

Trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu guza chromochłonnego nadnercza

Elwira PRZYBYLIK-MAZUREK¹
 Monika BUZIAK-BEREZA¹
 Ewa STOCHMAL¹
 Andrzej BUDZYŃSKI²
 Magdalena BIAŁAS³
 Marta KOSTECKA-MATYJA¹
 Alicja HUBALEWSKA-DYDEJCZYK¹

¹Katedra Endokrynologii UJ CM, Kraków
 Kierownik Katedry Endokrynologii CMUJ:
 Prof. UJ dr hab. A. Hubalewska-Dydejczyk

²II Katedra Chirurgii Ogólnej UJ CM, Kraków

³Katedra Patomorfologii UJ CM, Kraków

Dodatkowe słowa kluczowe:
 guz nadnercza
 guz chromochłonny
 metoksykatecholaminy

Additional key words:
 adrenal tumor
 pheochromocytoma
 metanephrines

Guz typu pheochromocytoma (PH) wywodzi się z komórek chromochłonnych współczulnego układu nerwowego, a jego objawy kliniczne związane są z nadmiernym wytwarzaniem i uwalnianiem katecholamin. Podstawowym kryterium rozpoznania klinicznego PH jest stwierdzenie zwiększonego stężenia katecholamin lub ich metabolitów w surowicy krwi i/lub w moczu. Największy problem diagnostyczny i terapeutyczny stanowią pacjenci ze stwierdzonymi nieznacznie podwyższonymi poziomami metoksykatecholamin w surowicy i/lub w moczu. Celem pracy było określenie punktu odcięcia dla podwyższonego stężenia metoksykatecholamin w zbiorce dobowej moczu, który dałby podstawę do wyznaczenia racjonalnych rekomendacji biochemicznego kryterium rozpoznania PH. Przeanalizowano retrospektywnie wyniki badań 45 chorych skierowanych do laparoskopowej adrenaektomii do II Kliniki Chirurgii Ogólnej z powodu postawionego przedoperacyjnie rozpoznania guza chromochłonnego. Rozpoznanie guza chromochłonnego oparte było na stwierdzeniu podwyższonego wydalania metoksykatecholamin z moczem. W oparciu o otrzymane wyniki badania histopatologicznego podzielono pacjentów na dwie grupy. Do grupy 1 zaliczono 27 pacjentów (14 kobiet i 13 mężczyzn) z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym guzem chromochłonnym nadnercza. Grupę 2 stanowiło 18 pacjentów (11 kobiet i 7 mężczyzn), u których badanie histopatologiczne nie potwierdziło obecności guza o typie pheochromocytoma. Średnia wieku pacjentów w grupie 1: $46,8 \pm 14,4$ lat, a w grupie 2: $55,7 \pm 13,7$ lat. Nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 77,8% osób z grupy 1 i u 94,4% osób z grupy 2. W oparciu o przeanalizowane wyniki badania TK stwierdzono, że średnia wielkość guza w grupie 1 ($4,2 \pm 1,9$ cm) była statystycznie większa niż w grupie 2 ($2,9 \pm 1,1$ cm). Średnie stężenie normetanefryny (NMN) w dobowej zbiorce moczu w grupie 1 było statystycznie istotnie wyższe niż w grupie 2 ($2686 \pm 2375,1$ vs $870,4 \pm 754\text{mg}/24\text{h}$), podobnie jak

Pheochromocytoma (PH) is a tumour of chromaffin cells of the sympathetic nervous system and its clinical symptoms are associated with excessive production and release of catecholamines. The main criterion for clinical diagnosis of PH is finding increased concentrations of catecholamines or their metabolites in serum and/or urine. The largest diagnostic and therapeutic problems are patients with slightly elevated levels of methoxycatecholamines in serum and/or urine. Aim of this study was to determine the cut-off point for elevated methoxycatecholamine in the collection of daily urine, which would give the basis for determining the reasonable recommendations of the biochemical criteria for diagnosis of PH. Retrospectively we analysed the results of 45 patients sent to laparoscopic adrenalectomy to the Department of General Surgery II with the preoperative diagnosis of pheochromocytoma. The diagnosis of pheochromocytoma was based on the finding of elevated 24-hour urine methoxycatecholamines. Based on the results of the histopathological examination patients were divided into two groups. Group 1 included 27 patients (14 women and 13 men) with histopathologically confirmed pheochromocytoma of adrenal gland. Group 2 consisted of 18 patients (11 women and 7 men), in which histopathological examination did not confirm the presence of pheochromocytoma. Mean age of patients in group 1: 46.8 ± 14.4 years, in group 2: 55.7 ± 13.7 years. Hypertension was diagnosed in 77.8% of those with group 1 and 94.4% from group 2. Based on the analyzed results of the CT, we found that the average tumor size in group 1 (4.2 ± 1.9 cm) was statistically higher than in group 2 (2.9 ± 1.1 cm). The average concentration of normetanephrine (NMN) in 24-hour urine in group 1 was statistically significantly higher than in group 2 ($2,686 \pm 870.4$ vs. $2375.1 \pm 754\text{mg}/24\text{h}$), as well as the average concentration of metanephrine (MN) ($2533.4 \pm 3269.3 \pm 491.6$ vs. 371.5 mg/

Adres do korespondencji:
 Prof. UJ dr hab. med.
 Alicja Hubalewska-Dydejczyk
 Katedra Endokrynologii CMUJ
 31-503 Kraków, ul. Kopernika 17
 Tel.: 12 424 75 00; fax: 12 424 73 99
 e-mail: alahub@cm-uj.krakow.pl

średnie stężenie metanefryny (MN) ($2533,4 \pm 3269,3$ vs $371,5 \pm 491,6$ mg/24h), oraz sumy obu metoksykatecholamin (NMN+ MN) ($5219,3 \pm 5190,6$ vs $1241,8 \pm 1202,2$). Najwyższą czułość w zdiagnozowaniu pheochromocytoma wynoszącą 81,5% uzyskano dla sumy wartości normetanefryny i metanefryny w zbiorce dobowej moczu, natomiast czułość niezależnych oznaczeń metoksykatecholamin była zbliżona (63%). Najwyższą swoistość w wykluczeniu PH wykazano dla oznaczenia poziomu metanefryny w zbiorce dobowej moczu (94,4%). Najwyższą wartość predykcyjną dodatnią stwierdzono dla poziomu metanefryny w zbiorce dobowej moczu (94,4%). Wyznaczono diagnostyczne punkty odcięcia dla wartości stężenia NMN, MN oraz NMN+ MN dla rozpoznania pheochromocytoma. Dla poziomu NMN w zbiorce dobowej moczu- Cut- off na poziomie >1500 ug/24 h, dla MN >700 ug/24h, a dla NMN+MN > 1350 ug/24h. Przyjęte poziomy odcięcia stężenia metoksykatecholamin w moczu umożliwią bardziej precyzyjne postawienie przedoperacyjnego rozpoznania PH.

Wstęp

Guz typu *pheochromocytoma* (PH) wywodzi się z komórek chromochłonnych współzależnego układu nerwowego, a jego objawy związane są z nadmiernym wytwarzaniem i uwalnianiem katecholamin [16,30].

Wśród populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym częstość występowania guza chromochłonnego ocenia się na 0,1-0,6% [19,31], natomiast jest ona znacznie wyższa w grupie osób z przypadkowo stwierdzonymi guzami nadnercza, gdzie częstość rozpoznania tego typu zmiany sięga 4-6% [2,20,31].

Pheochromocytoma rozwija się najczęściej między czwartą, a piątą dekadą życia i w ponad 95% przypadków zlokalizowany jest w jamie brzusznej, w tym w 90% w rdzeniu nadnerczy [4,10,15,18,25]. Guz chromochłonny w 90% powstaje sporadycznie, natomiast w 10% w przebiegu dziedzicznych zespołów chorobowych takich jak MEN typ 2A i 2B, nerwiakowiłkniakowatość I, choroba *von Hippel-Lindau*, zespół guzów chromochłonnych i przyzwojaków (PPS) [1,6,8,9,21,22,26].

Klasycznymi objawami PH są napadowe skoki ciśnienia tętniczego krwi z tachykardią, bólem głowy, dusznością, poceniem, drżeniem i niepokojem, rzadziej z bólem brzucha, nudnościami i wymiotami. Należy jednak pamiętać, że skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg kliniczny może występować nawet u 21% chorych z PH, zwłaszcza dotyczy to osób z wysuniętym podejrzeniem PH na podstawie wykonanego badania obrazowego, jak TK lub MR [17].

Podstawowym kryterium rozpoznania klinicznego PH jest stwierdzenie zwiększonego stężenia katecholamin lub ich metabolitów w surowicy krwi i w moczu [10-12,14,16,27,32]. Oznaczanie metoksykatecholamin w surowicy krwi jest najbardziej czułą metodą w rozpoznawaniu PH, sięgającą 96%, przy 85% swoistości. Ocena wydalania metoksykatecholamin w 24-godzinnej zbiorce moczu charakteryzuje się niższą czułością - 87,5%, natomiast wyższą swoistością testu sięgającą 99,7% [7,12,16,23,28,29].

24hrs), and the sum of both methoxycatecholamines (NMN + MN) (5219.3 ± 5190.6 vs. 1241.8 ± 1202.2). The highest sensitivity in diagnosing pheochromocytoma with the rate of 81.5% was obtained for the sum of normetanephrine and metanephrine in 24-hour urine, while the sensitivity for levels of each methoxycatecholamine separately was similar (63%). The highest specificity in the exclusion of PH was shown for 24-hour urine metanephrine (94.4%). The highest positive predictive value was found for the level of metanephrine in 24-hour urine (94.4%). The diagnostic cut-off concentrations of NMN, MN and NMN + MN for the diagnosis of pheochromocytoma were set. For the 24-hour urine NMN- cut-off > 1500 ug/24 h, for MN > 700 ug/24h and for NMN + MN > 1350 ug/24h. Shown above cut-off levels of methoxycatecholamines urine concentration will allow to pose a more accurate preoperative diagnosis of PH.

Największy problem diagnostyczny i terapeutyczny stanowią pacjenci ze stwierdzonymi nieznacznie podwyższonymi poziomami metoksykatecholamin w surowicy i/lub w moczu.

Celem pracy było określenie punktu odcięcia dla podwyższonego stężenia metoksykatecholamin w zbiorce dobowej moczu, który dałby podstawę do wyznaczenia racjonalnych rekomendacji biochemicznego kryterium rozpoznania PH.

Materiał i metody

Przeanalizowano retrospektywnie wyniki badań 45 chorych skierowanych do laparoskopowej adrenalectomii do II Kliniki Chirurgii Ogólnej z powodu postawionego przedoperacyjnie rozpoznania guza chromochłonnego. Badaną grupę pacjentów stanowiło: 25 kobiet i 20 mężczyzn w wieku 20-78 lat, którzy w okresie od 01.06.2003 do 31.07.2008 byli diagnozowani w Oddziale Klinicznym Kliniki Endokrynologii w Krakowie. U wszystkich chorych przeprowadzono 24-godzinną zbiórkę moczu na wydalanie metoksykatecholamin przy stosowaniu specjalnej diety i wykluczeniu leków (trójcyklicznych antydepresantów, lewodopy, labelolu, belabloków, amfetaminy, benzodiazepin, metyldopy, chlorpromazyny, acetaminofenu), które mogłyby interferować z wynikami oznaczeń.

Oznaczenia metoksykatecholamin w zbiorce dobowej moczu wykonano przy użyciu wysoko-ciśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC) w jednym referencyjnym ośrodku biochemicznym. Przyjęte zakresy norm tej pracowni dla metanefryny (MN) 52-341 ug/24h, dla normetanefryny (NMN) 88-440 ug/24h.

Rozpoznanie guza chromochłonnego oparte było na stwierdzeniu podwyższonego wydalania metoksykatecholamin z moczem.

Wszystkim pacjentom na 3 tygodnie przed planową laparoskopową adrenalectomią włączono do leczenia α -bloker.

Tomografię komputerową nadnerczy wykonano zgodnie z obowiązującymi standardami.

W oparciu o otrzymane wyniki badania histopatologicznego podzielono pacjentów na dwie grupy (rycina 1).

Do grupy 1 zaliczono 27 pacjentów (14 kobiet i 13 mężczyzn) z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym guzem chromochłonnym nadnercza.

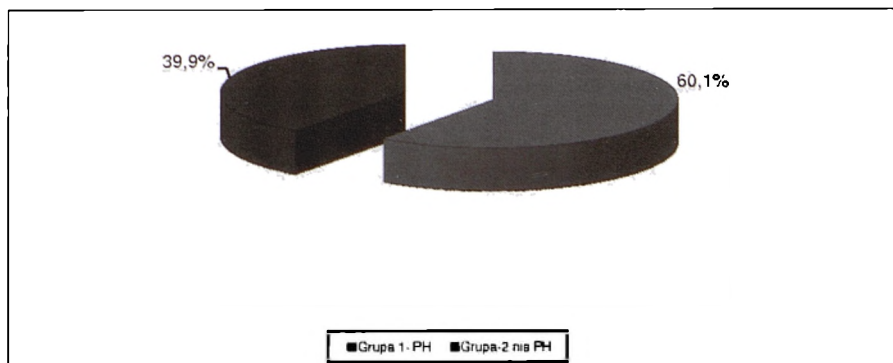
Grupę 2 stanowiło 18 pacjentów (11 kobiet i 7 mężczyzn), u których badanie histopatologiczne nie potwierdziło obecności guza o typie *pheochromocytoma*. Rycina 2 przedstawia rozpoznania histopatologiczne w grupie 2.

Do analizy statystycznej wyników pacjentów użyto testu *Mann-Whitney'a* test. Czułość, swoistość, wartość predykcyjną dodatnią (PPV) i ujemną (NPV) określono przy użyciu standardowej formuły.

Wyniki

Średnia wieku kobiet w badanej grupie wynosiła $51,4 \pm 13,8$ lat, mężczyzn $49,1 \pm 15,9$ lat. Średnia wieku pacjentów w grupie 1 określona została na $46,8 \pm 14,4$ lat, a w grupie 2: $55,7 \pm 13,7$ lat. Nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 77,8% osób z grupy 1 i u 94,4% osób z grupy 2 (statystycznie nieznamienna różnica $p=0,275$).

W oparciu o przeanalizowane wyniki badania TK stwierdzono, że średnia wiel-



Rycina 1
Potwierdzenie guza chromochłonnego (PH) na podstawie badania histopatologicznego.
Confirmation of pheochromocytoma (PH) in pathological analysis.

Tabela I
Wymiary guza w badaniu TK w grupie 1 i 2.
 Diameter of tumor in CT in groups 1 and 2.

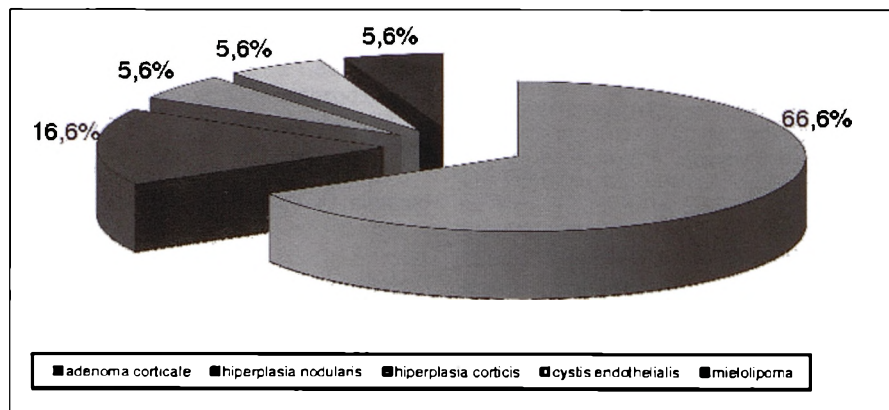
	Grupa	n	x	SD	min	Me	max	test Mann-Whitney - p
Średnica	1	27	4,2	1,9	2	4,0	10	0,012
	2	18	2,9	1,1	1	2,9	5	
	Razem	45	3,7	1,7	1	3,3	10	

Tabela II
Cieniowanie guzów nadnercza w badaniu TK w grupie 1 i 2.
 Attenuation of adrenal tumors in CT in group 1 and 2.

Faza badania TK	Grupa	x	SD	min	Me	max	test Mann-Whitney - p
Podstawowa przed podaniem kontrastu	1	34,9	11,2	11	37,5	48	<0,001
	2	3,5	12,3	-12	0,0	32	
	razem	21,1	19,6	-12	24,0	48	
tętnicza	1	63,9	28,5	23	62,0	134	0,001
	2	19,4	21,4	2	12,5	70	
	razem	45,4	33,8	2	41,5	134	
żylna	1	79,1	14,7	59	79,5	106	0,001
	2	35,8	14,8	18	33,0	64	
	razem	61,1	26,1	18	63,5	106	
późna	1	56,6	7,6	40	58,5	68	0,001
	2	14,5	14,1	-2	11,5	45	
	razem	39,1	23,7	-2	49,0	68	

Tabela III
Czułość, swoistość, wartości predykcyjne, punkty odcięcia, pole pod krzywą ROC dla cieniowania guzów nadnercza w badaniu TK w grupie 1 i 2.
 Sensitivity, specificity, predictive value, cut-off and areas under the ROC curves for attenuation adrenal tumors in CT in group 1 and 2.

Faza badania TK	Punkt odcięcia	czułość	swoistość	Wartość predykcyjna		Pole pod krzywą ROC	95% CI
				dodatnia	ujemna		
Podstawowa przed podaniem kontrastu	≥ 19	92,5%	90,9%	92,9%	90,9%	0,961	0,890-1,0
tętnicza	≥ 38	92,9%	80%	8,7%	88,9%	0,907	0,767-1,0
żylna	≥ 59	100%	90%	93,3%	100%	0,979	0,931-1,0
późna	≥ 48	92,9%	100%	100%	90,9%	0,993	0,973-1,0



Rycina 2
Wyniki badań histopatologicznych w grupie 2.
 The results of pathological analysis in group 2.

kość guza w grupie 1 ($4,2 \pm 1,9$ cm) była statystycznie większa niż w grupie 2 ($2,9 \pm 1,1$ cm) - tabela I.

Wyniki przeprowadzonej analizy współczynników osłabienia promieniowania mierzonego w jednostkach Hounsfielda (HU) przed podaniem środka kontrastowego, w fazie tętnicznej i żylniej oraz wskaźnika wypukiwania kontrastu przedstawiono w tabeli II.

Stwierdzono statystycznie istotne różnice ($p < 0,001$) pomiędzy grupą 1 a grupą 2

we wszystkich rozpatrywanych parametrach. Analiza statystyczna w/w wyników w naszej badanej grupie wykazała, że 100% czułość w wykrywaniu PH wykazuje ocena współczynnika osłabienia promieniowania w fazie żylniej (również najwyższa wartość predykcyjna dodatnia 93,3%). Swoistość 100% w wykluczeniu PH wykazano w ocenie wskaźnika wypukiwania kontrastu (wartość predykcyjna ujemna 90,9%) - tabela III.

Średnie stężenie normetanefryny

(NMN) w dobowej zbiorce moczu w grupie 1 było statystycznie istotnie wyższe niż w grupie 2 ($2686 \pm 2375,1$ vs $870,4 \pm 754$ mg/24h), podobnie jak średnie stężenie metanefryny (MN) ($2533,4 \pm 3269,3$ vs $371,5 \pm 491,6$ mg/24h), oraz sumy obu metokatecholamin (NMN+ MN) ($5219,3 \pm 5190,6$ vs $1241,8 \pm 1202,2$) - tabela IV.

Najwyższą czułość w zdiagnozowaniu pheochromocytoma wynoszącą 81,5% uzyskano dla sumy wartości normetanefryny i

Tabela IV

Wyniki poziomu metoksykatecholamin w 24-godzinnej zbiórce moczu w obu grupach.

Results of value metoksykatecholamines in 24 h urine in both group.

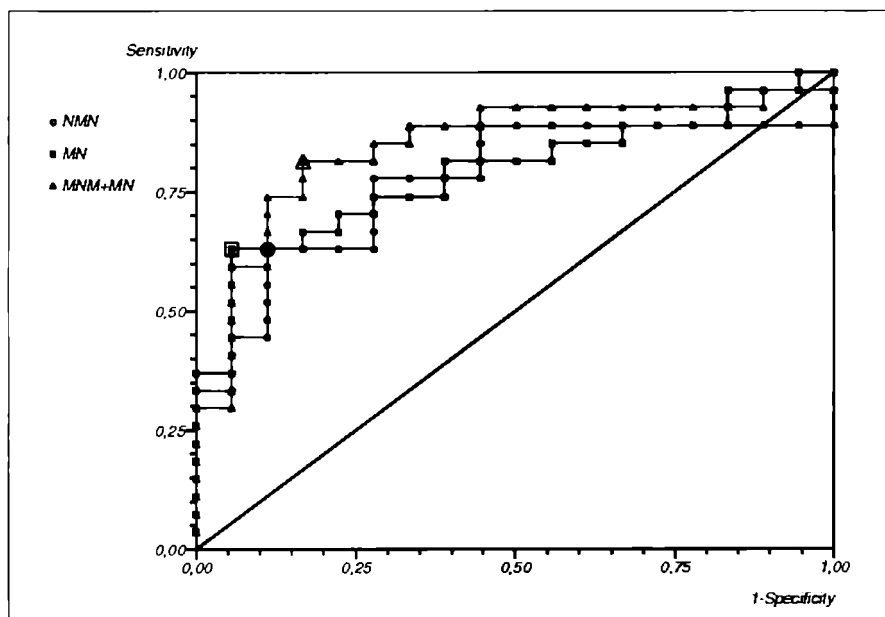
	Grupa	n	x	SD	min	Me	max	test Mann-Whitney - p
NMN	1	27	2686,0	2375,1	236	1976,1	8915	0,002
	2	18	870,4	754,0	319	568,0	3253	
	razem	45	1959,7	2088,6	236	1027,0	8915	
MN	1	27	2533,4	3269,3	89	926,1	14370	0,001
	2	18	371,5	491,6	63	220,9	2228	
	razem	45	1668,6	2748,9	63	403,0	14370	
NMN + MN	1	27	5219,3	5190,6	389	3245,8	23285	<0,001
	2	18	1241,8	1202,2	455	839,0	5481	
	razem	45	3628,3	4512,4	389	1789,2	23285	

Tabela V

Czułość, swoistość, wartość predykcyjna, punkty odcięcia oraz pole pod krzywą ROC dla poziomu metoksykatecholamin w zbiórce dobowej moczu w grupie 1 i 2.

Sensitivity, specificity, predictive value, cut-off and areas under the ROC curves for value metoksykatecholamines in 24 h urine in group 1 and 2.

Faza badania TK	Punkt odcięcia	czułość	swoistość	Wartość predykcyjna		Pole pod krzywą ROC	95% CI
				dodatnia	ujemna		
NMN	>1500	63,0%	88,9%	89,5%	61,5%	0,772	0,629-0,923
NM	>700	63,0%	94,4%	94,4%	63,0%	0,790	0,622-0,883
NMN+MN	>1350	81,5%	83,3%	88,0%	75,0%	0,846	0,707-0,936



Rycina 3

Krzywa ROC - analiza czułości i swoistości poziomu NMN, MN, NMN + MN dla biochemicznego rozpoznania pheochromocytoma (PH).

ROC curve analysis of sensitivity and specificity value of NMN, MN, NMN + MN to biochemical diagnosis of pheochromocytoma (PH).

metanefryny w zbiórce dobowej moczu, natomiast czułość niezależnych oznaczeń metoksykatecholamin była zbliżona (63%). Najwyższą swoistość w wykluczeniu PH wykazano dla oznaczenia poziomu metanefryny w zbiórce dobowej moczu (94,4%). Najwyższą wartość predykcyjną dodatnią stwierdzono dla poziomu metanefryny w zbiórce dobowej moczu (94,4%) - tabela V.

Wyznaczono diagnostyczne punkty odcięcia dla wartości stężenia NMN, MN oraz NMN+ MN dla rozpoznania pheochromocytoma (tabela V, rycina 3). Dla poziomu NMN

w zbiórce dobowej moczu – Cut-off na poziomie >1500 ug/24 h, dla MN >700 ug/24h, a dla NMN+MN > 1350 ug/24h.

Omówienie

Przy klinicznym podejrzeniu guza chromochłonnego wysunięty czy to na podstawie charakterystycznego wywiadu, czy na podstawie charakterystycznego cieniowania w badaniu TK, nadal rozstrzygające znaczenie dla ustalenia prawidłowego przedoperacyjnego rozpoznania guza chromochłonnego mają badania biochemiczne.

Mimo znacznego postępu w zakresie wprowadzanych do praktyki klinicznej czułych i swoistych metod chemicznych wciąż dyskusyjna jest kwestia wartości poszczególnych metod. W praktyce klinicznej znalazło zastosowanie kilka metod oznaczania katecholamin i ich metabolitów w moczu i we krwi.

Obecnie za najbardziej przydatną metodę w diagnostyce guza chromochłonnego uważane jest oznaczanie metoksykatecholamin w osoczu (czułość 97-99%, swoistość 82%) [7,12,16,23,24,28,29]. Dostępność tej metody w praktyce klinicznej jest niestety w dużym stopniu ograniczona, wobec tego równie miarodajną, a szeroko dostępną metodą diagnostyczną pozostaje oznaczanie wydalania metoksykatecholamin w dobowej zbiórce moczu metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC). Fałszywie dodatnie wyniki w/w badań mogą być spowodowane przez sytuacje stresowe oraz niektóre stany chorobowe, takie jak zawał serca, niewydolność serca, udar mózgu, które przebiegają ze wzmożoną aktywnością układu współczulnego, a także leki (metyldopa, labetalol, sotalol, chinidyna, beta-adrenolityki, buspiron, acetaaminofen, tetracyklina, erytromycyna, sulfonamidy, leki sedatywne, niektóre leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne, leki przeciwhistaminowe, jodowe środki cieniujące używane do badań radiologicznych) i diety (orzechy, banany, owoce cytrusowe, czarna herbata, kawa, wanilia, czerwone wino, sery pleśniowe) [5,10-14,23]

Żadna z metod biochemicznych nie charakteryzuje się 100% czułością lub 100% swoistością. Każdy wynik należy rozpatrywać indywidualnie.

W naszej pracy poddano retrospektywnej analizie 45 osób skierowanych do laparoskopowej adrenalectomii z przedoperacyj-

nie postawionym rozpoznaniem guza chromochłonnego, opartego głównie na stwierdzeniu podwyższonego poziomu normetanefryny i/lub metanefryny w 24-godzinnej zbiórce moczu, nawet przy niecharakterystycznych objawach klinicznych i nie do końca typowym obrazem guza w badaniu CT. W literaturze opisywane są guzy typu *incidentaloma*, które w około 5-6% wykazują czynność hormonalną w postaci nadprodukcji katecholamin [2,3,20].

Wszyscy pacjenci zgodnie ze standardem postępowania zostali przygotowani do leczenia operacyjnego α -blokerem dla uniknięcia komplikacji okołoperacyjnych.

Histopatologiczna ocena pozwoliła na potwierdzenie rozpoznania u 60,1%, co stanowiło podstawę do podziału pacjentów na dwie grupy – grupa 1 z potwierdzonym rozpoznaniem oraz grupa 2 – osoby z niepotwierdzonym rozpoznaniem guza chromochłonnego.

Średnia wieku pacjentów z grupy 1 była niższa niż pacjentów z grupy 2 i typowa dla pacjentów z rozpoznaniem pheochromocytoma. Analiza wielkości guza wykazała statystycznie większą średnicę guza w grupie 1 w porównaniu z grupą 2. Obserwacja ta pozostaje w zgodności z literaturą, gdzie guzy typu pheochromocytoma są zwykle większe od gruczolaków kory nadnerczy, które stanowiły zdecydowaną większość histopatologicznych rozpoznania w grupie 2. Ocena charakteru guza w badaniu TK jednoznacznie różnicowała grupy pacjentów. Grupa 1 wykazała typowe cieniowanie dla guzów typu chromochłonnych, natomiast w grupie drugiej większość guzów typowało cieniowanie wskazujące na gruczolaka nadnerczy. Za najbardziej czuły – 100% wskaźnik wskazujący na rozpoznanie guza chromochłonnego w tej grupie chorych określono cieniowanie guza w fazie żyłnej, natomiast najbardziej swoisty wskaźnik wyklucający w/w rozpoznanie wskazano stopień wypłukiwania kontrastu z guza, przy jednoczesnej 100% wartości predykcyjnej dodatniej.

Górny poziom odcięcia z uwzględnieniem 95% przedziału ufności dla stężenia metoksykatecholamin w zbiórce dobowej moczu przyjmowany jest przez laboratoria w oparciu o wyniki badań zdrowej populacji. Osoby z nieleczonym lub źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym bez obecności guza chromochłonnego nadnerczy bardzo często mają wyższe stężenie metoksykatecholamin wydalanych z moczem, niż ustalone normy referencyjne dla osób zdrowych. W *Mayo Clinic* [14] dla zapewnienia większej specyficzności testu za diagnostyczny punkt odcięcia przyjmuje się prawie dwukrotnie wyższy, niż górna granica normy laboratoryjnej. Wysokie prawdopodobieństwo obecności guza chromochłonnego przyjmowane jest przy wydalaniu metanefryny z moczem $> 1,3$ mg/24 godz.

Najwyższą czułość w naszej pracy przy diagnozowaniu pheochromocytoma wynoszącą 81,5% uzyskano dla sumy wartości normetanefryny i metanefryny przy poziomie odcięcia > 1350 ug/24h. Jednakową czułość dla rozpoznania guza chromochłonnego wynoszącą 63% stwierdzono dla poziomu normetanefryny > 1500 ug/24h i przy

poziomie metanefryny > 700 ug/24h, czyli dla stężenia MNM ponad 3-krotnie większych i MN 2-krotnie większych od górnego zakresu normy.

Najwyższą swoistość w wykluczeniu PH wykazano dla oznaczenia poziomu metanefryny w zbiórce dobowej moczu (94,4%). Najwyższą wartość predykcyjną dodatnią wynoszącą 94,4% stwierdzono również dla poziomu metanefryny w zbiórce dobowej moczu (tabela V i rycina 3).

Większość guzów chromochłonnych wywodzących się z rdzenia nadnerczy wydziela adrenalinę, która powstaje pod wpływem działania na noradrenalinę enzymu N-metylotransferaza fenyletanolaminy (PNMT). Duża ilość katecholo-O-metylotransferazy (COMT) związanej z błoną komórek chromochłonnych nadnerczy, dodatkowo wykazująca znacznie większe powinowactwo do katecholamin niż wolna forma COMT, powoduje że guzy wywodzące się z rdzenia nadnerczy wydzielają więcej niż 90% metoksyadrenaliny (metanefryny) powstałej z adrenaliny oraz 24 do 40% metoksynoradrenaliny (normetanefryny) [7]

Zintegrowane porównanie czułości i specyficzności przy użyciu krzywej ROC pokazuje, że najwyższą siłą diagnostyczną dla rozpoznania PH ma suma oznaczeń MNM i MN.

Otrzymany punkt odcięcia dla stężeń sumy MNM i MN jest nieco wyższy od podawanych przez Lendersa i współpracowników (1,3 mg/24 h vs 1,2 mg/24h) [15,16].

Pacjenci w sytuacjach związanych z silnym stresem, jakim jest np. okres okołoperacyjny, zawał mięśnia sercowego, czy ciężka niewydolność serca mogą wydalac zwiększone stężenia metoksykatecholamin z moczem. Przed planowaną diagnostyką w kierunku PH zalecone jest odstawienie leków, które mają wpływ na wydalanie metoksykatecholamin z moczem. Retrospektywna analiza przeprowadzona w grupie 2 pacjentów wykazała, że fałszywie dodatnie zwiększone wydalanie metoksykatecholamin z moczem związane było w większości przypadków z samowolnym użyciem leków w trakcie prowadzonej diagnostyki – najczęściej paracetamolu lub aspiryny z uwagi dolegliwości bólowe kręgosłupa lub z powodu migreny. Rekomendowany czas odstawienia paracetamolu przez diagnostyką PH wynosi 5 dni. Z naszych obserwacji wynika, że nawet jednokrotne zażycie pojedynczej dawki leku wpływa na wyniki oznaczeń. Bardzo ważna jest więc pełna współpraca między pacjentem a lekarzem, która umożliwi uniknięcie wyników fałszywie dodatnich. Nadal otwartą sprawą jest także próba oceny ilościowej natężenia stresu pacjenta w trakcie prowadzonej diagnostyki, zależna od wielu indywidualnych czynników osobniczych, która niewątpliwie także wpływa na otrzymane wyniki oznaczeń. Należy jednak przyjąć, że przy istniejących wątpliwościach co do przedoperacyjnego rozpoznania PH, bezdyskusyjnie bezpieczniejsze dla pacjenta jest jego odpowiednie przygotowanie do znieczulenia i leczenia operacyjnego.

Wnioski

Otrzymane wyniki wydalania metoksykatecholamin z moczem dobowym należy rozpatrywać w łączności z obrazem klinicznym

i charakterem cieniowania guza nadnercza opisanego w badaniu TK, a także z wnikliwą analizą niezamierzonej sytuacji, która mogła mieć wpływ na fałszywie dodatnie wyniki badań hormonalnych.

Przyjęte poziomy odcięcia stężeń metoksykatecholamin w zbiórce dobowej moczu umożliwią bardziej precyzyjne postawienie przedoperacyjnego rozpoznania PH oraz podjęcie właściwej decyzji terapeutycznej.

Piśmiennictwo

1. Amar L., Bertherat J., Baudin E. et al.: Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J. Clin. Oncology* 2005, 23, 8812.
2. Arnaldi G., Masini AM., Giacchetti G. et al.: Adrenal incidentaloma. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000, 33, 1177.
3. Barzon L., Sonino N., Fallo F. et al.: Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2003, 149, 273.
4. Eisenhofer G., Lenders JW., Goldstein D.S. et al.: Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin. Chem.* 2005, 51, 735.
5. Eisenhofer G., Goldstein D.S., Walther M.M. et al.: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 2656.
6. Eisenhofer G., Walther M.M., Huynh T.T. et al.: Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 1999.
7. Eisenhofer G., Walther M., Keiser HR. et al.: Plasma metanephrines: a novel and cost-effective tests for pheochromocytoma. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000, 33.
8. Elder E.E., Elder G., Larsson C.: Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: No longer the 10% tumor. *J. Surg. Oncol.* 2005, 89, 193.
9. Eric Z., Rybicki L., Peczkowska M. et al.: Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 6378.
10. Goldstein D.S., Eisenhofer G., Flynn J.A. et al.: Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004, 43, 907.
11. Grossman A., Pacak K., Sawka A. et al.: Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Ann. NY Acad. Sci.* 2006, 1073, 332.
12. Kaplan N.M., Victor R.G.: Kaplan's Clinical Hypertension. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
13. Kasperlik-Zaluska A.: Postępowanie z chorym na nadciśnienie tętnicze i przypadkowo wykrytym guzem nadnercza. Nadciśnienie tętnicze. Medycyna praktyczna, Kraków 2007.
14. Kudva Y.C., Sawka A.M., Young WF Jr. et al.: Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 4533.
15. Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M. et al.: Pheochromocytoma. *Lancet* 2005, 366, 665.
16. Lenders J.W., Pacak K., Walther M.M. et al.: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002, 287, 1427.
17. Manelli M., Ianni L., Cilotti A. et al.: Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur. J. Endocrinol.* 1999, 141, 619.
18. Manger W.M., Eisenhofer G.: Pheochromocytoma: diagnosis and management update. *Curr. Hypertens. Rep.* 2004, 6, 477.
19. Manger W.M., Gifford R.W.: Pheochromocytoma. *J. Clin. Hypertension* 2002, 4, 62.
20. Mantero F., Masini AM., Opocher G. et al.: Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Horm. Res.* 1997, 47, 284.
21. Neumann H.P., Pawlu C., Peczkowska M. et al.: Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *J. Am. Med. Association* 2004, 292, 943.
22. Opocher G., Conton P., Schiavi F.: Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofi-

- bromatosis type 1. *Fam. Cancer* 2005, 4, 13.
23. Pacak K.: Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 4069.
 24. Pacak K., Eisenhofer G.: An assessment of biochemical tests for the diagnosis of pheochromocytoma. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007, 3, 744.
 25. Pacak K.: Pheochromocytoma. www.endoext.com/adrenal/adrenal34/adrenal34.htm 2002
 26. Pacak K., Linehan WM., Eisenhofer G. et al.: Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med.* 2001, 134, 315.
 27. Reisch N., Peczkowska M., Januszewicz A. et al.: Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J. Hypertens.* 2006, 24, 2331.
 28. Sawka A.M., Prebtani A., Thabane L. et al.: A systematic review of literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocrine Disorders.* 2004, 4, 2.
 29. Sawka A.M., Jaeschke R., Singh R.J. et al.: A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: Measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 533.
 30. Walther M.M., Herring J., Enquist E. et al.: Pheochromocytoma: evaluation. Diagnosis and treatment. *World J. Urol.* 1999, 17, 35.
 31. Yeo H., Roman S.: Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr. Opin. Oncol.* 2004, 17, 13.
 32. Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego 2007 rok. 2007 guidelines for the management of arteria hypertension. *Nadciśnienie tętnicze.* 2007, 11 (supl. D), D1.