

Kraftigt svängande blodtryck var symtom på feokromocytom

KONSTANTINA VOZOUNERAKI, ST-läkare, medicinkliniken, Länssjukhuset Sundsvall–Härnösand
konstantina.vouzouneraki@lvn.se
PER HELLMAN, professor, institutionen för kirurgiska vetenskaper

STAFFAN WELIN, överläkare, kliniken för onkologisk endokrinologi; båda Akademiska sjukhuset, Uppsala
EVA RASK, överläkare, vid tiden för fallet Länssjukhuset Sundsvall–Härnösand

Feokromocytom är en ovanlig tumör som utgår från kromaffina celler i binjuremärgen. Dessa producerar och frisätter katekolaminer. Incidensen är 2–8 fall/miljon invånare/år [1]. Feokromocytom förekommer i alla åldersgrupper men är vanligast i 40–50-årsåldern [2]. Cirka 5 procent av incidentalom i binjuren visar sig vara feokromocytom [3]. Andelen varierar dock mycket i olika studier [4]. I en svensk kohortstudie av patienter med adrenal incidentalom visade sig bara 1 av 226 patienter ha feokromocytom [5].

10 procent av feokromocytom är maligna. Definitionen av malignitet kräver förekomst av metastaser [6].

I många fall är feokromocytom asymtomatiska. Enligt flera studier förblir cirka 75 procent av alla feokromocytom upptäckta under patientens livstid [7].

Huvudvärk (80 procent), palpitationer (64 procent) och svettningar (57 procent) är de vanligaste symtomen, så kallad »klassisk triad«. Feokromocytom kan ge symtom och fynd från flera olika organsystem. Paroxysmal hypertoni (förekommer hos 50 procent av patienterna), takykardi, hyperglykemi samt stressinducerad kardiomyopati (takotsuboliknande) är viktiga. Fler symtom som kan förekomma är polyuri, polydipsi, dyspné, tremor, viktneigång, perifer blekhet med efterföljande rodnad (flushing), allmän muskelsvaghet och psykiatriska symtom (framför allt panikångest) [8–10].

I sällsynta fall kan feokromocytom manifesteras sig med paroxysmal hypotoni och snabbt växlande hypertoni och hypotoni (var 7–20:e minut) [11–14].

FALLBESKRIVNING

En 78-årig kvinna med tablettbehandlad hypertoni, insulinbehandlad diabetes mellitus sedan 5 år samt nyligen diagnostiserad polymyalgia rheumatica sökte akutmottagningen i början av juni 2013 med 24 timmars anamnes på dyspné, tryck i bröstet, illamående, kräkningar och svettningar. Hon uppgav en liknande episod i samband med hypoglykemi 10 månader tidigare. Hon hade också haft symtom i form av trötthet och allmän muskelsvaghet sedan 2 veckor tillbaka varför hon hade sökt vårdcentral och påbörjat kortisonbehandling för misstänkt polymyalgia rheumatica.

På akutmottagningen var patienten kallsvettig och hade takykardi upp till 150 slag/min, med kraftigt svängande blodtryck mellan 250/120 och 75/55 mm Hg inom loppet av några minuter. Med tanke på hypotoni, takykardi och tryck i bröstet påbörjades utredning med datortomografi av torax och buk med kontrastvätska på grund av misstanke om aortadissektion, lungemboli eller perikardvätska. Undersökningen visade inget av de ovannämnda, däremot en 6×9×6,5 cm stor förändring på platsen för höger binjure (Figur 1 och 2).

Patienten fick vätska på akutmottagningen och blodtrycket stabiliserades. Feokromocytom misstänktes redan efter den-



Figur 1 och 2. Datortomografiundersökning av torax och buk visade en 6×9×6,5 cm stor förändring på platsen för höger binjure.

na datortomografiundersökning, och prov på fria P-metoxikatekolaminer togs.

Under vårdtiden fortsatte episoderna med kraftigt svängande blodtryck, associerat med ångest, takykardi och kallsvettighet, framför allt när hon låg på höger sida. En episod dokumenterades med blodtryck varierande mellan 88/65 och 160/105 mm Hg inom 13 min och andra med svängande blodtryck mellan 250/120 och 60/40 mm Hg inom 1,5 timme (Figur 3). Behandling med alfablokckad (doxazocin) inleddes på grund av stark misstanke om feokromocytom, vilket verifierades av provsvar som visade P-metoxiadrenalin 36,5 nmol/l (referensvärde <0,3) och P-metoxinoradrenalin 8,8 nmol/l (referensvärde <0,6) (Tabell I). Patienten förbättrades kli-

■ SAMMANFATTAT

Feokromocytom är en ovanlig tumör med varierande manifestationer och diffusa symtom. Hos vår patient var kraftigt svängande blodtryck det mest framträdande symtomet.

Patientens blodtryck ändrades ibland inom minuter med kraftig allmänpåverkan. Hypertoni- och hypotoniattacker minskade efter upptrappning av alfablokckad och vätskebehandling.

Få liknande fall finns beskrivna i litteraturen, och mekanismen bakom hypotonin kvarstår okänd.

Efter operation blev patienten symtomfri med välkontrollerat blodtryck och utan behov av insulin. Initialt fanns det misstanke om malign tumör men det har inte framkommit tydliga fynd på metastasering. Patienten följs dock avseende detta.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

niskt efter upptrappning av alfablokad och blev utskriven 2 veckor senare. Endokrinkirurg vid Akademiska sjukhuset i Uppsala kontaktades och operation planerades efter optimal medicinsk behandling.

Takykardi igen 10 dagar senare

Patienten sökte igen efter 10 dagar, kraftigt allmänpåverkad och ångestfylld. Hon hade tidigare under dagen varit illamående, kräkts, kallsvettats och svimmat vid ett tillfälle. På akutmottagningen pendlade blodtrycket mellan 70/45 och 280/110 mm Hg och patienten hade åter takykardi. Saturatio- nen var 90 procent med 10 liter syrgas. Patienten upplevdes som konfusorisk och fördes till intensivvårdsavdelningen. Doxazocindosen ökades från 8 mg till 12 mg 2 gånger dagligen. Då systoliskt målblodtryck 120 mm Hg i sittande och 100 mm Hg i stående ej uppnåddes och takykardin kvarstod, fick pa- tienten även metoprolol och labetalol.

Vid ankomsten visade lungröntgen vidgade lungkärl, och transtorakal ekokardiografi visade hypertrof vänsterkam- mare med ejektionsfraktion 65 procent. Detta tolkades som en hjärtpåverkan sekundärt till långvarig katekolaminpåver- kan. På grund av konfusion utfördes DT-undersökning av hjärna, men den var utan anmärkning. Ny DT-undersökning av buk avslöjade nyttillkomna osteosklerotiska förändringar i L5-S1 som gav misstanke om metastasering av feokromocyt- om. Under vårdtiden utvecklade patienten recidiverande hö- gersidig pleuravätska, och pleuratappning utfördes 2 gånger. Analys av pleuravätskan visade inte några tumörceller utan den bedömdes vara sekundär till alfablokaden och hjärt- svikt. Patienten fick därför vätskedrivande mediciner med god effekt.

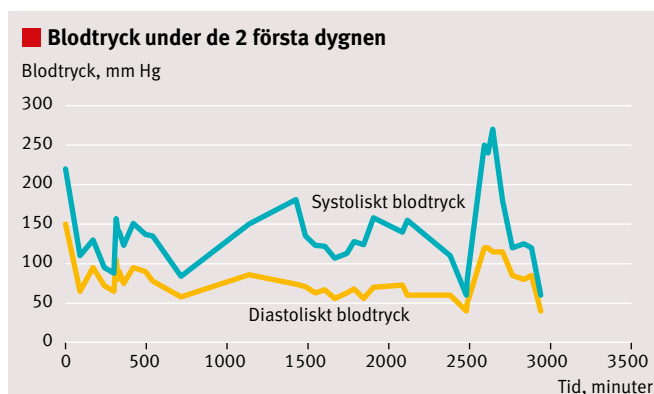
Efter 15 dagars vårdtid flyttades patienten till Akademiska sjukhuset i Uppsala för adrenalectomi. Trots behandling med 40 mg doxazocin samt enalapril 10 mg, furosemid 40 mg, felo- dipin 10 mg och metoprolol 50 mg per dag hade patienten inte optimal reglering av blodtrycket.

Misstanke om malign tumör

Anestesi och operation gick bra med noggrann monitorering utan blodtrycks- eller pulsförändringar peroperativt. Tumö- ren låg i höger binjure, var 9 cm stor och avlägsnades med en öppen operation. Efter operationen gick patienten hem i till synes gott skick utan insulin, som kunde sättas ut på grund av väl kontrollerade glukosvärden. På grund av storleken och de misstänkta osteosklerotiska förändringarna fanns misstan- ke om malign tumör. PAD visade ett Ki67-index (prolifera- tionsmarkör) på 10 procent och utbredda nekrosor samt vissa tecken på misstänkt malignitet, till exempel växt i periadrenal fettvävnad, uttalad cellatypi och invasiv växt i kapseln. Detta tydde på misstänkt icke-radikal excision, trots att det peroperativa intrycket var att tumören tagits ut hel makro- skopiskt med tydligt intakt kapsel.

Postoperativ utredning och uppföljning

Preoperativt hade viss misstanke framkommit om att föränd- ringen utgjordes av ett paragangliom (extraadrenalt feokro-



Figur 3. Blodtrycket mäts kontinuerligt efter patientens inskrivning på vårdavdelning.

mocytom) som skulle ligga nära binjuren, framför allt på grund av intrycket från DT-bilden. Visst stöd för detta fanns också i PAD, även om varken det eller malignt feokromocytom helt säkert kunnat diagnostiseras. En ¹¹C-hydroxiefedrin- (HED) PET utfördes också postoperativt som var negativ. Två månader postoperativt var P-metoxiadrenalin <0,2 och P-metoxinoradrenalin 0,3 – det vill säga normala värden.

Postoperativt mår patienten mycket bra utan behov av insu- lin, men behöver en låg dos antihypertensiva läkemedel och har problem med smärta i höger ben. En förändring invid soasmuskeln på höger sida har noterats postoperativt som tänkbar grund för detta, och denna tillväxer. Den är negativ på HED-PET och har biopsrats utan tydliga tecken på me- tastasering av feokromocytom. Utredning pågår angående ge- nesen till denna.

DISKUSSION

Feokromocytom är en ovanlig tumör men troligtvis under- skattad då majoriteten diagnostiseras post mortem på grund av varierande manifestationer och diffusa symtom [7,8]. Katekolaminfrisättning påverkar via det autonoma nervsys- temet (alfa- och betareceptorer) flera organ och olika metabo- la processer, och ger därför symtom från flera organsystem, dock individuella för olika patienter. I vårt fall hade patienten kraftigt svängande blodtryck, ibland inom några minuter. Liknade fall finns beskrivna i litteraturen, men mekanismen bakom hypotoni är fortfarande okänd även om olika teorier finns [11-14].

Redan i början 1900-talet observerade man att hypotoni fö- rekom hos patienter som hade en adrenalindominerad pro- duktion, och det har även spekulerats i att detta kan bero på hypovolemi, hyposensibilisering av adrenerga receptorer el- ler upphörande adrenalinsekretion på grund av tumörnekros [11,13]. De snabba blodtrycksfluktuationer som också disku- teras i denna artikel antyder däremot att baroreceptorer kan vara inkopplade genom att reagera på katekolaminmedierad vasokonstriktion och via det autonoma nervsystemet minska den perifera vaskulära resistansen och hjärtminutvolymen [13].

Under senare år har några andra fallbeskrivningar publi- cerats med kraftigt fluktuerande blodtryck hos patienter med noradrenalindominerad sekretion [12,14]. Det har disku- terats att noradrenalin via vasokonstriktion ändrar kapillär- permeabilitet och intravaskulär volym och därmed orsakar ett vätskeläckage till det extravaskulära rummet, vilket leder till hypovolemi när vasokonstriktionen upphör [15]. I en fall- beskrivning där man monitorerat flera parametrar under at- tacker med fluktuerande blodtryck har man dokumenterat att det är den perifera vaskulära resistansen som varierar mest under attackerna, vilket skulle kunna vara kopplat till

TABELL 1. Laboratorieanalyser

Prov	Resultat	Referensintervall
U-Met-adrenalin	162,5 µmol/d	<1,7
U-Met-adrenalin/kreatinin	20 402 µmol/mol	20–190
U-Met-noradrenalin	13,3 µmol/d	<3,5
U-Met-noradrenalin/kreatinin	1 668 µmol/mol	70–340
P-Kromogranin B	10,7 nmol/l	<1,8
P-Kromogranin A	40 nmol/l	<3
fP-Metoxiadrenalin	36,5 nmol/l	<0,3
fP-Metoxinoradrenalin	8,8 nmol/l	<0,6

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

vasokonstriktion [12]. En annan intressant aspekt handlar om noradrenalinmedierad myokardskada som minskar hjärtminutvolymen och därmed anses bidra till hypotension [15].

I en översiktsartikel som presenterar 15 patientfall med fluktuerande blodtryck och feokromocytom diskuterar man om detta kan bero på mekaniskt tryck från levern på de högersidiga tumörerna när patienten ligger på höger sida. Hos 12 av de 15 patienterna var tumören högersidig, vilket också gällde för vår patient [13]. Oavsett vilken mekanism som ligger bakom hypotonin anses korrekt behandling vara alfablockad och vätska [13].

Adrenalektomi är den enda effektiva behandlingen av feokromocytom. I vårt fall blev patienten efter operationen såväl normotensiv, med endast två blodtryckssänkande mediciner, som insulinfri. Patientens diabetes var sekundär till katekolaminmedierad insulinresistens och patologisk kolhydratmetabolism [10].

Med denna fallbeskrivning vill vi belysa de varierande symptom ett feokromocytom kan uppvisa. Hos patienter med kraftigt svängande blodtryck bör utredning för feokromocytom övervägas. I vissa fall, som i vårt, kan PAD inte säkert säga huruvida tumören är malign eller inte. Fortsatta kontroller med katekolaminanalyser, och i förekommande fall datortomografi och eventuellt ny HED-PET, utgör våra rutiner i dylika fall. Feokromocytom är en tumör som kan framkalla dödliga komplikationer som hjärtinfarkt, akut hjärtsvikt, arytmier, ischemisk stroke och intracerebrala blödningar [16]. Tidig diagnos är betydelsefull eftersom behandlingen inte bara är symtomlindrande utan också livräddande.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

SUMMARY

This case report describes a 78-year-old woman who presented to the emergency department with acute dyspnea, sweating, nausea and tachycardia. In the emergency room blood pressure measurements showed an unusual pattern of periodic alternating hypertension and hypotension. Investigation revealed the presence of a pheochromocytoma in the right adrenal gland and the patient was treated with alfa-adrenergic blockade and fluid repletion. This treatment reduced the episodes of fluctuant blood pressure after several days of treatment but it was only after the surgical treatment that the patient became free of symptoms. Although paroxysmal hypertension and orthostatic hypotension is well recognized in pheochromocytoma, the type of periodic changes of blood pressure which occurred in our case is distinctly unusual. Possible mechanisms which lead to this phenomenon are discussed.

REFERENSER

1. Manhem P, Wahrenberg H. Feokromocytom – ovanligt och ofta odiagnostiserat tillstånd. *Läkartidningen*. 2002;99(14):1585-9.
2. Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2009;209:727.
3. Lenders J, Duh Q, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-42.
4. Mansmann G, Lau G, Balk E, et al. Update of clinically inapparent adrenal masses. *Endocr Rev*. 2004;25(2):309-40.
5. Muth A, Hammarstedt L, Hellström M, et al. Cohort study of patients with adrenal lesions discovered incidentally. *Br J Surg*. 2011;98(10):1383-91.
6. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, et al. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol*. 2012;2012:872713.
7. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc*. 1981;56:354.
8. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev*. 2003;24(4):539-53.
9. Kashioulis P, Wängberg B, Petursson P, et al. Feokromocytom är en livshotande orsak till akut hjärtsvikt. *Läkartidningen*. 2013;110:CDA3.
10. Weisner TD, Blüher M, Windgasen M, et al. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3632.
11. Oishi S, Sasaki M, Ohno M, et al. Periodic fluctuation of blood pressure and its management in a patient with pheochromocytoma. Case report and review of the literature. *Jpn Heart J*. 1988;29:389.
12. Guzik P, Wykretowicz A, Wesseling IK, et al. Adrenal pheochromocytoma associated with dramatic cyclic hemodynamic fluctuations. *Int J Cardiol*. 2005;103(3):351-3.
13. Kobal SL, Paran E, Jamali A, et al. Pheochromocytoma: cyclic attacks of hypertension alternating with hypotension. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(1):53-7.
14. van den Meiracker AH, van den Berg B, de Herder W, et al. Extreme blood pressure oscillations in a patient with a MEN-2a syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):701-2.
15. Zev M, Tolis G, Jones W, et al. Pheochromocytoma presenting with pulmonary oedema and hyperamylasemia. *CMAJ*. 1977;116:357-9.
16. Zelinka T, Petrák O, Turková H, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2012;44(5):379-84.