihipertensivă și în tehnicile chirurgicale au schimbat radical atitudinea diagnostică și terapeutică în acest tip de tumoră endocrină. Articolul de față prezintă experiența Institutului de Endocrinologie în diagnosticul și tratamentul feocromocitoamelor.

Cuvinte cheie: feocromocitom, metanefrine, localizarea tumorii, tratament chirurgical.

Summary

Pheochromocytomas are tumors arising from catecholamin-producing chromaffin cells in the adrenal medulla and represent rare causes of hypertension. Improvements in diagnosis, localization, management and treatment of pheochromocytomas are being driven by recent leaps in understanding of the genetics and biology of these tumors, coupled with advances in analytical chemistry and tumor localization. Surgical resection is the treatment of choice for pheochromocytoma. Before surgery, medical management should be initiated using a drug with alpha-adrenergic blocking activity. This article attempts to present our experience in diagnosis and treatment of pheochromocytomas.

Key words: Pheochromocytomas, metanephrine, tumor localization, surgical treatment.

Scopul studiului: Studiul de față prezintă caracteristicile clinice, paraclinice, terapeutice și evolutive ale unui lot de pacienți cu feocromocitom, diagnosticați și tratați în Institutul Național de Endocrinologie în perioada 2000-2007.

Material și metode: A fost analizat un lot de 71 de pacienți cu feocromocitom din punct de vedere al formei de boală (sporadică sau familială), structurii pe sexe și distribuției pe

grupe de vârstă, simptomelor și semnelor, caracteristicilor hormonale și imagistice, tratamentului și evoluției.

Studiul a relevat următoarele **rezultate:**

Dintre pacienții luați în studiu, 51 (72%) au prezentat *forme sporadice* de boală, în timp ce 20 (28%) au fost încadrați, pe baza asocierilor tumorale sau a antecedentelor heredo-colaterale, în *forme familiale* de boală (figura nr. 1).

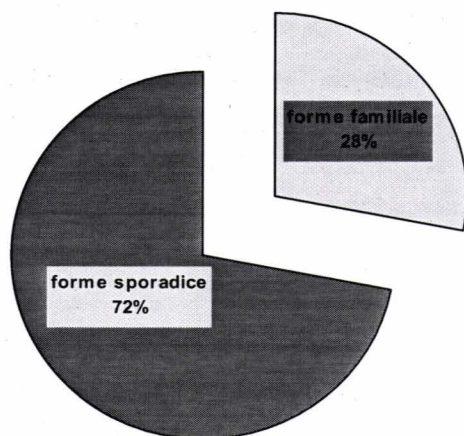


Figura. 1 – Structura lotului de pacienți în funcție de forma de boală

Analiza structurii pe sexe a relevat predominanța pacienților de sex feminin atât în formele sporadice cât și în cele familiale de boală (figura nr. 2):

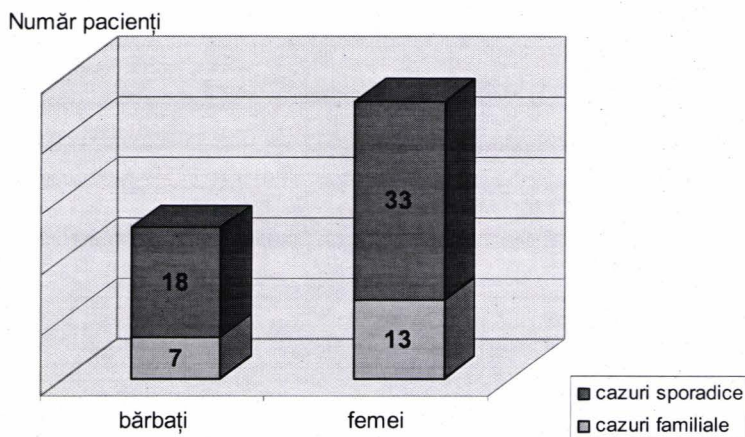


Figura. 2 – Structura pe sexe în formele sporadice și familiale de feocromocitom.

Distribuția pe grupe de vârstă a pacienților din lotul de studiu a evidențiat ca fiind cea mai afectată grupă de vârstă cea cuprinsă între 41 și 50 de ani (25 de cazuri – 35,2%), cele mai puține cazuri de boală fiind înregistrate la grupele de vârstă extreme (2 cazuri – 2,8% - la vârste de sub 20 de ani și 6 cazuri – 8,4% - la peste 60 de ani) (figura nr. 3).

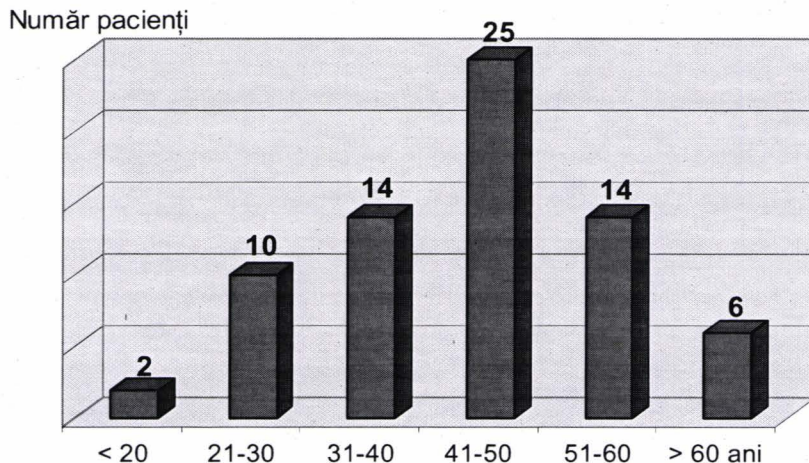


Figura 3 – Distribuția pe grupe de vârstă a pacienților cu feocromocitom

Vârsta medie a pacienților cu feocromocitom a fost de 42,90 +/- 12,09 ani cu limite cuprinse între 14 și 68 ani. Vârsta medie a pacienților cu forme sporadice de boală a fost 42,52 +/- 11,53 ani, semnificativ statistic mai mare decât vârsta medie a pacienților cu forme familiale (36,2 +/- 10,37 ani) ($p = 0,001$). Pentru formele familiale, vârsta cea mai tânără la care s-a stabilit diagnosticul de feocromocitom a fost de 16 ani iar cel mai vârstnic pacient cu formă familială de boală a fost diagnosticat la 60 de ani.

Motivul adresării la medic au fost reprezentate în cele mai multe cazuri (43 – 61%) de apariția crizelor paroxistice de hipertensiune arterială. În două cazuri (3%) aceste paroxisme tesionale au dus la apariția unor complicații vasculare

cerebrale. Tulburările de ritm cardiac (crize de tahicardie paroxistică supraventriculară sau sau fibrilație atrială) au fost motivul internării în 3 cazuri (4%) în timp ce, în alte două cazuri (3%) debutul bolii s-a manifestat prin apariția unei crize de edem pulmonar acut; doi pacienți nu au prezentat hipertensiune arterială dar, cu ocazia unor consulturi efectuate pentru alte afecțiuni s-a depistat imagistic prezența unei tumori suprarenale, ceea ce a dus la orientarea pacientului către serviciul de endocrinologie (figura nr. 4). În două situații, debutul crizelor de hipertensiune arterială a coincis cu sarcina, ducând în ambele cazuri la oprirea evoluției acesteia.

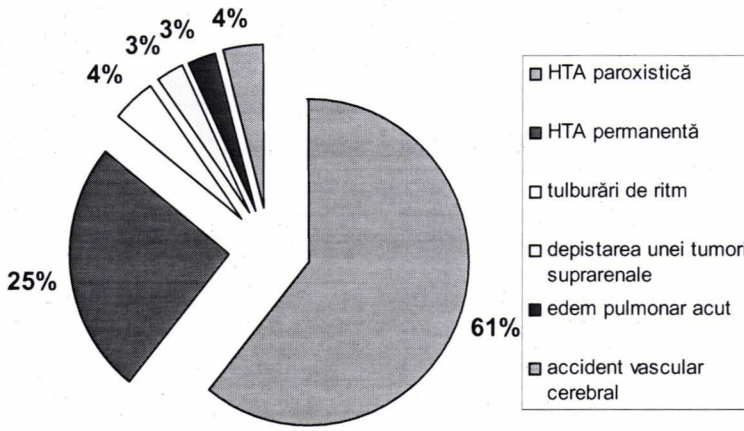


Figura 4 – Motivul prezentării la medic la pacienții cu feocromocitom.

Manifestările clinice la pacienții din lot au fost extrem de variate, de la triada clasică însoțitoare a hipertensiunii arteriale paroxistice (cefalee, transpirații, tulburări de ritm cardiac) până la modificări metabolice (figura nr. 5).

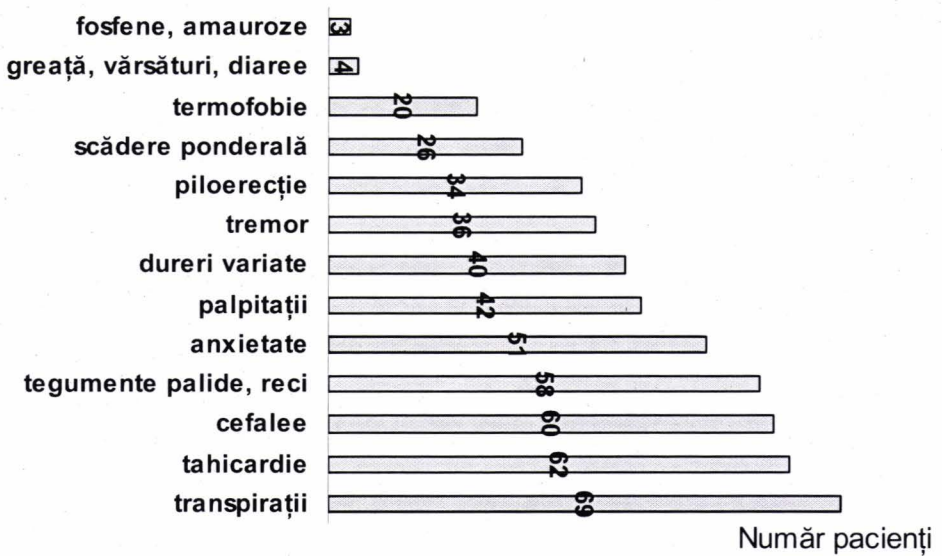


Figura 5 – Manifestări clinice la pacienții cu feocromocitom

Valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice la pacienții din lotul de studiu au fost de 209,56 +/- 40,39 mmHg iar valorile medii ale tensiunii arteriale diastolice au fost de 109,13 +/- 26,78 mmHg. Valoarea medie a alurii ventriculare în afara crizei paroxistice de hipertensiune arterială la pacienții cu feocromocitom a fost de 91,39 +/- 19,80 bătăi pe minut.

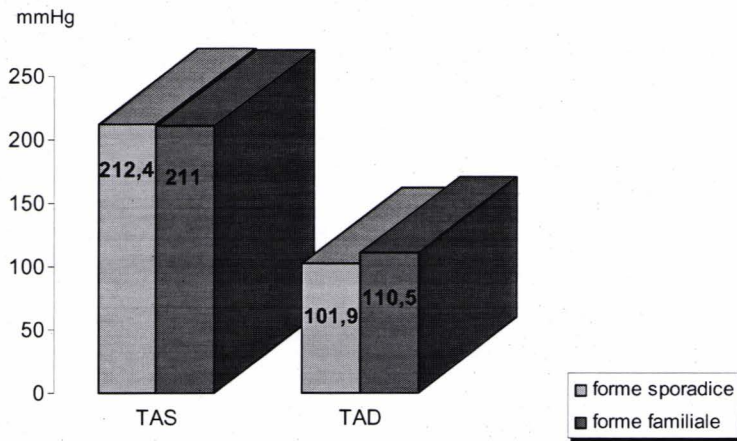


Figura 6 – Valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice la pacienții cu feocromocitom sporadic și familial

Valoarea medie a *normetanefrinelor urinare* la pacienții cu feocromocitom a fost de 1159,85 +/-905,09 microg/24 de ore, cu extreme cuprinse între 225 microg/24 de ore și 4800 microg/24 de ore; valoarea medie a *metanefrinelor urinare* a fost de 619,53 +/- 419,81 microg/24 de ore, cu valori extreme cuprinse între 160 și 3108 microg/24 de ore.

Valoarea medie a *normetanefrinelor urinare* la pacienții cu forme sporadice de boală a fost de 1214,75 microg/24 de ore, cifră crescută nesemnificativ statistic față de media *metanefrinelor urinare* la pacienții cu forme familiale de boală (1019,95 microg/24 de ore) ($p=0,20$). Similar, valoarea medie a *metanefrinelor urinare* la pacienții cu forme sporadice de boală (630,52 microg/24 de ore) a fost mai mare decât media înregistrată la pacienții cu forme familiale de boală (591,5 microg/24 de ore) dar fără semnificație statistică ($p=0,34$) (figura nr. 7).

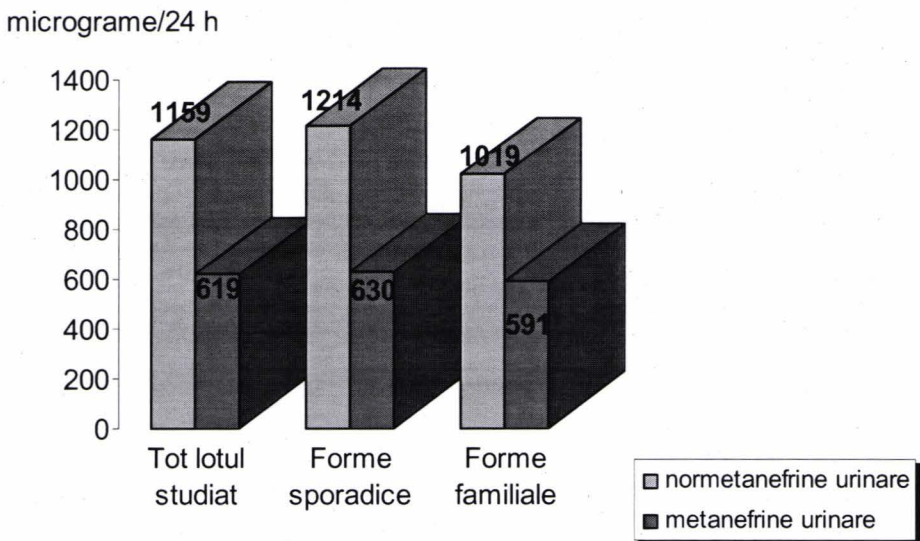


Figura 7 – Valorile medii ale normetanefrinelor și metanefrinelor urinare la pacienții din lotul de studiu și diferențiat în funcție de formele sporadice și familiale de boală

Tomografia computerizată de suprarenale a evidențiat localizarea (figura nr. 8) și dimensiunile tumorii, precum și caracterele sale și raporturile cu formațiunile învecinate.

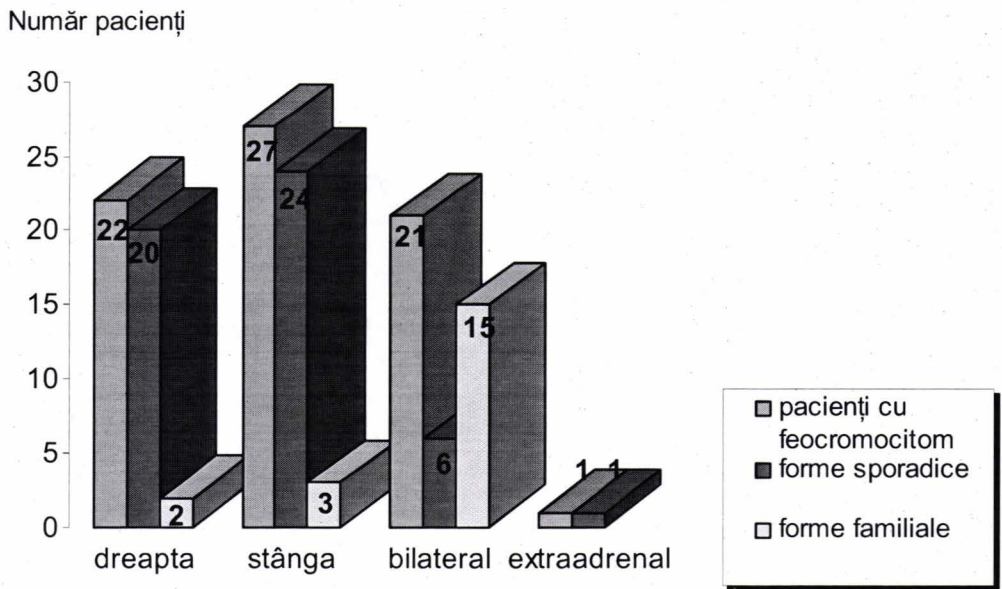


Figura 8 – Localizarea tumorii cromafine la întreg lotul studiat, la formele sporadice și familiale de boală.

Dimensiunile tumorilor suprarenale la pacienții din lotul de studiu au variat între 0,5 și 8 centimetri în diametrul maxim, valoarea medie pentru toți pacienții din lot fiind de 2,76 +/- 2,04 cm. Valoarea medie a diametrului maxim la pacienții cu forme familiale de boală a fost de 3,36 +/- 2,23 cm, semnificativ mai crescută decât valoarea medie a diametrelor tumorilor de la pacienții cu forme sporadice de boală (2,53 +/- 1,93 cm) (p=0,07).

Ecografia a permis depistarea tumorilor de dimensiuni mari (figura nr. 41 a), investigația imagistică preferată fiind tomografia computerizată. Feocromocitoamele au apărut tomografic ca formațiuni tumorale bine delimitate, dense, iodofile dar cu zone de necroză (figura nr. 9).



Figura 9 – Aspect tomografic de feocromocitom la pacientul PA

Tratamentul tumorilor adrenale secretante de catecolamine a fost în toate cazurile chirurgical, practicându-se: ablația tumorii adrenale în 11 cazuri (15%), adrenalectomie unilaterală în 39 de cazuri (55%) și adrenalectomie bilaterală în 21 de cazuri (30%). În cazul tumorilor cu localizare bilaterală s-a intervenit într-un timp în 17 cazuri și în doi timpi în 4 cazuri (figura nr. 10).

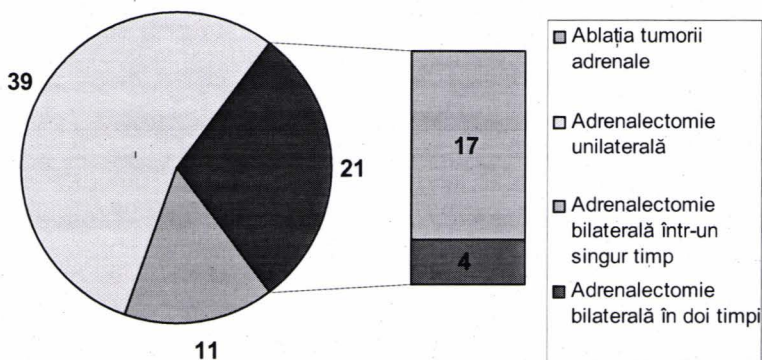


Figura 10 – Distribuția pacienților în funcție de tipul intervenției chirurgicale practicate.

Intervenția chirurgicală s-a efectuat pe cale laparoscopică în 42 de cazuri (59%) (cu două conversii) și prin tehnici chirurgicale clasice în 29 de cazuri (41%) (figura nr. 11).

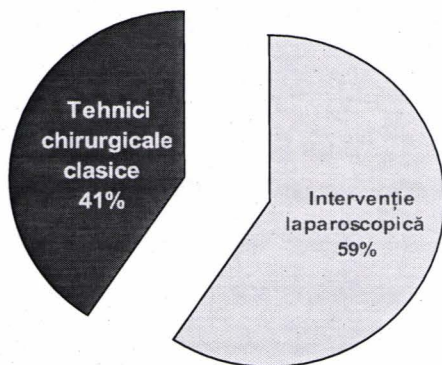


Figura 11 - Tipuri de tehnici chirurgicale folosite la pacienții din lotul de studiu

Complicațiile perioperatorii au fost reprezentate de: crize de hipertensiune arteriale intraoperatorii în 7 cazuri, tulburări majore de ritm cardiac în trei cazuri, stop cardiac în două cazuri și edem pulmonar acut instalat postoperator în două cazuri (figura nr. 12).

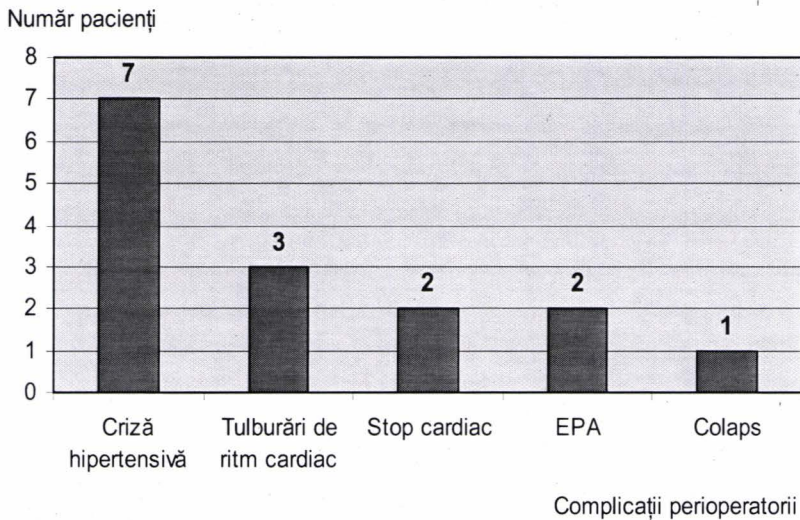


Figura 12 – Complicații perioperatorii la pacienții cu feocromocitom

Examenul histopatologic postoperator (figura nr. 13 și 14) a certificat diagnosticul de feocromocitom; tumorile au prezentat diverse pattern-uri, fiind formate din celule poligonale înconjurată de o stromă fină conjunctivă, uneori fiind menționate celule fuziforme, gigante sau monstruoase, cu citoplasma granulară, eozinofilă sau bazofilă, nuclei veziculoși, moderat pleomorfici, cu nucleoli în general proeminenți, incluzii intranucleare, globule intens eozinofile intracitoplasmatic. În stroma conjunctivă s-au evidențiat vase hiperemice sau depozite de pigment galben-brun de tip hemosiderinic și uneori discret infiltrat inflamator limfocitar.

Două cazuri din lotul studiat de noi au prezentat tumori cu caractere de malignitate, în ambele situații apărând recidivă tumorală urmată de reintervenție (într-un caz de o reoperație iar în cel de-al doilea caz trei reintervenții chirurgicale). Tratamentul medicamentos a precedat momentul intervenției chirurgicale, fiind necesar pentru stabilizarea valorilor tensionale în formele cu hipertensiune arterială continuă sau pentru a preveni apariția paroxismelor tensionale în formele care au evoluat cu HTA paroxistică. Au fost utilizate diverse scheme terapeutice, în funcție de valorile tensionale, toleranța subiectului, existența tulburărilor de ritm asociate și medicația disponibilă în momentul respectiv.



Figura 13 – Aspect macroscopic de feocromocitom bilateral la pacientul HH (piesă operatorie obținută în urma intervenției chirurgicale efectuate laparoscopic într-un timp, la Spitalul de Urgență Floreasca)

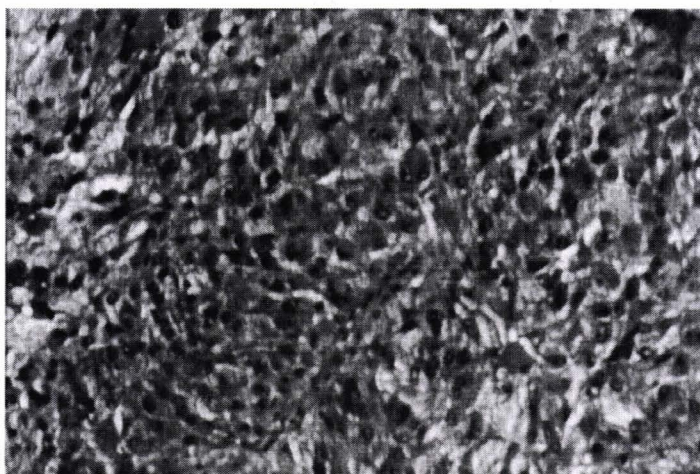


Figura 14 – Aspect histopatologic de feocromocitom la pacienta B.A.

Tratamentul feocromocitomului a fost rezultatul colaborării chirurg-anestezist-endocrinolog, intervenția chirurgicală fiind precedată de o perioadă de cel puțin două săptămâni de tratament alfa sau/și betablocant, în scopul

scăderii riscurilor intraoperatorii. Totodată supravegherea intraoperatorie și adaptarea medicației la complicațiile survenite a fost foarte strictă, cu administrarea intraoperatorie a diverselor scheme antihipertensive în cazul

creșterii valorilor tensionale la mobilizarea tumorii sau aplicarea defibrilării în cazurile cu tulburări majore de ritm cardiac.

Decese în cursul evoluției s-au înregistrat în două cazuri, toate forme familiale; cauza decesului într-unul din cazuri a fost apariția unei tumori maligne mamare asociate, tumoră ce a evoluat rapid spre metastazare. În al doilea caz, cauza decesului a fost insuficiența corticosuprarenală acută apărută în cursul unei intercurențe infecțioase.

Monitorizarea clinică, hormonologică și imagistică periodică a permis depistarea precoce a recidivelor. Examenul clinic a urmărit monitorizarea valorilor tensionale, urmărirea hormonologică a vizat dozări periodice (la 6 luni) ale metanefrinelor și normetanefrinelor urinare iar ecografia suprarenală a constituit investigația imagistică folosită în supravegherea pacienților cu feocromocitom. Dintre pacienții la care valorile tensionale crescute au persistat sau au reapărut după un interval variabil, 9 au prezentat recidive tumorale. În patru cazuri familiale la care se intervenise inițial unilateral, examenul tomografic a relevat apariția unei hiperplazii suprarenale controlaterale.

Bibliografie

Bardin W. – Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. Sixth Edition. Mosby –Year Book. 1997.

Boltze C, Mundschenk J, Unger N, Schneider – Stock R, Peters B, Mawrin C, Hoang-Vu C, Roessner A, Lehnert H. – Expression profile of the telomeric complex discriminates between benign and malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. 88(9): 4280-6.

Bravo E, Tagle R. - Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrine Reviews.* 2004; 24(4): 539-53

Casanova S, Rosenberg-Bourgin M, Farkas D, Calmettes C, Feingold N, Heshmati HM, Cohen R, Conte-Devolx B, Guillausseau P, Houdent C. – Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A: survey of 100 cases. *Clinical Endocrinology.* 1993. 38 (5): 531-7.

Cherki S, Causeret S, Lifante JC, Mabrut JY, Sin S, Berger N, Peix JL. - Current management of pheochromocytoma: about 50 cases. *Ann Chir.* 2003; 128(4): 232-6.

Dumitrache C, Poiană C, Grigorie D. – Tumori endocrine cu debut prepuberal, ed. Infomedica, 1997; 133-5.

Frank-Raue K, Kratt T, Hoppner W, Buhr H, Ziegler R, Raue F. – Diagnosis and management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia

type 2 – relevance of specific mutations in RET proto-oncogene. *European Journal of Endocrinology.* 1996; 135: 222-5.

Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, Chen C, Eisenhofer G, Whatley M, McElroy B, Pacak K. - Superiority of 6-fluorodopamine positron emission tomography versus I131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 ; 88(9): 4083-7.

Kuriansky J, Shabtai M, Ayalon A. – Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Harefuah.* 2001; 140 (3): 214-6.

Pederson LC, Lee JE - Pheochromocytoma. *Curr Treat Option Oncol.* 2003; 4(4): 329-37.