

FEOCROMOCITOAMELE ȘI PROVOCĂRILE LOR

Pheochromocytomas – a continuous challenge

Dr. Rodica Petriș¹, Prof. Dr. Constantin Dumitrache¹, Dr. Roxana Gănescu², Șef Lucr. Dr. Sorin Păun²,
Dr. Valentin Chioncel³, Dr. Mara Carșote¹, Conf. Dr. Cătălina Poiană¹, Șef Lucr. Dr. Diana Loreta Păun¹

¹Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon“, București

²Spitalul de Urgență Floreasca, București

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Scopul studiului. Studiul urmărește corelația dimensiunilor tumorale cu secreția catecolaminică și valoarea Cromograninei A, corelația HTA cu secreția catecolaminică și evoluția postoperatorie a HTA în scopul unei mai bune abordări terapeutice și îmbunătățirii prognosticului la pacienții cu feocromocitom.

Material și metode. Am inclus 35 de pacienți diagnosticați cu feocromocitom. Toți pacienții au avut dozări ale MN și NMN plasmatice și urinare, Cromogranina A, CT adrenal, Cortizol plasmatic și urinar și testul de supresie cu 1 mg Dexametazonă overnight. A fost măsurată tensiunea arterială (TA), iar pentru pacienții hipertensivi s-a măsurat raportul aldosteron/activitate reninică plasmatică. Toți pacienții au fost operați la Spitalul de Urgență Floreasca și reevaluați postoperator la 2-4 săptămâni. Postoperator au fost măsurate MN și NMN plasmatice și urinare, Cromogranina A, care au fost normale și s-a măsurat TA.

Rezultate. Valoarea medie a Cg A a fost mai mare în feocromocitoamele cu dimensiuni > 5 cm față de cele cu dimensiuni < 5 cm. Valoarea MN și NMN plasmatice nu s-a corelat cu dimensiunea tumorală. Valoarea MN și NMN plasmatice nu s-a corelat cu HTA. Vârsta pacienților la care s-a remis HTA postoperator a fost mai mică decât vârsta pacienților hipertensivi din lot și decât vârsta pacienților care au rămas hipertensivi postoperator.

Concluzii. Valoarea Cg A s-a corelat cu dimensiunea tumorală. Secreția catecolaminică nu s-a corelat cu dimensiunea tumorală și nici cu HTA. O parte dintre pacienți rămân hipertensivi postoperator, vârsta lor fiind mai mare decât vârsta pacienților în cazul cărora s-a remis HTA.

Cuvinte cheie: feocromocitom, catecolamine, HTA

ABSTRACT

Aim of the study. The study follows the correlation between tumor size, catecholamine secretion and Chromogranine A value, the correlation of high blood pressure with catecholamine secretion and postsurgery evolution of high blood pressure in order to improve the therapeutic approaches and prognostic in pheochromocytomas.

Material and methods. We have included 35 patients which had been diagnosed with pheochromocytomas in C.I. Parhon Institute. All patients had plasma and urinary metanephrines (MN) and normetanephrines (NMN), Chromogranine A (Cg A), adrenal CT, plasma and urinary cortisol, the 1 mg Dexametasone suppression test overnight. Blood pressure was measured and patients with high blood pressure had aldosterone/rennin ratio. All patients had surgery in Emergency Hospital Floreasca Bucharest and they had been followed after 2-4 weeks postsurgery for plasma and urinary MN and NMN, blood pressure, Chromogranin A.

Results. Median value of Cg A was bigger in pheochromocytomas greater than 5 cm compared with those smaller than 5 cm. Plasma MN and NMN value was not correlated with tumor size or with high blood pressure. Postsurgery some of the patients had high blood pressure and their age was bigger than the age of patients without high blood pressure.

Conclusion. Chromogranin A value was correlated with tumor size. Catecholamine secretion was not correlated with tumor size or high blood pressure. Postsurgery some of the patients had high blood pressure and their age was bigger than the age of patients without high blood pressure.

Key words: pheochromocytoma, catecholamine, blood pressure

INTRODUCERE

Incidența feocromocitoamelor a fost raportată ca fiind între 0,5 și 9,5 la 1.000.000 de persoane.

Deși aproximativ 10% au fost considerate ca parte a unor sindroame genetice, cercetările recente sugerează că procentul feocromocitoamelor familiale este mai mare. Tumorile secretante de catecolamine

Adresa de corespondență:

Dr. Rodica Petriș, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon“, B-dul Aviatorilor nr. 34-36, București

apar cu frecvență egală la bărbați și femei, la orice vârstă, în special în decadele 3, 4 și 5 de viață. Feocromocitoamele familiale tind să apară la o vârstă mai tânără. Distribuția pe sexe este aproximativ egală. În trecut aproximativ 2/3 erau descoperite la autopsie, dar în zilele noastre, datorită dezvoltării mijloacelor imagistice, feocromocitoamele reprezintă 1,5-18% din incidentalomalele adrenale descoperite cu ocazia efectuării unui examen imagistic pentru o altă boală abdominală. Leziunile sporadice sunt în general solitare, în timp ce în sindroamele familiale leziunile sunt în general bilaterale. Ocazional pot coexista cu paragangliomale extraadrenale. Simptomele sunt în general prezente și sunt datorate efectelor farmacologice ale excesului de catecolamine. Simptomele sunt episodice și includ instalarea rapidă a durerilor de cap, diaforeza generalizată, palpitații, anxietate, dureri toracice și dureri abdominale. Aceste crize sunt extrem de variabile și pot fi spontane sau declanșate de schimbări posturale, anxietate, exerciții sau manevre care cresc presiunea intraabdominală. Frecvent pacienții sunt diagnosticați cu feocromocitoame înainte să fie simptomatici datorită screeningului genetic pentru sindroame endocrine ereditare sau datorită descoperirii accidentale a unor mase adrenale cu ocazia efectuării unui examen imagistic pentru o altă patologie.

SCOPUL STUDIULUI

Având în vedere problemele diagnostice și terapeutice pe care le pun feocromocitoamele, acest studiu își propune să urmărească corelația dimensiunilor tumorale cu secreția catecolaminică și valoarea Cromograninei, corelația secreției catecolaminice cu tensiunea arterială, evoluția postoperatorie a HTA în scopul unei mai bune abordări terapeutice și îmbunătățirii prognosticului la pacienții cu feocromocitom.

MATERIAL ȘI METODE

Am inclus 35 de pacienți diagnosticați cu feocromocitom în perioada 2005-2012 în Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon” București. Pacienții s-au prezentat pentru evaluarea endocrinologică a unei formațiuni tumorale adrenale descoperită întâmplător cu ocazia efectuării unui examen imagistic pentru o simptomatologie care nu a avut legătură cu glanda adrenală ($n = 6$), pentru evaluarea unei HTA necontrolată terapeutic ($n = 20$) sau a unor extrasistole însoțite de dureri de cap, transpirații, precordialgii, flush ($n = 9$). Toți pacienții au

avut dozări ale MN și NMN plasmatice și urinare, Cromogranina A, CT adrenal, Cortizol plasmatic și urinar, testul de supresie cu 1 mg Dexametazonă overnight. S-au făcut măsurători ale TA, iar pentru pacienții hipertensivi s-a efectuat raportul aldosteron/activitate reninică plasmatică. Toți pacienții au fost operați la Spitalul de Urgență Floreasca laparoscopic sau prin chirurgie clasică și reevaluați postoperator la 2-4 săptămâni în Institutul de Endocrinologie „C.I. Parhon” București. Postoperator au fost măsurate MN și NMN plasmatice și urinare, Cromogranina A care au fost normale și s-a măsurat TA.

REZULTATE

Au fost 35 de pacienți: 25 de femei și 10 bărbați. Vârsta medie a pacienților a fost $55,14 \pm 12,6$ ani, cu o vârstă medie a femeilor de $54,4 \pm 12,51$ ani și o vârstă medie a bărbaților de $57 \pm 13,49$ ani. Au fost 20 de feocromocitoame drepte și 15 feocromocitoame stângi. Dimensiunea medie a feocromocitoamelor stângi a fost $5,42/4,13 \pm 2,27/1,77$ și dimensiunea medie a feocromocitoamelor drepte a fost $6,12/4,05 \pm 2,35/1,44$. Au fost 22 feocromocitoame cu dimensiuni > 5 cm și 13 feocromocitoame cu dimensiuni < 5 cm.

Valoarea medie a Cg A a fost $730,8 \pm 273,86$ (N: 20-100 ng/ml) și a fost mai mare în feocromocitoamele cu dimensiuni > 5 cm față de cele cu dimensiuni < 5 cm ($p = 0,0001$).

TABELUL 1. Valoarea Cg A în funcție de dimensiunea tumorală

	Valoarea medie a Cg A
Feo > 5 cm	$875,32 \pm 221,347$
Feo < 5 cm	$486,23 \pm 153,882$

Se poate constata chiar o creștere liniară a Cg A cu dimensiunea tumorală.

TABELUL 2. Valorile MN și NMN plasmatice în funcție de dimensiunea tumorală

	MN plasmatice	NMN plasmatice
Feo > 5	$414,73 \pm 109,786$	$687,95 \pm 101,101$
Feo < 5	$494,00 \pm 130,907$	$655,46 \pm 63,711$

Dimensiunile feocromocitoamelor nu s-au corelat cu secreția MN plasmatice ($p = 0,08$) sau NMN plasmatice ($p = 0,252$).

Din cei 35 de pacienți 29 au avut HTA: 16 pacienți HTA paroxistică și 13 pacienți HTA susținută. Vârsta medie a pacienților hipertensivi a fost $55,14286 \pm 12,66106$ ani. Au rămas cu HTA postoperator 10 pacienți cu o vârstă medie de $66,5 \pm 6,68$ ani.

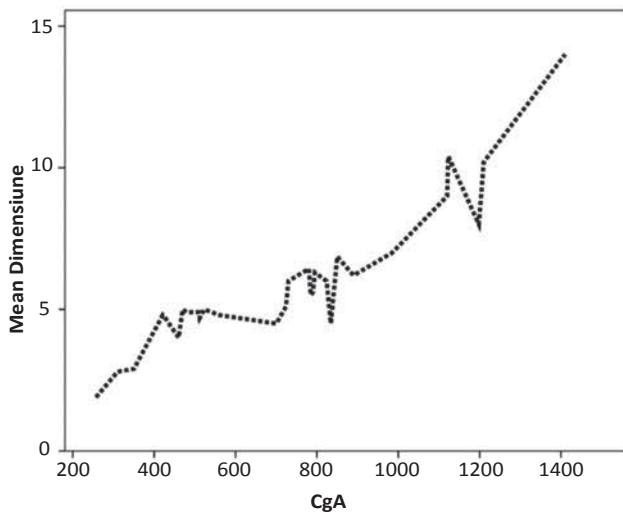


FIGURA 1. Creșterea Cg A în funcție de dimensiunea tumorală

TABELUL 3. Vârsta medie a pacienților cu și fără HTA preoperator

	HTA paroxistică	HTA susținută	Fără HTA
Vârsta medie	46,93 ± 12,75	63,76 ± 7,57	58,33 ± 6,56

Vârsta medie a pacienților cu HTA susținută a fost mai mare decât vârsta pacienților cu HTA paroxistică ($p = 0,000173$) și a pacienților normotensivi ($p = 0,13$).

TABELUL 4. Vârsta medie a pacienților cu și fără HTA postoperator

	HTA	HTA remisă
Vârsta medie	66,5 ± 6,68	37,2 ± 24,7

Vârsta medie a pacienților care au rămas cu HTA postoperator a fost mai mare decât vârsta pacienților hipertensivi din lot ($p = 0,000739$). Opt din cei 10 pacienți cu HTA postoperator au avut preoperator HTA susținută și doar 2 pacienți HTA paroxistică.

Postoperator HTA s-a menținut la pacienții cu HTA susținută preoperator ($p = 0,0001$). Vârsta medie a pacienților la care s-a remis HTA postoperator a fost mai mică decât vârsta medie a pacienților care au rămas cu HTA postoperator ($p = 0,0004$). HTA s-a remis în special la pacienții cu HTA paroxistică preoperator ($p = 0,0001$).

TABELUL 5. Valoarea medie a MN și NMN plasmatică pentru pacienții cu HTA și fără HTA

	HTA	Fără HTA
MN plasmatică	445,8276 ± 127,0919	436,1667 ± 107,1213
NMN plasmatică	682,8966 ± 92,02342	632 ± 65,42171

TABELUL 6. Valoarea MN și NMN plasmatică pentru pacienții cu HTA paroxistică, HTA susținută și pacienții fără HTA

	HTA paroxistică	HTA susținută	Fără HTA
MN plasmatică	427,625 ± 115,9361	468,2308 ± 141,0739	436,1667 ± 107,1213
NMN plasmatică	652,8125 ± 92,72412	719,9231 ± 79,49996	632 ± 65,42171

Valoarea medie a MN plasmatică a fost mai mare la pacienții cu HTA susținută față de pacienții cu HTA paroxistică ($p = 0,41$) și față de pacienții care nu au fost hipertensivi ($p = 0,59$). Valoarea medie a NMN plasmatică pentru pacienții cu HTA susținută a fost mai mare decât valoarea medie a NMN plasmatică a pacienților cu HTA paroxistică ($p = 0,04$) sau a pacienților fără HTA ($p = 0,03$).

DISCUȚII

Deși distribuția pe sexe este aproximativ egală în feocromocitoame, în lotul nostru de studiu feocromocitoamele au fost mai frecvente la femei. Surprinzător, nivelul seric al catecolaminelor nu se corelează cu dimensiunea tumorală. Aceasta pare să se datoreze producției rapide și secreției de catecolamine de către tumorile mici și secreției mai lente de catecolamine de către tumorile mari. Nici în lotul nostru de studiu valorile metanefrinelor și normetanefrinelor nu s-au corelat cu dimensiunile tumorale (valoarea p nu a fost semnificativă statistic).

Majoritatea feocromocitoamelor secretă cromogranină și nivelul cromograninei poate fi folosit ca marker tumoral pentru feocromocitoame. S-a propus chiar că nivelul cromograninei A reflectă dimensiunea tumorală. Rolul ei nu este bine cunoscut, dar prezența ubicuitară în țesuturile neuroendocrine și cosecreția ei cu hormoni peptidici și amine sugerează un rol în depozitarea peptidelor în granulele de secreție. În lotul nostru de studiu valoarea Cromograninei A s-a corelat cu dimensiunea tumorală.

În cazul feocromocitoamelor atunci când simptomele apar ele sunt datorate excesului de catecolamine. Hipertensiunea rezultată poate fi susținută (la jumătate din pacienți) sau paroxistică (la 1/3 dintre pacienți). Restul pacienților are TA normală. În lotul nostru de studiu 13 (37,14%) pacienți au avut HTA susținută, 16 (45,7%) HTA paroxistică și 9 (17%) au fost normotensivi. Labilitatea în TA se datorează eliberării episodice de catecolamine, depleției volumice cronice și alterării reflexelor simpatice. Episoadele hipertensive severe apar la majoritatea pacienților cu feocromocitom. Exocitoza catecolaminelor din feocromocitom poate juca un rol în asemenea paroxisme, dar majoritatea feocromocitoamelor au inervație simpatică minoră. Crizele

hipertensive sunt deseori cauzate de hemoragii spontane în tumoră sau de presiunea pe tumoră care determină eliberarea sângelui din venele sinusoidale care sunt bogate în catecolamine. În lotul nostru de studiu valoarea metanefrinelor și normetanefrinelor plasmatică nu s-a corelat cu HTA. Valoarea metanefrinelor și normetanefrinelor plasmatică a fost comparabilă la pacienții cu HTA și fără HTA. De asemenea, valoarea NMN plasmatică a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu HTA susținută față de pacienții cu HTA paroxistică, dar nu și în cazul MN plasmatică.

Rezecția laparoscopică a feocromocitoamelor a redus morbiditatea și a scurtat durata de spitalizare. Totuși, chiar și după rezecția completă a feocromocitoamelor HTA persistă sau este recurentă în 25% dintre cazuri. Recurența HTA este un indicator de reevaluare a feocromocitomului. Totuși, mortalitatea pe termen lung este mai mare decât cea așteptată. Într-un studiu suedez efectuat pe 121 pacienți operați de feocromocitom nu s-a înregistrat mortalitate perioperatorie, dar 50% dintre pacienți au rămas hipertensivi postoperator. În lotul nostru de studiu 10 (28,57%) din pacienții cu HTA au rămas hipertensivi postoperator, dar și-au normalizat MN și NMN plasmatică și urinare. Este necesară urmărirea pe termen lung a pacienților cu feocromocitom operat pentru stabilirea riscurilor cardiovasculare. Limitările studiului constau tocmai în faptul că mulți pacienți nu au fost urmăriți încă suficient de mult timp pentru stabilirea riscurilor cardiovasculare. De asemenea, din considerente financiare, screeningul genetic pentru sindroamele familiale nu s-a putut face pentru toți pacienții.

CONCLUZII

1. Dimensiunile feocromocitoamelor nu s-au corelat cu secreția MN plasmatică ($p = 0,08$) sau NMN plasmatică ($p = 0,252$).

2. Valoarea Cromograninei A s-a corelat cu dimensiunea tumorală ($p = 0,000$). S-a observat chiar o creștere liniară a Cromograninei A cu dimensiunea tumorală.
3. Valoarea metanefrinelor și normetanefrinelor plasmatică nu s-a corelat cu HTA ($p = 0,85$ pentru MN plasmatică și $p = 0,14$ pentru NMN plasmatică).
4. Valoarea medie a NMN plasmatică a fost mai mare în cazul pacienților cu HTA susținută față de pacienții cu HTA paroxistică ($p = 0,04$) și față de pacienții care nu au fost hipertensivi ($p = 0,03$).
5. Vârsta medie a pacienților cu HTA susținută a fost mai mare decât vârsta pacienților cu HTA paroxistică ($p = 0,000173$).
6. Vârsta medie a persoanelor în cazul cărora s-a remis HTA postoperator a fost mai mică decât vârsta medie a pacienților care au rămas cu HTA postoperator ($p = 0,0004$).
7. Postoperator HTA s-a remis la persoane cu HTA paroxistică preoperator ($p = 0,0001$).
8. Postoperator HTA s-a menținut la pacienții cu HTA susținută preoperator ($p = 0,0001$).
9. În lotul nostru de studiu nici un feocromocitom nu a fost malign. Dimensiunea tumorală nu s-a corelat cu malignitatea.

ACKNOWLEDGEMENT: This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD) 2007-2013, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/107/1.5/S/82839.

BIBLIOGRAFIE

1. De Graeff J. and B.J. Horak. The Incidence of Pheochromocytoma in the Netherlands. *Acta Med Scand*, 1964. 176: p. 583-93
2. Lloyd R.V. Adrenal cortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Mod Pathol*, 2011. 24 Suppl 2: p. S58-65
3. Yu T.L. [Familial pheochromocytoma. Report of 4 families]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 1992. 30(10): p. 628-30, 637
4. Bulow B. and Ahren B. Adrenal incidentaloma – experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Intern Med*, 2002. 252(3): p. 239-46
5. Mannelli M., et al. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol*, 1999. 141(6): p. 619-24
6. Young W.F., Jr. and D.E. Maddox. Spells: in search of a cause. *Mayo Clin Proc*, 1995. 70(8): p. 757-65
7. Arnaldi G. and M. Boscaro. Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012. 26(4): p. 405-19.
8. Eisenhofer G., et al. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem*, 2005. 51(4): p. 735-44.
9. Lehnert H. Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management. Preface. *Front Horm Res*, 2004. 31: p. IX-X.
10. Schulz C., G. Eisenhofer and H. Lehnert. Principles of catecholamine biosynthesis, metabolism and release. *Front Horm Res*, 2004. 31: p. 1-25
11. Giovanella L. and L. Ceriani. Serum chromogranin-alpha immunoradiometric assay in the diagnosis of pheochromocytoma. *Int J Biol Markers*, 2002. 17(2): p. 130-4

12. **Cotesta D., et al.** High plasma levels of human chromogranin A and adrenomedullin in patients with pheochromocytoma. *Tumori*, 2005. 91(1): p. 53-8
13. **Iacangelo A.L. and L.E. Eiden.** Chromogranin A: current status as a precursor for bioactive peptides and a granulogenic/sorting factor in the regulated secretory pathway. *Regul Pept*, 1995. 58(3): p. 65-88
14. **Lipsic E., et al.** Epinephrine producing pheochromocytoma. Is the secretory pattern decisive for the clinical manifestation? *J Endocrinol Invest*, 2004. 27(7): p. 691-4
15. **Gregori M., et al.** High blood pressure, ventricular tachycardia and transient left ventricular dysfunction: do not forget pheochromocytoma. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2011. 18(2): p. 57-9
16. **Munakata M., et al.** Altered sympathetic and vagal modulations of the cardiovascular system in patients with pheochromocytoma: their relations to orthostatic hypotension. *Am J Hypertens*, 1999. 12(6): p. 572-80
17. **Plouin P.F., et al.** Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(4): p. 1480-6
18. **Stenstrom G. and K. Svardsudd.** Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand*, 1986. 220(3): p. 225-32