

Feokromosytooma voi olla salakavala tauti

Feokromosytooma on lisämunuaisen ytimestä lähtöisin oleva kromaffiinisolukon kasvain, joka erittää adrenaliinia ja noradrenaliinia. Se on harvinainen, ja koska se saattaa oireiltaan muistuttaa erehdyttävästi muita sairauksia, diagnoosi saattaa viivästyä. Kohtaukselliset oireet ovat feokromosytoomalle ominaisia. Feokromosytooma on useimmiten parannettavissa leikkauksella, mutta hoitamattomana se voi johtaa potilaan äkilliseen kuolemaan tai ehtiä levitä, jos kyseessä on pahanlaatuisesti käyttäytyvä kasvain. Ennen leikkausta aloitetaan alfasalpaus. Koska feokromosytoomaleikkauksiin liittyy esihoidettuinakin kuolleisuutta, leikkaukset on syytä keskittää endokriiniseen kirurgiaan erikoistuneisiin yksiköihin.

Noin 80–90 % katekoliamiineja tuottavista kasvaimista sijaitsee lisämunuaisissa, jolloin kyse on feokromosytoomasta. Lisämunuaisen ulkopuolisistakin kasvaimista eli paraganglioomista puolet sijaitsee vatsan alueella. Loput sijaitsevat ganglioketjun varrella kallonpohjasta lantion pohjaan ulottuvalla alueella. Paraganglioomat voivat olla hormonaalisesti aktiivisia tai inaktiivisia (Sane 2009, Kiviniemi ja Mäkelä 2011). Vuosina 1996–2000 Suomessa todettiin vuosittain vain noin 10–15 uutta feokromosytoomaa (Salmenkivi 2003). Nykyään ne ovat todennäköisesti aiempaa yleisempiä (Sane 2009). Kasvaimen harvinaisuuden vuoksi diagnoosivaihtoehto ei aina tule mieleen.

Feokromosytooma on yleensä hyvänlaatuinen, ja se voi olla joko sporadinen tai perinnöllinen. Perinnöllisiä on noin 25 % kaikista tapauksista, ja mitä nuorempi potilas on kyseessä, sitä todennäköisemmin tausta on geneettinen. Perinnöllinen feokromosytooma voi esiintyä molemmissa lisämunuaisissa.

Sporadisista feokromosytoomista noin 10 % on pahanlaatuisia eli lähettää etäpesäkkeitä. Periytyvissä tapauksissa pahanlaatuisuuden riski vaihtelee eri geenivirheiden mukaan. Erityisesti sukkinäattidehydrogenaasi-B:n (SDHB) mutaatioihin on liitetty kasvainten suuri pahanlaatuistumisriski (Sane 2009).

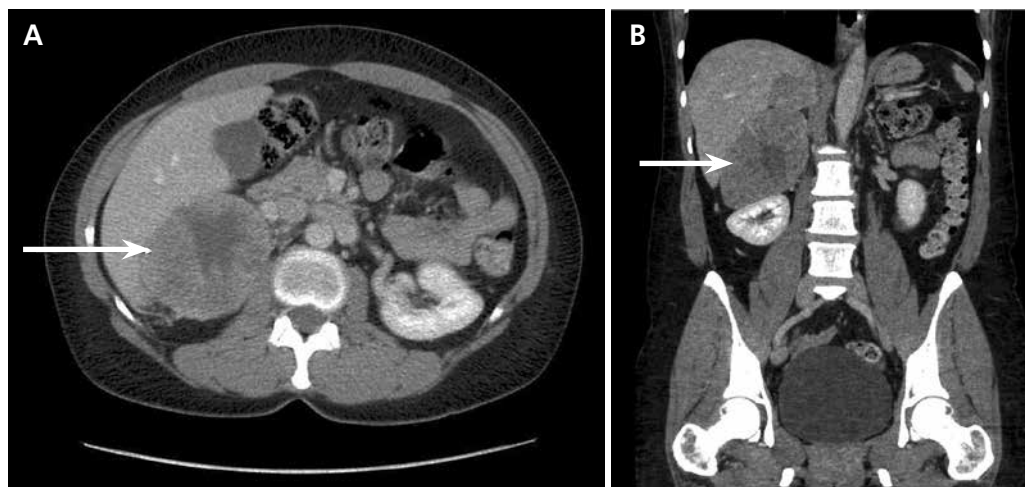
Feokromosytooma voi aiheuttaa kohtauksellisia oireita, kuten verenpaineen äkillistä nousua, päänsärkyä, tykytystä, vapinaa, voimakasta hikoilua, ahdistuneisuutta, pahoinvointia ja jopa sydäninfarktia muistuttavan tilan EKG-muutoksineen. Toisaalta kasvain voi olla myös täysin oireeton ja tulla ilmi sattumalta muiden kuvantamistutkimusten yhteydessä. Kun lisämunuaiskasvain on todettu, on aina muistettava sulkea pois feokromosytooma (Schalin-Jäntti 2010).

Oma potilas

Aikaisemmin terveelle noin 50-vuotiaalle naiselle tehtiin päiväkirurgisesti gynekologinen toimenpide. Leikkaus sujui ongelmitta, mutta leikkauksen jälkeen virtsaamisen yhteydessä potilas muuttui huonovointiseksi ja oksensi. Hänen verenpaineensa nousi arvoon 225/135 mmHg. Lisäksi ilmaantui rinnan ahdistusta, päänsärkyä ja huimausta sekä rytmihäiriöitä. Potilas sai heräämössä beetasalpaajaa suonensisäisesti. Sisätautilääkärin konsultaation perusteella heräsi epäily feokromosytoomasta, ja potilas siirrettiin valvontaosastolle telemetriaseurantaan. Beetasalpaajalääkityksestä pidättäydyttiin ja varalle ohjelmoitiin nitroinfuusio, jota ei kohtauksen väistyttyä tarvittu. Vuorokausivirtsan metanefriinien ja normetanefriinien keräys ohjelmoitiin.

EKG:ssä ei todettu iskemiaa. Sydämessä kuitenkin ilmeni johtumishäiriöitä ja kehittyi pieni sydänmerkkiainepäästö, troponiini T:n pitoisuus suureni arvoon 71 ng/l (normaali < 50 ng/l). Sydämen kulkuvauksessa ei todettu liikehäiriöitä tai muuta poikkeavaa. Potilas siirtyi kardiologiselle vuodeosastolle jatkohoitoon. Siellä hänellä todettiin tuore diabetes, glukoosin paastoarvo oli suurentunut (8,3 mmol/l) ja HbA_{1c} oli 6,8 % (51 mmol/mol). Klassisia diabeteksen oireita ei esiintynyt ja potilas

2375



KUVA 1. Feokromosytooma oikeassa lisämunuaisessa. **A)** TT-kuva, **B)** magneettikuva.

oli normaalipainoinen. Glutamaattidekarboksylaasi (GAD)-vasta-aineet olivat negatiiviset. Diabeteksen hoidoksi aloitettiin metformiini annoksella 500 mg kerran vuorokaudessa. Sydämen rytmihäiriöiden vuoksi aloitettiin bisoprololi annoksella 2,5 mg/vrk, ja potilaalle ohjelmoitiin polikliinisesti Holter-tutkimus sekä rasisuskoe, jotka peruttiin feokromosytoomadiagnoosin varmistuttua. Osastojakson aikana sekä kotiolosuhteissa potilaan verenpaineet olivat pikemminkin matalat, joten verenpainelääkitystä ei aloitettu.

Potilaalla oli ollut noin kymmenen vuoden ajan kuvantunkaltaisia kohtauksellisia oireita, joita oli vuosia aikaisemmin epäilty paniikkihäiriöksi. Hänet oli kertaalleen ulkomailla viety kohtauksen vuoksi ambulanssilla sairaalaan. Diagnoosia edeltävänä vuonna hän oli ollut migreeniepäilyn vuoksi tutkimuksissa neurologian poliklinikassa. Potilas oli oppinut välttämään tilanteita, joissa kohtausoireisto laukesi. Näitä olivat stressaavat tapahtumat tai tietyt jumppasennot. Viime aikoina kohtausoireita oli esiintynyt useammin, noin kerran kuukaudessa.

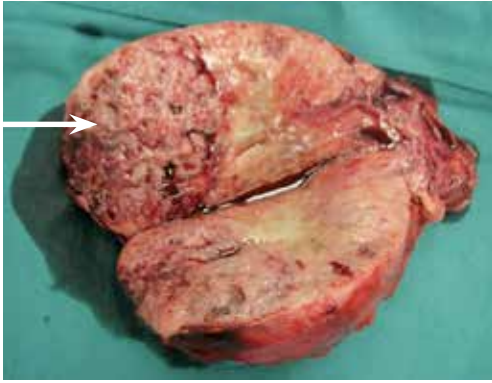
Laboratoriokokeiden tulokset sopivat feokromosytoomaan. Kohtauksen aikana otettu vuorokausivirtsan metanefriinipitoisuus oli voimakkaasti suurentunut, 312,0 μmol (viitearvo < 1,7 μmol) ja normetanefriinipitoisuus oli 66,0 μmol (< 4,0 μmol). Myös plasman kromograniniini A:n (CgA) pitoisuus oli selvästi suurentunut, 65 nmol/l (< 6 nmol/l). Beetasalpaaja tauotettiin, ja potilas kutsuttiin kiireellisesti sisätautiosastolle tietokonetomografiaa (TT) ja alfasalpauksen aloittamista varten. Vartalon TT:ssä nähtiin oikeassa lisämunuaisessa feokromosytoomaksi sopiva erittäin kookas, epätasaisesti tehostuva, osin nekroottinen, tarkkarajainen ja halkaisijaltaan yli 10 cm:n mittainen kasvain, joka kasvoi alaonttolaskimoon ja sivusi maksaa ja munuaista (**KUVA 1**). Etäpesäkkeitä ei havaittu. Lisälöydöksenä oikealla keuh-

kossa alalohkovaltimon tyvessä todettiin emboliaan sopiva paikallinen varjoainepepuutos. Radiologisesti ei ollut mahdollista erottaa, oliko kyseessä hyytymä vai kasvaimen aiheuttama tulppa.

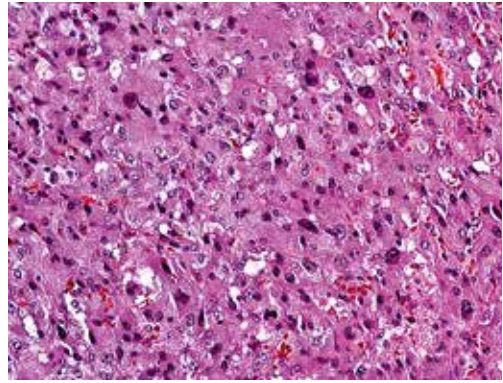
Potilaalle aloitettiin antikoagulaatiohoito (enoksapariini), kasvaimen vuotoriskin vuoksi pienennetyllä annoksella. Esihoidoksi aloitettiin alfasalpaus fenoksibentsamiinilla 10 mg:n annoksena ensin kerran ja myöhemmin kaksi kertaa vuorokaudessa. Isompaa annosta potilas ei hypotension vuoksi sietänyt. Kotiutumisen jälkeen muutaman vuorokauden kuluttua lääkelistalle palautettiin takykardian vuoksi beetasalpaaja.

Komplisoituneen taudinkuvan vuoksi päädyttiin yhteistyöleikkaukseen, jossa mukana olivat endokriininen, maksa- ja verisuonikirurgi. Leikkausta edeltäneen noin neljän viikon esihoidon jälkeen potilaalta poistettiin laparotomiateitse oikea lisämunuainen (**KUVA 2**). Kasvaintapin sisältävä alaonttolaskimon osa poistettiin, ja sen tilalle rakennettiin potilaan omasta reisilaskimosta korvaava suoni. Leikkauksen aikana potilaan verenpaine kohosi ajoittain. Leikkauksen jälkeen sen sijaan esiintyi voimakasta hypotensiota, ja potilas tarvitsi vasopressoritukea. Muutaman vuorokauden teho-osastohoidon jälkeen potilas toipui hyvin ja hänet kotiutettiin. Antikoagulaatiohoitoa jatkettiin.

Histopatologisesti kyseessä oli feokromosytooma, jossa oli laaja suoni-invasio muun muassa alaonttolaskimoon sekä paikallinen infiltraatio ympäröivään pehmytkudokseen (**KUVA 3**). Proliferaatioaktiivisuus MIB-1-vasta-aineella oli suurimmillaan 2–3 %. Koska WHO:n luokituksen mukaan vasta levinnyttä feokromosytomaa kutsutaan pahanlaatuiseksi eikä potilaalla ollut kuvantamistutkimusten perusteella tai muuten varmennettuja etäpesäkkeitä, luokiteltiin potilaan kasvain mahdollisesti pahanlaatuiseksi (borderline) kasvaimeksi.



KUVA 2. Poistettu oikea lisämunuainen ja siinä näkyvä feokromosytooma.



KUVA 3. Feokromosytoomalle tyypillistä, runsassytoplasmaista kasvainsolukkoa. Tumissa näkyy voimakasta muodon ja koon vaihtelua sekä paikoin hyperkromasiaa.

Endokrinologian poliklinikan jälkitarkastuksessa kuukauden kuluttua kotiuttamisesta potilas oli terve. Hänen vuorokausivirtsansa metanefriini- ja normetanefriinipitoisuudet sekä plasman CgA-pitoisuus olivat pienentyneet viitealueelle, eikä kromaffiinisen, adrenergisen kudoksen gammakuvauksessa (MIBG) tullut esille poikkeavia kertymiä. TT:ssä havaittiin vanha hyytymä oikean keuhkon alalohkovaltimossa. Mitään kasvainembolisaatioon viittaavaa ei todettu. Antikoagulaatiohoidossa siirryttiin varfariinilääkitykseen. Endokrinologian poliklinikka jatkaa potilaan seurantaa. Potilaalle ohjelmoitiin feokromosytoomaan yhdistettyjen mutaatioiden selvityksiä. Sukkinaattidehydrogenaasin alayksiköiden (SDHB ja SDHD), von Hippel–Lindaun taudin (VHL-geenin) sekä RET-geenin mutaatioiden selvitystulokset olivat negatiiviset.

Pohdinta

Paras työkalu feokromosytooman diagnosimiseksi on klinikon herkkä epäily taudin mahdollisuudesta, jolloin tulee suorittaa vuorokausivirtsan metanefriinien ja normetanefriinien keräys sekä natiivi- ja varjoainetehosteinen TT. Endokrinologian yksikkö koordinoi jatkotutkimukset ja hoidon.

Yleensä feokromosytooman jäljille johtaa kohtauksellinen oireisto. Taudinkuva voi muistuttaa paniikkihäiriötä tai migreenikohtausta, kuten potilaallamme. Joskus epäillyn sydäninfarktin tai takotsubo-oireyhtymän taustalta paljastuu feokromosytooma (Marcovitz ym. 2010). Kohtauksen laukaisevia tekijöitä voivat olla fyysinen rasitus, järkytys, vatsan

palpaatio, ulostaminen ja virtsaaminen sekä anestesia tai leikkaus. Potilaamme tapauksessa leikkauksenjälkeinen virtsaamisen ponnistelu laukaisi kohtauksen. Myös jotkin lääkkeet kuten sympatomimeetit, noradrenaliinin takaisinoton estäjät tai monoamiinioksidaasin estäjät voivat käynnistää oireita (Neary ym. 2011). Pysyvästi kohonnutta verenpainetta tavataan noin 60–70 %:lla ja diabetesta jopa 40 %:lla potilaista (Sane 2009). Feokromosytooman mahdollisuus tulee muistaa suljettaessa pois sekundaarista verenpainetauti.

TT ei varmuudella erota feokromosytoomaa lisämunuaiskarsinoomasta tai etäpesäkkeestä. Tämän vuoksi lisämunuaiskasvainten taustalta on aina muistettava seuloa vuorokausivirtsan metanefriinit ja normetanefriinit. Raskauden aikana feokromosytooman oireet voivat muistuttaa pre-eklampsian oireita, jolloin oikea diagnoosi voi jäädä tekemättä. Koska äiti- ja lapsikuolleisuus hoitamattomaan raskauden aikaiseen feokromosytoomaan on jopa 48 %, on kasvaimen mahdollisuus tärkeää muistaa. Kasvain voidaan tuolloin todeta magneettikuvauksella (Metso ym. 2011).

Feokromosytoomaepäilyissä ei tule aloittaa beetasalpaajalääkitystä, koska se voi pahentaa oirekuvaa. Beetasalpaus estää vasodilataatiota, jolloin ilman alfasalpausta vasokonstriktion osuus dominoi feokromosytoomamyrskyssä ja seurauksena voi olla hallitsematon verenpaineen nousu ja jopa keuhkopöhö. Vähintään

2377

2–3 viikkoa ennen leikkausta aloitetaan esihoidoksi alfasalpaaja. Alfasalpauksen aloittamisen jälkeen lääkitykseen liitetään myöhemmin beetasalpaaja, jos takykardiaa ilmaantuu. Jos potilas ei esimerkiksi vaikean ortostatismien vuoksi siedä alfasalpaajaa, voidaan tilalla käyttää kalsiuminestäjää. Vaikeimmissa tapauksissa on käytetty tyrosiinianalogi metirosiinia, joka estää katekoliamiinisynteesiä. Alfasalpaus lopetetaan leikkausta edeltävänä iltana ja potilaan riittävästä nesteytyksestä huolehditaan. Beetasalpaaja lopetetaan leikkauksen myötä, ellei potilaalla ole muuta aiheutta käyttää lääkitystä. Verenpainekriisissä voidaan käyttää suonensisäistä nitraattia, natriumnitroprussidia, labetalolia tai fentolamiinia (Pacak 2007).

Alle 50-vuotiailta feokromosytoomaan sairastuneilta potilailta tulisi tutkia perinnöllisen taudin, kuten MEN 2 -oireyhtymän, von Hippel–Lindaun taudin, isoituneen familiaalisen feokromosytooman, tyyppin 1 neurofibromatoosin ja paraganglioomaoireyhtymän mahdollisuus (Kiviniemi ja Mäkelä 2011). Diagnostisissa tutkimuksissa ei edelleenkään ole mahdollista histopatologisesti tai immunohistokemiallisesti varmuudella erottaa myöhemmin metastasoiivia kasvaimia hyvälaatuisista. Salmenkivi on väitöskirjatutkimuksessaan (2003) todennut metastasoituneissa kasvaimissa esiintyvän tiettyjä histopatologisia piirteitä: tuumorinekroosia, suoni-invaasiota, kapseli-invaasiota ja lisääntynyttä kasvainsolujen proliferaatiota MIB-1-vasta-aineella tai mitoosien määrällä mitattuna. Jos kasvaimessa esiintyy yksikin edellä kuvattu histologinen piirre, kyseessä on rajalaatuinen (borderline) feokromosytooma tai paragangliooma, kuten potilaallamme.

Lopuksi

Feokromosytoomapotilaat tulisi leikata endokirurgiaan erikoistuneissa yksiköissä ja heidän jatkoseurantansa järjestää endokrinologian poliklinikassa. Potilaat, joilla on perinnöllinen tai mahdollisesti pahanlaatuisen luonteisesti käytetty feokromosytooma, jätetään endokrinologian klinikan seurantaan. Harvinaista metatasoitunutta feokromosytoomaa sairastavat potilaat kuuluvat syöpätautien yksikön hoitoon. ■

JOHANNA PARONEN, LT, endokrinologian ja sisätautien erikoislääkäri
HYKS, Jorvin sairaala, medisiininen tulosyksikkö, endokrinologian klinikka

MIKA VÄISÄNEN, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri
HYKS, Jorvin sairaala, operatiivinen tulosyksikkö, vatsaelinkirurgian klinikka

HELENA LEIJON, patologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja HUSLAB, patologian laitos, Haartman-instituutti

SIDONNAISUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Kiviniemi H, Mäkelä J. Feokromosytooman ja paragangliooman diagnostiikka ja hoito. *Suom Lääkäril* 2011;39:2843–48.
- Marcovitz PA, Czako P, Rosenblatt S, Billecke SS. Pheochromocytoma presenting with Takotsubo syndrome. *J Interv Cardiol* 2010;23:437–42.
- Metso S, Jaatinen P, Eskola M, ym. Feokromosytooma ja raskaus. *Suom Lääkäril* 2011;66:2849–54.
- Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma – don't be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med* 2011;364:2268–70.
- Pacak K. Approach to the patient. Perioperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069–79.
- Salmenkivi K. Tumor markers in pheochromocytoma. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2003.
- Sane T. Lisämuunaukset. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim 2009, s. 351–454.
- Schalin-Jäntti C. Ongelmana sattumalta todettu lisämuunaukaskasvain. *Duodecim* 2010;126:1037–45.

Summary

Pheochromocytoma can be an insidious disease

Pheochromocytoma is a tumor of the chromaffin tissue, originating from the suprarenal medulla and secreting catecholamines, adrenalin and noradrenalin. Because the symptoms of this rare disease may deceptively resemble those of other diseases, its diagnosis may be delayed. Episodic symptoms are characteristic of pheochromocytoma. In most cases the tumor is curable with surgery, but untreated may lead to sudden death of the patient, or have time to spread. Alpha-blockade is started before the operation. The operations should be concentrated to units specialized in endocrine surgery.