

*Aleksandra Kruszyńska¹, Jadwiga Słowińska-Szrednicka¹, Maciej Otto²

Niemy klinicznie guz chromochłonny u kobiety z androgenizacją

Clinically silent pheochromocytoma in a female patient with androgenisation

¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

²Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Szmidt

Streszczenie

Kobieta, lat 29, została przyjęta do Kliniki Endokrynologii CMKP z powodu objawów androgenizacji i hiperandrogenemii, z podejrzeniem nieklasycznej formy wrodzonego przerostu nadnerczy. Ustalono rozpoznanie zespołu PCO. Stwierdzano okresowo nieznacznie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (maksymalnie 140/100 mmHg), okresowe spoczynkowe przyspieszenie czynności serca. W toku diagnostyki w badaniu USG uwidoczniło guz nadnercza prawego, potwierdzono jego obecność w badaniu MRI: guz o średnicy 22 mm bez cech naciekania, o małej zawartości lipidów, w TK opisano guzek odnogi bocznej nadnercza prawego 23 x 21 mm, o gęstości 20 HU (bez podania środka kontrastowego). Stwierdzono prawidłowe wydalanie metoksykatecholamin w moczu, nie uwidoczniło nieprawidłowego gromadzenia znacznika w scyntygrafii z użyciem MIBG ani w scyntygrafii receptorów somatostatynowych. Ze względu na obraz guza nadnercza w MRI i dyskretne objawy kliniczne – chwiejne nadciśnienie tętnicze i epizody tachykardii, wysunięto sugestię, że guz nadnercza jest guzem chromochłonnym; pacjentkę przygotowano fenoksybenzaminą do adrenalectomii laparoskopowej. W badaniu histopatologicznym usuniętego guza potwierdzono rozpoznanie *pheochromocytoma*.

Słowa kluczowe: guz chromochłonny (*pheochromocytoma*), androgenizacja, guz nadnercza

Summary

A 29-year-old female patient was admitted to the Endocrinology Department of CMKP due to androgenisation and hyperandrogenemia; non-classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) was suspected. The patient was diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS). Low-grade hypertension (maximum 140/100 mmHg) and episodes of tachycardia at rest were observed. Diagnostic ultrasound revealed a tumor of the right adrenal gland, which was confirmed by magnetic resonance imaging (MRI): a tumor of 22 mm in diameter without infiltration and with small lipid content. Computed tomography (without contrast) showed a tumor of the right adrenal gland, 23 x 21 mm, with a density of 20 HU. The level of metanephrines in a 24-hour urine collection was normal and no abnormal tracer accumulation was shown in an MIBG scan nor somatostatin receptor scintigraphy. Due to the appearance of the tumor on MRI and slight clinical signs: brittle hypertension and episodes of tachycardia, pheochromocytoma was suspected and the patient was premedicated with phenoxybenzamine for laparoscopic adrenalectomy. On histopathological examination pheochromocytoma was confirmed.

Key words: pheochromocytoma, androgenisation, adrenal tumor

WSTĘP

U kobiet z androgenizacją, tj. z hirsutyzmem, trądzikiem, wirylicacją, zaburzeniami miesiączkowania należy ustalić źródło nadmiernego wydzielania androgenów. U większości pacjentek androgenizacja jest następstwem zespołu PCO. W każdym jednak przypadku, zwłaszcza szybko narastającego hirsutyzmu, oraz w przypadku wystąpienia objawów wirylicacji, przede wszystkim przy podwyższonym stężeniu testosteronu > 2 ng/ml i DHEA-S > 8000 ng/ml, koniecz-

ne jest wykluczenie innych chorób jajników, tj. guza jajnika, hipertekozji oraz chorób nadnerczy (przerost nadnerczy, guz nadnerczy). U każdej badanej kobiety należy wykonać badanie USG narządu rodowego i nadnerczy, a w wybranych przypadkach badanie TK lub/i MRI nadnerczy.

Guz chromochłonny (*pheochromocytoma*) należy do rzadkich schorzeń, które powodują rozwój nadciśnienia tętniczego. Objawy kliniczne zależą od nadmiaru katecholamin wydzielanych przez guz, który

w około 90% przypadków zlokalizowany jest w nadnerczach. Guz chromochłonny może występować w postaci sporadycznej bądź rodzinnej i stanowić składową zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej. Najczęstszym objawem choroby jest napadowe nadciśnienie tętnicze z tachykardią, bólem głowy, bladością skóry i nadmiernym poceniem, ale również może być przyczyną utrwalonego nadciśnienia tętniczego, a niekiedy nie powoduje żadnych objawów klinicznych. W diagnostyce podstawowe znaczenie ma stwierdzenie zwiększonego wydalania metoksykatecholamin w moczu oraz badania lokalizacyjne (USG, TK, MRI i scyntygrafia z metajodobenzylguanidyną znakowaną jodem 131 – MIBG). Leczeniem z wyboru *pheochromocytoma* jest adrenalektomia, do której chorey powinien być przygotowany farmakologicznie lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne.

Prezentujemy opis niezwyklego skojarzenia androgenizacji w przebiegu zespołu PCO z guzem chromochłonny zlokalizowanym w obrębie nadnercza.

OPIS PRZYPADKU

Kobieta, lat 29, nauczycielka z zawodu, z wyrównaną w trakcie leczenia L-tyroksyną niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto, skierowana do Kliniki Endokrynologii CMKP z podejrzeniem nieklasycznej formy wrodzonego przerostu nadnerczy. Diagnostykę hormonalną rozpoczęła ambulatoryjnie ze względu na zaburzenia miesiączkowania o typie oligomenorrhea i amenorrhea, w ciągu ostatnich 3 lat przybyła na wadze 15 kg i pojawił się trądzik o nieznacznym nasileniu oraz hirsutyzm o nieznacznym nasileniu (7-8 punktów w skali Ferriman-Galweya). W badaniach ambulatoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie testosteronu = 1,27 ng/ml (norma < 1,0), DHEA > 30 ng/ml (norma 1,3-9,8) i 17-OH progesteronu = 7,2 ng/ml (norma – 0,2-1,3).

W badaniu przedmiotowym stwierdzono prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi (120/80 mmHg), tętno 90/min, czynność serca była miarowa. W trakcie hospitalizacji okresowo obserwowano zwiększone wartości ciśnienia tętniczego (wartości maksymalne 140/100 mmHg) i okresowo tachykardię (wartości maksymalne – 110/min). BMI pacjentki wynosiło 30,1 kg/m². Nie stwierdzono innych nieprawidłowości w badaniu fizykalnym.

W rodzinie występowały liczne choroby nowotworowe (rak jelita grubego, mięśniaki macicy, guz jajnika, guz tarczycy) oraz choroby układu sercowo-naczyniowego (udar mózgu, choroba niedokrwienna serca) i osteoporoza. Kuzynka pacjentki zmarła w 19 r.ż. z powodu raka nadnercza.

W toku diagnostyki stwierdzono:

1. Badania diagnostyczne oceniające przyczyny androgenizacji:

- prawidłowe stężenie 17-OH progesteronu i ACTH oraz wynik testu z Synacthenem (wzrost stężenia 17-OH progesteronu do 3,6 ng/ml) wyklucza WPN,
- obraz USG jajników typowy dla zespołu PCO, objawy kliniczne, niskie stężenie estradiolu, pod-

wyższone stężenia androstendionu = 19,8 nmol/l (norma: 1,4-14,3), testosteronu = 1,13 ng/ml (norma: 0,09-1,1) i DHEA-S = 4750 ng/ml (norma: 450-2700), w teście z 1 mg deksametazonu – zahamowanie wydzielania kortyzolu do 1,12 ug/dl, zmniejszenie stężenia androstendionu do 10,8 nmol/l, testosteronu do 0,61 ng/ml i DHEA-S do 1950 ng/ml były podstawą do wykluczenia zespołu Cushinga oraz autonomicznego wydzielania androgenów i do ustalenia rozpoznania zespołu PCO – zarówno wg kryteriów rotterdamkich, jak i AES 2006 (1).

2. Badania oceniające czynność hormonalną guza nadnercza:

- prawidłowe wydalanie metoksykatecholamin w moczu = 538-706 ug/d (norma: 100-1000),
- prawidłowe stężenie chromograniny A = 39 ng/ml (norma: 20-98),
- prawidłowe wartości aldosteronu i ARO w pozycji leżącej i po pionizacji,
- w teście z 1 mg deksametazonu – zahamowanie wydzielania androgenów > 50%,
- prawidłowe wydalanie 17-OH kortykoidów w moczu.

3. Badania obrazowe guza nadnercza:

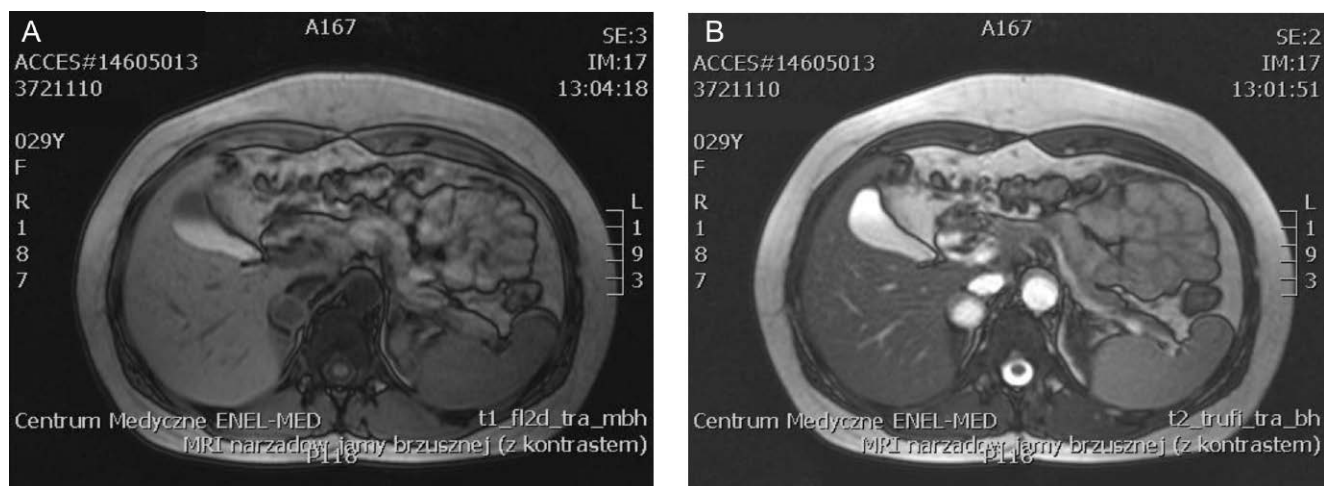
W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniło się rzuć nadnercza prawego masę ok. 24 mm, o równych, ostrych zarysach, echogeniczności podobnej jak wątroba, niewykazującej cech unaczynienia (ryc. 1).



Ryc. 1 Guz nadnercza prawego uwidocznił się w badaniu USG, śr. ok. 24 mm.

W badaniu MRI jamy brzusznej, które wykonano w pierwszej kolejności z uwagi na chorobę Hashimoto, uwidoczniło się litą zmianę guzową w nadnerczu prawym o śr. ok. 22 mm, w badaniu metodą przesunięcia chemicznego guz nie wykazywał obniżenia intensywności sygnału w tak zwanej przeciwfazie, nie zawierał związków lipidowych, obraz MRI mógl odpowiadać *pheochromocytoma/paraganglioma* (ryc. 2).

W badaniu TK jamy brzusznej – badanie jednofazowe (nie podano kontrastu jodowego z uwagi na podejrzenie guza chromochłonnego), guzek odnogi bocznej nadnercza prawego 23 x 21 mm, bez podania środka kontrastowego o densyjności 20 HU (ryc. 3).



Ryc. 2. (A) Guz nadnercza prawego uwidoczniiony w MRI śr. ok. 22 mm, przed podaniem kontrastu; (B) guz nadnercza prawego uwidoczniiony w MRI śr. ok. 22 mm, po podaniu kontrastu.



Ryc. 3. Guz nadnercza prawego uwidoczniiony w TK, 23 x 21 mm.

Badania obrazowe nadnerczy zostały przeprowadzone w Centrum Medycznym ENEL-MED SA w Warszawie (uzyskano zgodę na publikację wyników badań).

Scyntygrafia mIBG (^{123}I mIBG) nie wykazała gromadzenia znacznika w miejscu guza, badanie scyntygrafii receptorów somatostatynowych SRS ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ TOC) – bez widocznego patologicznego gromadzenia radioznacznika.

4. Badania wykluczające obecność zespołu wielogruzołowego:

- prawidłowe wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego w DZM,
- prawidłowe stężenia kalcytoniny, parathormonu, gastryny.

5. Inne badania: EKG – tachykardia zatokowa, bez innych nieprawidłowości, prawidłowy obraz serca w badaniu echokardiograficznym, prawidłowy obraz rtg klatki piersiowej, prawidłowy proteinogram, prawidłowe stężenia sodu, potasu i wapnia.

Ze względu na obraz guza nadnercza w MRI i dyskretne objawy kliniczne: chwiejne nadciśnienie tętnicze i epizody tachykardii, pomimo braku biochemicznego potwierdzenia guza chromochłonnego, pacjentka została przygotowana fenoksybenzaminą do adrenalektomii laparoskopowej. W trakcie operacji nastąpił nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz tachykardia, które ustąpiły po podwiązaniu naczyń nadnerczowych. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. W okresie pooperacyjnym nie obserwowano nadciśnienia tętniczego, a wartości tętna wynosiły 58-64/minutę.

Badanie histopatologiczne wykazało: mikroskopowo guz o utkaniu *pheochromocytoma*; chromogranina A (-), synaptofizyna (+). Nadnercze poza guzem o zwykłym utkaniu.

Operacja została przeprowadzona przez prof. M. Otto w Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej SPCSK WUM w Warszawie.

Ustalono ostateczne rozpoznanie: guz chromochłonny nadnercza prawego, zespół policystycznych jajników, choroba Hashimoto.

OMÓWIENIE

W diagnostyce różnicowej guzów nadnerczy należy uwzględnić zarówno nowotwory wywodzące się z różnych warstw kory, jak i z rdzenia nadnerczy. Objawy kliniczne, towarzyszące uwidocznionemu w badaniach obrazowych guzowi, mogą sugerować, jaki jest charakter guza i czy jest to zmiana czynna hormonalnie. W omawianym przypadku młoda kobieta diagnozowana była z powodu androgenizacji i hiperandrogenemii, ze względu na podwyższone stężenie 17-OH progesteronu – postawiono podejrzenie nieklasycznej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy, który wykluczono za pomocą testu z **Synacthenem**. Uwidocznienie guza nadnercza w badaniach obrazowych wymagało pilnej diagnostyki różnicowej, ponieważ, pomimo nieznacznie nasilonych objawów androgenizacji oraz stężeń androgenów niesugerujących zmiany o charakterze

złośliwym, wysoka densyjność guza w badaniu TK oraz jego obraz w badaniu MRI wymagały różnicowania w kierunku raka kory nadnercza. Wielofazowe badanie TK nie mogło zostać wykonane ze względu na ryzyko przełomu katecholaminowego, jeśli guz miałby charakter *pheochromocytoma*, co sugerował obraz MRI. Wywiady rodzinne były obciążone licznymi chorobami nowotworowymi, a kuzynka pacjentki zmarła w młodym wieku z powodu raka kory nadnercza. Objawy sugerujące guz chromochłonny były mało wyrażone – przed hospitalizacją pacjentka nie obserwowała nadciśnienia tętniczego, a epizody tachykardii wiązała ze zwiększonym napięciem emocjonalnym w sytuacjach stresowych, nie występowały inne objawy charakterystyczne dla guza chromochłonnego.

Celem oceny czynności hormonalnej guza wykonano szereg badań. Wykluczono guz wydzielający aldosteron lub kortyzol, zahamowanie androgenów w teście z 1 mg deksametazonu przemawiało przeciw autonomicznemu ich wydzielaniu. Wykonano dwukrotnie zbiórkę moczu na wydalanie metoksykatecholamin, uzyskując prawidłowe wyniki. Także stężenie chromograniny A mieściło się w zakresie wartości prawidłowych. W diagnostyce guza chromochłonnego znaczenie podstawowe mają metody biochemiczne (2). Stężenie metoksykatecholamin w moczu jest metodą charakteryzującą się 65% czułością i 95% swoistością (3). Zaleca się kilkukrotne wykonanie badań z moczu, bowiem zwiększa to czułość metody. Badaniem o dużo wyższej czułości (97%) jest stężenie metoksynadrenaliny i metoksyadrenaliny w osoczu (3). W diagnostyce biochemicznej można oznaczyć także: katecholaminy w osoczu i w moczu oraz wydalanie kwasu wanilinomigdałowego w moczu. Istotne znaczenie w diagnostyce guza chromochłonnego ma także określenie stężenia chromograniny A w osoczu, która jest białkiem wydzielanym z katecholaminami. Podwyższone stężenie chromograniny A stwierdza się także, między innymi, w raku rdzeniastym tarczycy oraz w gruczolakach przytarczyc.

W diagnostyce obrazowej guza chromochłonnego znajdują zastosowanie: ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, scyntygrafia z metajodobenzylguanidyną znakowaną jodem ^{131}I (MIBG), z ^{123}I MIBG, z ^{111}In oktreotydem, a także pozytonowa tomografia emisyjna z ^{18}F DOPA, z ^{18}F dopaminą lub ^{11}C hydroksytryptofanem.

Ocena charakteru guzów nadnerczy w tomografii komputerowej opiera się na ocenie ich gęstości; wartość gęstości poniżej +10 jednostek Hounsfielda (HU) jest charakterystyczna dla gruczolaków kory nadnerczy. Guzy typu *pheochromocytoma*, raki lub przerzuty cechują się gęstością zazwyczaj powyżej +10 HU. Nie można zatem tą metodą odróżnić guza chromochłonnego od przerzutu i raka, co w opisywanym przypadku utrudniało postawienie rozpoznania, ale też wskazywało na konieczność przeprowadzenia adrenalectomii. Badanie MRI również z dużym prawdopodobieństwem różnicuje gruczolaki kory nadnerczy od innych guzów (*pheochromocytoma*, przerzuty i raka). W obrazach T2-zależnych *pheochromocytoma* charakteryzuje się najsilniejszym sygnałem wśród wszystkich litych guzów nadnerczy. W opisywanym przypadku obraz MRI był bardzo charakterystyczny dla guza chromochłonnego, niemniej jednak brak potwierdzenia biochemicznego nie dawał pewności co do charakteru guza.

Scyntygrafia z MIBG znakowaną ^{131}I jest uważana za metodę o czułości 75-90% i blisko 100% swoistości dla zmian zlokalizowanych w nadnerczach, a scyntygrafia z oktreotydem charakteryzuje się czułością w zakresie 75-90%. W omawianym przypadku przeprowadzono oba badania, nie uzyskując gromadzenia znacznika w obrębie prawego nadnercza.

Pacjentka wymagała bezwzględnie adrenalectomii; pomimo braku biochemicznego potwierdzenia na operację została skierowana z sugestią, że guz nadnercza jest guzem chromochłonnym, do operacji została przygotowana fenoksybenzaminą. Badanie histopatologiczne usuniętego guza potwierdziło rozpoznanie guza chromochłonnego.

PIŚMIENNICTWO

1. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al.: Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4237-4245.
2. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego: Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonnym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10(1): 1-19.
3. Szosland K, Kopff B, Lewiński A: *Pheochromocytoma* – guz chromochłonny. *Endokrynol Pol* 2006; 1(57): 54-62.
4. Zgliczyński W (red.): *Wielka Interna: Endokrynologia. Część II*. Wyd. I, Medical Tribune Polska, Warszawa 2012.

otrzymano/received: 17.09.2013
zaakceptowano/accepted: 30.10.2013

Adres/address:
*Aleksandra Kruszyńska
Klinika Endokrynologii CMKP, Szpital Bielański
ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa
tel./fax: +48 (22) 834-31-31
e-mail: ak@cmkp.edu.pl