



Περίπτωση κρίσης φαιοχρωμοκυτώματος που παρουσιάστηκε με κλινική εικόνα οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας

**Β. Θεοδωρακοπούλου
Γ. Βουγιουκλάκης**

**Α. Παπαζαχαρίου
Ι.Α. Παπαδάκης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φαιοχρωμοκυτώματα και παραγαγγλιώματα αποτελούν σπάνιους νευρο-ενδοκρινείς όγκους. Οι κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται στην υπέρμετρη, συνεχή ή διαλείπουσα έκκριση κατεχολαμινών, με αποτέλεσμα την εκδήλωση παροξυσμικής ή εμμένουσας υπέρτασης. Στην κρίση φαιοχρωμοκυτώματος, η κλασική τριάδα των συμπτωμάτων περιλαμβάνει κεφαλαλγία, εφίδρωση και ταχυπαλμία, ενώ υπάρχουν αναφορές για καρδιακές εκδηλώσεις, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν ακόμα και σε θανατηφόρες επιπλοκές. Θα περιγράψουμε την περίπτωση μιας ασθενούς που προσήλθε με κλινική εικόνα ενδεικτική εμφράγματος μυοκαρδίου και συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας που τελικά διεγνώσθη ως φαιοχρωμοκύττωμα.

Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση, φαιοχρωμοκύττωμα, καρδιαγγειακά συμβάματα, πολυοργανική ανεπάρκεια

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα φαιοχρωμοκυτώματα είναι σπάνιοι νευρο-ενδοκρινείς όγκοι που προέρχονται από τα χρωμαφινικά κύτταρα είτε του μυελού των επινεφριδίων (80%-85% των περιπτώσεων), είτε των συμπαθητικών γαγγλίων (10%-15% των περιπτώσεων), οπότε και ονομάζονται παραγαγγλιώματα ή εξωεπινεφριδικά φαιοχρωμοκυτώματα και συνήθως δεν παράγουν κατεχολαμίνες¹. Η ετήσια επίπτωσή τους εκτιμάται στα 0,6 περιστατικά/100.000 ανθρωπο-έτη και εμφανίζονται συνηθέστερα κατά την 3^η-5^η δεκαετία της ζωής, προσβάλλοντας ισότιμα τα 2 φύλα². Απαντούν στο 0,2%-0,6% των υπερτασικών ασθενών. Αποτελούν έως το 5% όλων των τυχαιωμάτων, ενώ το 25% ανευρίσκεται σε τυχαίο απεικονιστικό έλεγχο³. Στο 1/4 των περιπτώσεων υπάρχει συσχέτιση

με κάποιο οικογενές σύνδρομο (συνχότερα MEN2A, v. vonHippel-Lindau, νευροϊνομάτωση I), ενώ μεταστατική νόσος παρατηρείται έως το 25% των περιπτώσεων και αφορά κυρίως παραγαγγλιώματα³.

Οι κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται στην υπέρμετρη, συνεχή ή διαλείπουσα έκκριση κατεχολαμινών, κυρίως νορεπινεφρίνης, επινεφρίνης ή ντοπαμίνης ή συνδυασμού αυτών όπως επίσης λόγω πιεστικών φαινομένων στην περιοχή ή παρουσίας μεταστάσεων⁴. Η κλασική τριάδα των συμπτωμάτων εμφανίζεται έως το 25% των περιπτώσεων και περιλαμβάνει κεφαλαλγία, εφίδρωση, έξαψη και ταχυπαλμία, συνοδευόμενα από παροξυσμική ή εμμένουσα υπέρταση⁵. Επιπλέον, συμπτώματα περιλαμβάνουν ζάλη-αστάθεια, θάμβος όρασης, ως επί

Μονάδα Υπέρτασης Παθολογικής Κλινικής (ESH Excellence Centre) Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ)

✉ **Αλληλογραφία:** Ιωάννης Α. Παπαδάκης, MD, PhD, Παθολόγος – Κλινικός Υπερτασιολόγος • Βούτες, Ηράκλειο ΤΚ: 71500 • Τηλ.: 6977587496 • E-mail: papadakisja@hotmail.com

ορθοστατικής υπότασης, ανησυχία, δυσκοιλιότητα, απώλεια βάρους, καθώς και θωρακικό άλγος, δύσπνοια και λοιπή συμπτωματολογία που παραπέμπει σε μυοκαρδιοπάθεια⁶. Η πληθώρα των κλινικών εκδηλώσεων, που απαριθμούνται πάνω από 30, προσδίδει τον χαρακτηρισμό «μεγάλος μίμος» σε αυτούς τους όγκους⁷.

Η περιγραφή περίπτωσης αφορά ασθενή με αρχική κλινική εικόνα ενδεικτική εμφράγματος μυοκαρδίου και συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας σε έδαφος λοίμωξης ουροποιητικού, που διεγνώσθη τελικά ως φαιοχρωμοκύττωμα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

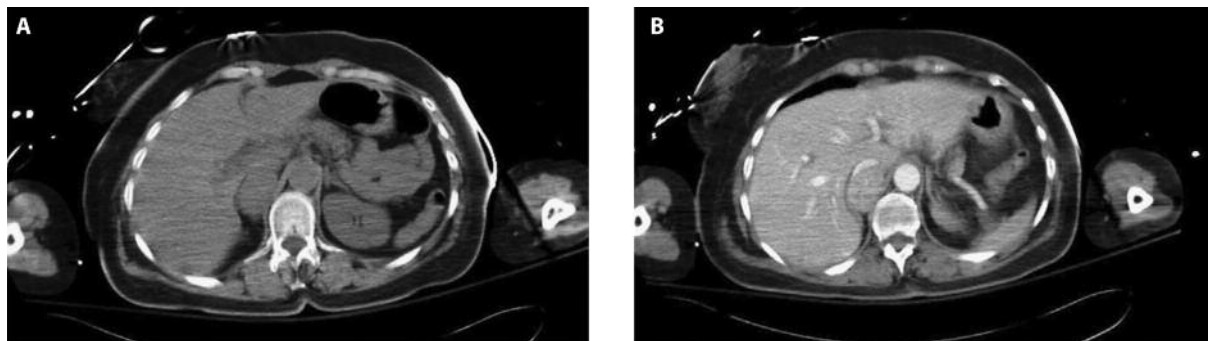
Γυναίκα 61 ετών, με ατομικό αναμνηστικό υποθυρεοειδισμού και αναφερόμενων επεισοδίων αισθήματος παλμών και εφίδρωσης, προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) του νοσοκομείου μας αιτιώμενη εμπύρετο με ρίγος και συνοδό κοιλιακό άλγος από 2ημέρου. Κατά την κλινική εξέταση, σημειώθηκε εμπύρετο (38,2 °C) και ήπια αυξημένη τιμή αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) 145/85 mmHg. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα είχε φλεβοκομβικό ρυθμό με εικόνα συμβατή με αποκλεισμό δεξιού σκέλους. Από τον εργαστηριακό έλεγχο εμφάνιζε φλεγμονώδες σύνδρομο με τα ακόλουθα ευρήματα: Λευκά αιμοσφαίρια: 18.700 (81% ουδετερόφιλα), CRP: 92 mg/l [φυσιολογικές τιμές (ΦΤ): 0-5 mg/l], ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ): 67 mm/1 h (ΦΤ: 0-20 mm/1 h), από δε την γενική ούρων ευρέθησαν αφθονότατα πυοσφαίρια. Η ασθενής εισήχθη στην Παθολογική Κλινική με διάγνωση εργασίας λοίμωξη ουροποιητικού και ετέθη σε εμπειρική αντιβιοτική αγωγή με κεφταξιδίμη και αμικασίνη. Από την καλλιέργεια ούρων απομονώθηκε *Escherichia coli* > 100.000 CFU/ml, ευαίσθητη σε β-λακτάμες και κινολόνες.

Τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας, η ασθενής παραπονέθηκε για οπισθοστερνικό άλγος και αναπνευστική δυσχέρεια. Από την κλινική εξέταση ανευρέθη υψηλή τιμή ΑΠ (170/100 mmHg), ταχυπαλμία (125 παλμοί ανά δευτερόλεπτο), μη μουσικοί ήχοι σε αμφοτέρω τα κάτω πνευμονικά πεδία και διάταση σφαγιτίδων φλεβών, υποδηλώνοντας το οξύ πνευμονικό οίδημα ως την προφανή διάγνωση. Η συμπτωματολογία υποχώρησε κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης φουροσεμίδης. Η ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή ήταν αμετάβλητη συγκριτικά με εκείνη της εισαγωγής, ενώ από τον εργαστηριακό έλεγχο σημειώθηκε αυξητική κίνηση της τροπονίνης

I 0,8 ng/ml (ΦΤ: <0,04 ng/ml). Εν συνεχεία, υπεβλήθη σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς, το οποίο ανέδειξε σοβαρή συστολική δυσλειτουργία με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (35%) και υποκινησία κατώτερου και οπισθίου τοιχώματος, Λόγω υποψίας οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, η ασθενής μεταφέρθηκε στην Μονάδα Εντατικής Παρακολούθησης Καρδιοπαθών εμπύρετη με επεισόδια έντονης εφίδρωσης/έξαψης ενώ παρουσίαζε καταγραφές αυξημένων τιμών αρτηριακής πίεσης και επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Υπεβλήθη σε στεφανιογραφικό έλεγχο, με τη βατότητα των στεφανιαίων αγγείων να ελέγχεται φυσιολογική, οπότε το ενδεχόμενο οξέος στεφανιαίου συνδρόμου αποκλείστηκε και ως πιθανότερη διάγνωση ετέθη η μυοκαρδιοπάθεια σε έδαφος σήψης (sepsis induced cardiomyopathy). Παρά τη λήψη αντιβιοτικής αγωγής βάσει του αντιβιογράμματος, η ασθενής επιδεινώθηκε, παρουσιάζοντας αιμοδυναμική αστάθεια και επιδεινούμενη αναπνευστική ανεπάρκεια με ανάγκη για διασωλήνωση. Από τον εργαστηριακό της έλεγχο εμφάνισε οξεία νεφρική και ηπατική βλάβη με τα ακόλουθα αποτελέσματα. SGOT: 9.908 U/l (ΦΤ: 8-40 U/l), SGPT: 7.294 U/l (ΦΤ: 8-40 U/l), γGT: 93 U/l (ΦΤ: 8-40 U/l), LDH: 14.312 U/l (ΦΤ: 80-230 U/l), Κρεατινίνη: 3,8 mg/dl (ΦΤ: 0,5-1,2 mg/dl), Ουρία: 143 mg/dl (ΦΤ: 15-55 mg/dl), και τροπονίνη I: 0,82 ng/ml. Λόγω των ανωτέρω, ετέθη η διάγνωση του συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας σε έδαφος σήψης και ακολούθησε τροποποίηση της αντιβιοτικής αγωγής σε πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και δαπτομυκίνη. Οι υψηλές τιμές ΑΠ (180-200/105-115 mmHg) που παρουσίαζε η ασθενής, αντιμετωπίστηκαν με τη χορήγηση φουροσεμίδης, αμλοδιπίνης και μετοπρολόλης.

Τις επόμενες ημέρες νοσηλείας παρατηρήθηκε σταδιακά κλινικο-εργαστηριακή βελτίωση, με επάνοδο στο φυσιολογικό τόσο της ηπατικής, όσο και της νεφρικής λειτουργίας, ενώ οι νέες καλλιέργειες αίματος και ούρων απέβησαν στείρες. Διενεργήθη επαναληπτικό διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς, το οποίο ανέδειξε φυσιολογική συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης 60% και συγκεντρική υπερτροφία τοιχωμάτων.

Το γεγονός ότι περίπου 20 ημέρες από την εισαγωγή της, τα επίπεδα της τροπονίνης I, παρά τη σημαντική μείωσή τους, παρέμεναν ηπίως αυξημένα (0,05 ng/ml), επί απουσίας υποκείμενης καρδιακής νόσου, υποδήλωνε την ύπαρξη κάποιας υποκείμενης κατάστασης που ασκούσε έντονο stress στο μυοκάρ-



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία κοιλίας, χωρίς (A) και με (B) χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, όπου απεικονίζεται σαφώς ορισμένη μάζα διαστάσεων 4 x 2,7 εκ. στο δεξιό επινεφρίδιο.

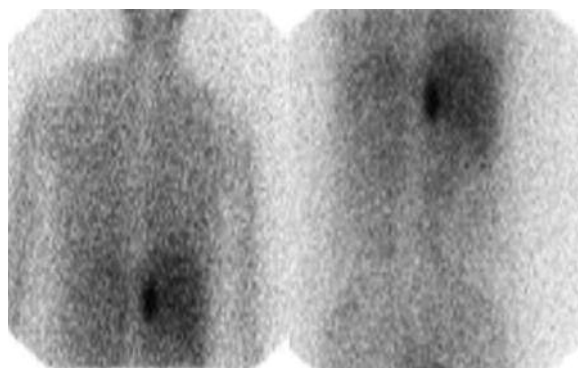
διο. Ο συνδυασμός εμμένουσας υπέρτασης, σπηπτικής μυοκαρδιοπάθειας με επακόλουθη πολυοργανική ανεπάρκεια, υπερθερμίας παρά την αντιβιοτική αγωγή και μονίμως ηπίως αυξημένων επιπέδων τροπονίνης I χωρίς τεκμηριωμένη καρδιακή νόσο, έγειρε την υποψία υπέρμετρης παραγωγής κατεχολαμινών.

Θέτοντας ως ισχυρή την υποψία παρουσίας φαιοχρωμοκττώματος, προχωρήσαμε σε συλλογή ούρων 24ώρου με ανάδειξη αυξημένων επιπέδων μετανεφρινών [1.687 mg/24h (ΦΤ: 171-616 mg/24h)] και νορμετανεφρινών [1.574 mg/24h (ΦΤ: 105-355 mg/24h)]. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας, όπου απεικονίστηκε σαφώς ορισμένη μάζα διαστάσεων 4 x 2,7 εκ. στο δεξιό επινεφρίδιο (Εικόνα 1). Για την εκτίμηση της λειτουργικότητας του φαιοχρωμοκττώματος, η ασθενής υπεβλήθη σε σπινθηρογράφημα με ιώδιο 123-meta-iodobenzylguanidine (MIBG), που ανέδειξε επιλεκτική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το δεξιό επινεφρίδιο (Εικόνα 2).

Η ασθενής υπεβλήθη σε δεξιά επινεφριδεκτομή. Η διάγνωση του φαιοχρωμοκττώματος επιβεβαιώθηκε από την ιστολογική εξέταση. Μετεγχειρητικά, οι τιμές της τροπονίνης I και της ΑΠ ομαλοποιήθηκαν χωρίς την ανάγκη αντιυπερτασικής αγωγής, ενώ τα επίπεδα μετανεφρινών των ούρων επανήλθαν στα φυσιολογικά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα φαιοχρωμοκττώματα εμφανίζουν καρδιαγγειακή συμμετοχή στο 20%-30% των περιπτώσεων και σχετίζονται είτε με εμμένουσα υπέρταση, είτε με επεισόδια υπερτασικών κρίσεων σε έδαφος παροξυσμικής υπερέκκρισης κατεχολαμινών⁴⁻⁶. Περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, από αρρυθμίες



Εικόνα 2. Σπινθηρογράφημα με ιώδιο 123-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) ανέδειξε επιλεκτική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το δεξιό επινεφρίδιο.

έως ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα συμβατά με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (δηλαδή ανάσπαση/κατάσπαση ST, αναστροφή T κυμάτων, παράταση του QT διαστήματος) ή εικόνα μυοκαρδίτιδας⁸.

Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις είναι απότοκες της περίσσειας κατεχολαμινών, οι οποίες προκαλούν αγγειοσύσπαση στα στεφανιαία αγγεία και εν συνεχεία οδηγούν στην εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας έως και εμφράγματος μυοκαρδίου, επί απουσίας σημαντικής αθηρωματικής νόσου⁹. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι οι ίδιες οι κατεχολαμίνες ασκούν μία άμεση τοξική επίδραση στα μυοκαρδιακά κύτταρα, προκαλώντας μυοκαρδιοπάθεια. Τα κύτταρα του φαιοχρωμοκττώματος, σε συνδυασμό με τις κατεχολαμίνες, δρουν συνεργικά προκαλώντας μεγαλύτερου βαθμού μυοκαρδιακή βλάβη απ' ό,τι οι ίδιες οι κατεχολαμίνες από μόνες τους¹⁰. Για παράδειγμα, τα φαιοχρωμοκττώματα παράγουν και εκκρίνουν ιντερλευκίνη-6 (IL-6) που ευθύνεται για τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που λαμβάνει χώρα σε ορισμένες περιπτώσεις φαιοχρωμοκττώματος¹¹.

Στη βιβλιογραφία, τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευτεί αρκετά περιστατικά με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo, τα οποία εμφανίζονται υπερηχογραφικά με ταχέως εξελισσόμενη ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και της κορυφής της με κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών, πνευμονικού οιδήματος και καρδιογενούς shock¹². Η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας τις περισσότερες φορές επανέρχεται στην πρότερη κατάσταση¹³. Η πρόγνωση, βέβαια, εξαρτάται από τη διάρκεια έκθεσης στις κατεχολαμίνες και την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης¹⁴.

Η περίσσεια των κατεχολαμινών, εκτός από τη μυοκαρδιακή επίδραση που μπορεί να έχει, μπορεί να επηρεάσει και άλλα όργανα, οδηγώντας σε αγγειοσπασση, μειωμένη άρδευση, μείωση του ενδαγγειακού όγκου και ιστική υποξία¹¹. Απώτερο όλων των ανωτέρω είναι η εμφάνιση πολυοργανικής ανεπάρκειας.

Στην παρούσα περίπτωση, το επεισόδιο σήψης σε συνδυασμό με το υποκείμενο αδιάγνωστο φαιοχρωμοκύττωμα θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη σηπτική μυοκαρδιοπάθεια, με τη συνοδό μείωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και της τροπονιναϊμίας μέσω υπέρμετρης παραγωγής κατεχολαμινών. Σημαντικό ρόλο στο να θέσουμε ως πιθανή την διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος είχαν τα εμμένοντα ηπίως αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I αρκετές μέρες μετά την αποκατάσταση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και η απουσία ευρημάτων στη στεφανιογραφία.

Συμπερασματικά, με την παρούσα κλινική περίπτωση, υπογραμμίζεται η σημασία συμπερίληψης του φαιοχρωμοκυττώματος στη διαφορική διάγνωση ασθενών με ανεξήγητη μυοκαρδιοπάθεια ή χαμηλού βαθμού μυοκαρδιακή βλάβη σε καταστάσεις στρες, όταν ο καρδιολογικός έλεγχος για ισχαιμία είναι αρνητικός και ιδίως όταν άλλες εκδηλώσεις φαιοχρωμοκυττώματος, όπως η υπέρταση, είναι παρούσες.

SUMMARY

V. Theodorakopoulou, A. Papazachariou, G. Vougiouklakis, J.A. Papadakis

A case of pheochromocytoma presenting as myocardial infarction plus multiple organ dysfunction syndrome

Arterial Hypertension 2022; 31: 202-205.

Pheochromocytomas are catecholamine-secreting tumors that arise from chromaffin cells of the adrenal

medulla and/or the sympathetic ganglia. The classic triad of symptoms consists of episodic headache, diaphoresis and tachycardia accompanied by paroxysmal or sustained hypertension. We report the case of a patient presenting with symptoms suggestive of myocardial infarction and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) that was later diagnosed as pheochromocytoma.

Key-words: hypertension, pheochromocytoma, acute coronary syndrome, multiple organ dysfunction syndrome.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366(9486): 665-75.
2. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: a nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med* 2018; 51: 68-73.
3. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40(3): 544-56.
4. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul* 2019; 53(3): 191-212.
5. Reich N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HPH. Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2006; 24(12): 2331-9.
6. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: A retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(5): 681-6.
7. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med* 2019; 381(6): 552-65.
8. Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Med* 2020; 9(8): 2435.
9. Jung S, Kang IS. A complicated case of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries with an underlying pheochromocytoma: a case report. *Clin Hypertens* 2022; 28: 4.
10. Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG, et al. Pheochromocytoma [corrected] crisis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(1): 13-22.
11. Meijs, AC, Snel M, Corssmit EPM. Pheochromocytoma/paraganglioma crisis: case series from a tertiary referral center for pheochromocytomas and paragangliomas. *Hormones (Athens)* 2021; 20: 395-403.
12. Kim S, Yu A, Filippone LA, Kolansky DM, Raina A. Inverted-Takotsubo pattern cardiomyopathy secondary to pheochromocytoma: a clinical case and literature review. *Clin Cardiol* 2010; 33(4): 200-5.
13. Singh R, Mohandas C. Rare presentation of collapse and cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2021; 20-0198.
14. Batisse-Lignier M, Pereira B, Motreff P, et al. Acute and Chronic Pheochromocytoma-Induced Cardiomyopathies: Different Prognoses?: A Systematic Analytical Review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (50): e2198.