

# **Volné nefriny v diagnostice feochromocytomu v posledních letech**

**Zdeněk Fryšák, David Stejskal\*, David Karásek,  
Milan Halenka, Rudolf Metelka**

**III. interní klinika FN a LF Olomouc**

**\*Středomoravská nemocniční, Oddělení laboratorní  
medicíny, Nemocnice Šternberk o.z.**

**XXXI. Endokrinologické dni, Štrbské Pleso 2.-4. října 2008**

# Upřesnění definice

- Feochromocytomy jsou tumory z chromafinních buněk dřeně nadledvin tvořící a střežící katecholaminy, které metabolizují, nikoli však nutně vylučují. V 0,6 až 2% jsou **příčinou sekundární hypertenze**. (Omura et al 2004).
- Paragangliomy (extraadrenální feochromocytomy) ze sympatické (chromafinní) tkáně pánve, břicha, krku či hlavy jsou ještě méně obvyklé.

(Lenders a spol. 2005)

# **Klinická manifestace je důsledek uvolňování katecholaminů**

**Dosud bylo popsáno cca 80 různých projevů**

**Bolest hlavy**

**Palpitace**

**Pocení**

**Hypertenze**

**Úzkost**

**Hubnutí**

**Diabetes mellitus**

**Lakt. acidóza**

**Pseudoileus**

**Imitace preeklampsie  
gravidních**

**Až 25% tvoří incidentalomy, které se manifestují  
minimem příznaků.**

# Biochemická diagnostika I

- **Chromafinní buňky nepravidelně nebo v různém množství vylučují katecholaminy,**  
**ale**
- **O-metylované metabolity katecholaminů (změna NORA na NORMETA a ADREN na META) jsou metabolizovány v chromafinních buňkách konstantně a nezávisle na vylučování katecholaminů**
- **metanefriny v moči jsou stanovovány teprve po dekonjugaci**

# Biochemická diagnostika II

- **Nefriny plasmy lze měřit s výhodou v jejich volné podobě, což vysvětluje podstatně větší senzitivitu a specifitu oproti stanovování v moči (Lenders et al. 2002)**
- **Nález vysoké hladiny dopaminu (nebo metoxytyraminu) svědčí pro maligní potenciál tumoru (Eisenhofer et al 2005, John et al. 1999)**
- **Při sporné pozitivitě—klonidinový supresní test (Eisenhofer et al. 2003)**

# Zobrazovací metody

**Indikovány až tehdy, když je biochemický nález jednoznačně pozitivní**

**Výjimkou jsou nemocní ohrožení familiárním výskytem**

**Metodou volby je CT, ale při podezření na extradrenální lokalizaci je lepší MR**

**(Ilias & Pacák 2004)**

# **Funkční zobrazovací metody**

**Funkční zobrazovací metody odhalí tumory podezřelé z multifokální lokalizace, s maligním potenciálem - feochromocytomy >5 cm, tumory secernující převážně adrenalin, všechny feochromocytomy vylučující noradrenalin a funkční paragangliomy (u paragangliomů a malignomů je výtěžnost podstatně nižší)**

# **Funkční zobrazovací metody**

**Metodou volby jsou ( $^{123}\text{J}$ )-MIBG, při negativním**

**nálezu přicházejí v úvahu octreoscan, PET CT**

**(krom glukózy mohou být substrátem fluorodopa,**

**hydroxyfedrin, epinefrin a dihydroxyfenylalanin)**

**(Grossman et al 2006)**

# **Indikace genetického vyšetření vychází z**

- **rodinné anamnézy**
- **věku**
- **nálezu na obou nadledvinách**
- **extraadrenálním tumoru maligní povahy**
- **druhu vylučovaných katecholaminů**
- **klinického obrazu**

**(Bornstein and Gimenez-Roqueplo 2006)**

# Genetika a feochromocytom

- **Zatím byly odhaleny mutace v 5 genech odpovědných za manifestaci hereditární formy feochromocytomu a sekrečního paragangliomu**
- **Von Hippel-Lindau (typ 1 je bez feochromocytomu, typ 2A, B, C s feochromocytomem)**
- **Syndrom MEN 2A, B, familiární medulární karcinom**

# Genetika a feochromocytom

- **Neurofibromatóza 1**
- **Paraganglionární syndrom 1 (SDHD t.j. podjednotka D genu pro sukcinyldehydrogenázu)**
- **Paraganglionární syndrom 4 (SDHB t.j. podjednotka B genu pro sukcinyldehydrogenázu)**

# Předoperační péče o nemocné

- Příprava 10-14 dnů blokátory alfa-adrenergických receptorů a blokátory Ca kanálů.

**Pozor: Podávání beta-blokátorů lze doporučit u nemocných s tachykardií teprve až poté, co bylo dosaženo alfa-blokády!**

- Nutný je dostatečný až nadbytečný přívod vody a soli, preventivní a racionální řešení pooperační hypotenze. (Weismann et al. 2006)

# Léčba feochromocytomu

**zůstává především chirurgická**

- **Preferuje se laparoskopická adrenalektomie.**
- **Za 14 dnů po operaci se nemocný znovu testuje, aby se potvrdilo, že operační výkon byl totální a definitivní .**
- **Sledování po operaci v ročních intervalech-  
rekurence.**
- **Nejrizikovější jsou nositelé genetické mutace s  
velkými nádory, SDHB, famil. feochromocytomy a  
funkční paragangliomy.**

(Mannelli 2006)

# **Maligní feochromocytoomy**

- **Jediným současným kriteriem malignity je nález chromafinních buněk ve tkáních, kde se obvykle nevyskytují**
- **Prevalence maligních feochromocytomů čítá cca 10%**
- **Extraadrenální tumory jsou maligní až ve 36%**

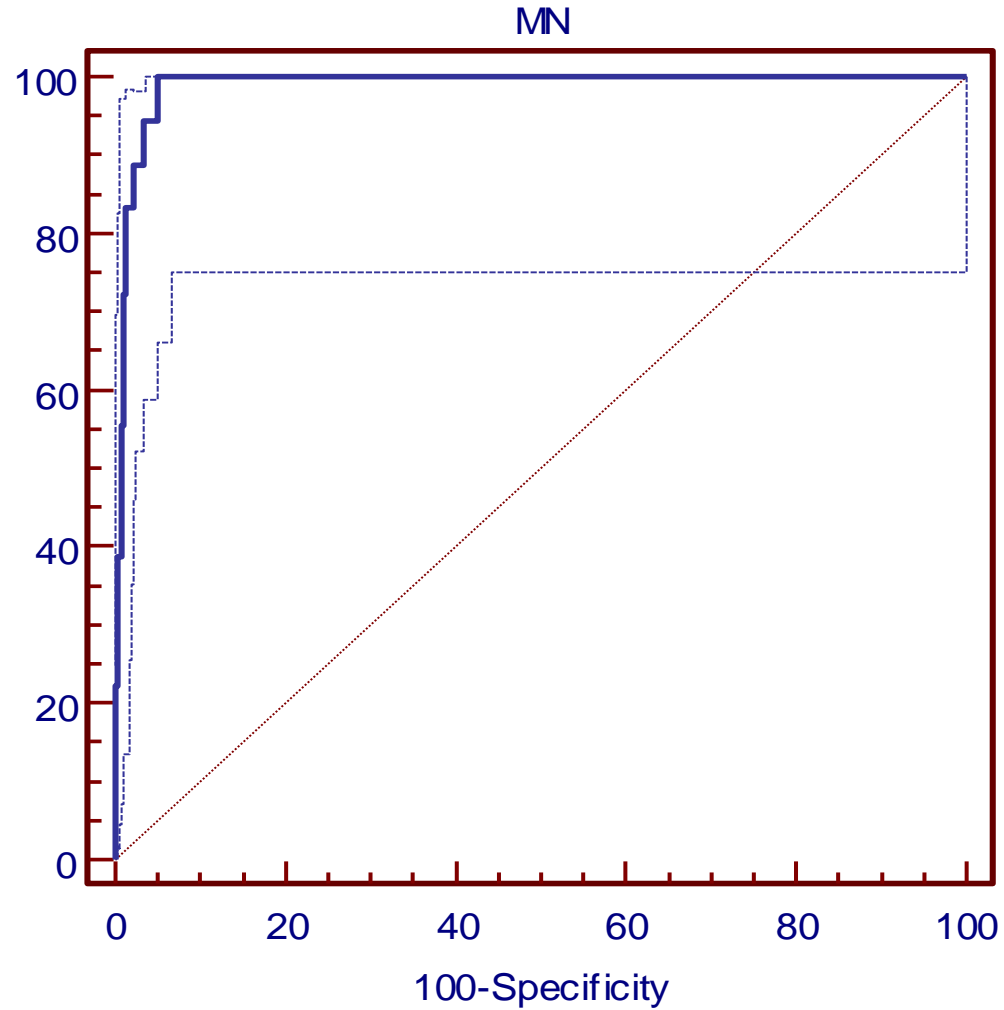
# Maligní feochromocytomy

- **Metastazují do kostí, plic a jater 5-ti leté přežití lze očekávat u 50%**  
(Lehnert et al 2004)
- **Metodou volby je včasné chirurgické řešení, chemoterapie či radiofrekvenční ablace-efekt neuspokojivý. Výjimečně lze na přechodnou dobu uspět s aplikací (<sup>123</sup>J)-MIBG (<sup>177</sup>Lu)-DOTA. U metastazujícího paragangliomu se zkouší Octreotate.**

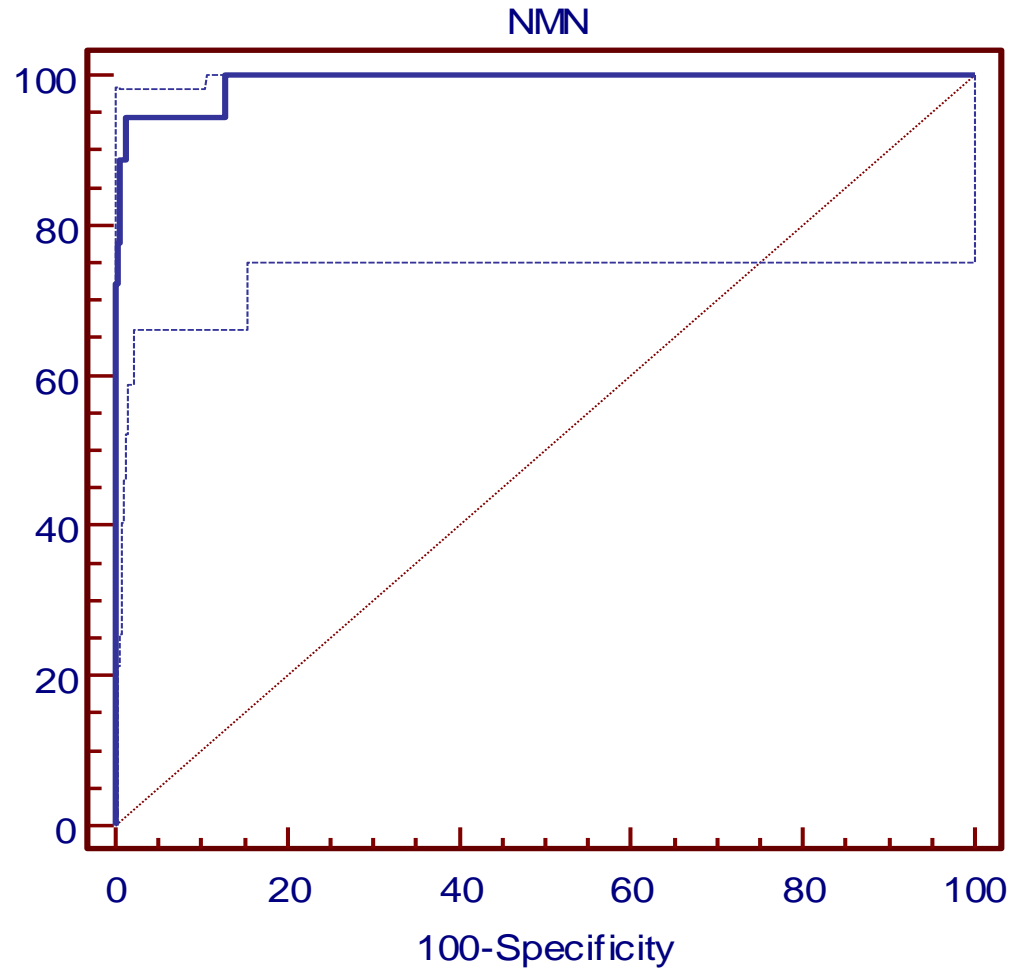
# **Naše zkušenosti s hodnocením volných plasmatických nefrinů do roku 2006**

- 200-400 vyšetření ročně se stoupající frekvencí, ale stále vysoké % NMN, MN, A, DOPA, NA v moči**
- Společná senzitivita pro MN a NMN byla 96%, specif. 98,7%, výsledky z analýzy 1235 osob, AUC 0,945**

# Metanefriny



# Normetanefriny



# Výsledky v roce 2007

- 897 vyšetření v roce 2007, z toho 82% z kooperujících pracovišť
- Měřeno HPLC ECD (alternativa EIA, nyní již s CE značkou, porovnatelné).
- Jako standard prováděno vyšetření volných MN a NMN v plasmě, hodnoty MN a NMN jsou přepočítávány na věk.
- Souběžně je stanovován chromogranin A v séru, jehož vzestup po operaci (klesá cca 10 měsíců) signalizuje recidivu feochromocytomu.

# Výsledky v roce 2007

- Hodnoty v šedé zóně-indikován clonidinový test, hodnotí se pokles NMN a MN (50%) a současně index NMN/NA a MN/A, který zohlední sekundární stres.
- V roce 2007 bylo provedeno 84 clonidinových testů.
- MEN2a byl diagnostikován 3x.

# Výtěžnost používaných metod

- Stávající efektivita vyhodnocovaná z náhodného výběru uvedeného vzorku je:
- MN: senzitivita 97 %, specificita 99 %
- NMN: senzitivita 98 %, specificita 99 %
- Chromogranin A: 78% senzitivita, 100% specificita

## **Slovo na závěr**

- **Vyšetření volných MN a NMN se stalo základní laboratorní metodikou v dg. FEO.**
- **Počet vyšetření se v roce 2007 zvýšil o 21%.**
- **Zřetelně klesl počet požadavků na vyšetření konjugovaných metanefrinů v moči, A, NA a DOPA v moči i v séru.**
- **Stanovení VMA se stalo okrajovým požadavkem (32/rok).**



**Děkuji za pozornost**