

Feokromocytom är en livshotande orsak till akut hjärtsvikt

Bör övervägas som differentialdiagnos vid oklara fall

PAVLOS KASHIOULIS, ST-läkare, medicinkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Möln-dal

BO WÄNGBERG, professor, överläkare, sektionen för endokrin kirurgi

PETUR PETURSSON, med dr, överläkare, kardiologkliniken

OSKAR RAGNARSSON, med dr, specialistläkare, sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism

oskar.ragnarsson@medic.gu.se
de tre sistnämnda Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

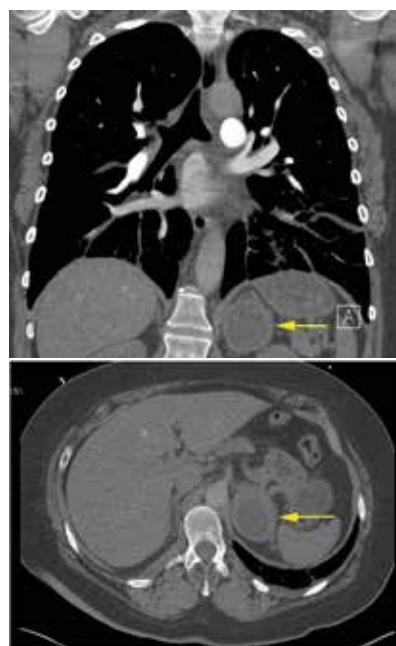
Feokromocytom är en ovanlig neuroendokrin tumör utgången från katekolaminproducerande celler i binjuremargen med en årlig incidens på drygt 2 fall per miljon invånare [1]. Feokromocytom producerar och frisätter främst noradrenalin och adrenalin, antingen episodiskt eller kontinuerligt, med attackvisa svettningar, huvudvärk, hjärtklappning och blekhet som karakteristiska symtom. Episodisk hypertoni förekommer hos ca hälften av patienterna och kronisk hypertoni hos en tredjedel [2]. Många patienter har dock en atypisk klinisk bild, såsom akut svår lungsvikt (ARDS), hjärtarytmier, kardiomyopati och/eller akut hjärtsvikt [3, 4].

FALLBESKRIVNING

Hösten 2011 sökte en 39-årig kvinna akutmottagningen på sitt hemortssjukhus efter att ha vaknat kallsvettig med hjärtklappning, illamående och värk mellan skulderbladen. Hon var gravid för femte gången (vecka 8) och hade under en vecka besvärats av tilltagande trötthet. I släktanamnesen noterades hypertoni på faderns sida. Under sin första graviditet 17 år tidigare hade hon haft preeklampsi, och hypertoni debuterade under den fjärde graviditeten 4 år tidigare. Hypertonin hade behandlats framgångsrikt med enalapril och labetalol. Patienten var överviktig med BMI på 35,6 kg/m² och i övrigt frisk.

Vid ankomst till akutmottagningen var patienten vaken och klar men kände sig trött och orkeslös och klagade över intermittent dyspné. Hon var blek och kallsvettig men andades obehindrat och syresatte sig normalt, och vid lungauskultation hördes varken rassel eller ronki. Hon hade regelbunden snabb hjärtrytm med hjärtfrekvens upp mot 140 slag per minut. Blodtrycket var 170/110 mm Hg. Ingen halsvenstas eller perifert ödem noterades. Temperaturen var 37,7 °C. EKG visade sinustakykardi och inga säkra ischemiska förändringar.

Undersökning med datortomografi (DT) av torax beställ-



Figur 1. Datortomografi av torax i koronara (övre bilden) och horisontella plan (nedre bilden) visar inhomogen expansivitet i vänster binjure.

des akut för att utesluta lungemboli alternativt aortadissektion. DT-undersökningen visade parenkymförändringar bilateralt i lungorna tydande på begynnande lungödem alternativt ARDS, men varken lungemboli eller aortadissektion. Hjärtat var normalstort. Som bifynd noterades en 5 cm stor förändring i vänster binjure (Figur 1).

Strax efter DT-undersökningen blev patienten alltmer andfädd och syresatte sig sämre. Hon blev då inlagd på intensivvårdsavdelning, där hon initialt erhöll behandling med kontinuerligt positivt luftvägstryck (CPAP). De följande timmarna försämrades tillståndet ytterligare. Akut ekokardiografi visade då generellt nedsatt rörlighet med dilaterad vänster kammare och ejektionsfraktion (EF) på 20 procent. Lungröntgen visade fulminant lungödem. Hon blev då sövd, intuberades och vårdades i respirator samt behandlades med nitroglycerininfusion, furosemid och morfin.

Efter det att behandling i respirator initierats noterades sjunkande blodtryck, varför nitroglycerininfusionen avslutades. Trots det kvarstod hypotonin, varför behandling med både noradrenalin och dobutamin startades. De närmaste 3 dagarna stabiliserades tillståndet, dock utan förbättrad ekokardiografisk bild, vilken visade uttalad biventrikulär hjärtsvikt med EF på 20 procent. 2 dagar efter insjuknandet hade patienten spontan abort.

Behandling med respirator krävdes fortfarande 4 dagar efter ankomsten, men hon var inte längre i behov av inotrop stöd. Hon flyttades då till kardiologkliniken på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg för fortsatt behandling och utredning. Behandling med betablockerare, ACE-hämmare och milrinon initierades, och 2 dagar senare hade hennes

SAMMANFATTAT

Feokromocytom är en katekolaminproducerande tumör utgången från binjuremargen.

De karakteristiska kliniska symtomen är attackvis huvudvärk, hjärtklappning och svettningar samt blekhet.

Episodisk hypertoni förekommer hos cirka hälften av patienter

med feokromocytom och kronisk hypertoni hos en tredjedel.

Vissa patienter företer en atypisk klinisk bild såsom kardiomyopati och/eller akut hjärtsvikt.

Feokromocytom är en mångfacetterad sjukdom, som bör övervägas som differentialdiagnos vid oklara fall av hjärtsvikt.

»Patienter med feokromocytom kan utveckla flera kardiovaskulära komplikationer...«

hjärtfunktion förbättrats betydligt, varför extubering kunde ske. Ekokardiografi visade då antydd fokal hypokinesi och EF på 50 procent. Myokardbiopsi visade hypertrofi och fibros utan tecken till myokardit.

Tumörfyndet i vänster binjure medförde endokrin screening, som visade att noradrenalinutsöndringen i urin var kraftigt ökad med lätt stegrade adrenalinivåer (Tabell I). Urinen hade dock samlats i anslutning till behandling med noradrenalin, vilket försvårade tolkningen av resultatet. Kvoten aldosteron/renin var normal.

Med tanke på den kliniska bilden, expansivitet i den ena binjuren och patologiska nivåer av katekolaminer i urinen flyttades patienten till endokrinologisk avdelning på Sahlgrenska universitetssjukhuset, där ytterligare utredning genomfördes med misstanke om feokromocytom.

Katekolaminer och deras metaboliter var klart förhöjda i urin och plasma liksom kromogranin A (Tabell I). Skintigrafi med MIBG (metajodbensylguanidin) visade en svagt MIBG-upptagande tumör i vänster binjure men inga hållpunkter för metastaser. Diagnosen feokromocytom var därmed bekräftad, och behandling med alfareceptorblockerare i upptrapande dos initierades.

Efter 4 veckors behandling opererades patienten laparoskopiskt med lateral transperitoneal teknik. Ingreppet och det perioperativa förloppet var komplikationsfritt, och noradrenalininfusion gavs under endast en kort period omedelbart postoperativt.

Inga tecken på multifokal sjukdom eller metastaser framkom, och histopatologisk undersökning bekräftade förekomsten av ett delvis cystiskt feokromocytom. Genetisk screening gav inga hållpunkter för mutationer i SDHB-, SDHD-, VHL- eller RET-generna. Preoperativ undersökning med ekokardiografi visade normalstor vänster kammare med god systolisk funktion och inga hypokinesier, och EF uppskattades till 60–70 procent.

DISKUSSION

Feokromocytom är en ovanlig sjukdom, som i Sverige drabbar 2,1 individer per miljon och år [5]. En rad bakomliggande genetiska riskfaktorer har beskrivits, där de oftast förekommande är mutationer i SDHB-, SDHD-, VHL- NF1- eller RET-generna [6].

Den kliniska bilden hos patienter med feokromocytom varierar betydligt, och de klassiska symtomen i form av huvud-

värk, hjärtklappning och svettningar förekommer inte hos alla [2]. I det patientfall som diskuteras här dominerades den kliniska bilden av symtom på grav hjärtsvikt och lungödem till följd av kardiomyopati. Patienter med feokromocytom kan utveckla flera kardiovaskulära komplikationer, såsom ischemisk hjärtsjukdom, akut hjärtinfarkt, hjärtarytmier och kardiomyopati [3, 7].

Patogenesen bakom kardiomyopati orsakad av feokromocytom är något oklar. En direkt toxisk effekt av katekolaminerna på myokardiet verkar dock vara av fundamental betydelse [8]. I experimentella studier har man således sett att de intracellulära signalvägarna ändras med negativ inotrop effekt som följd när koncentrationen av katekolaminer har nått en viss nivå [9].

Patofysiologiskt liknar tillståndet takotsubo-kardiomyopati, som är en stressutlöst kardiomyopati [10]. Hos patienter med takotsubo-kardiomyopati har man sett signifikant högre katekolaminkoncentrationer i plasma än hos patienter med kardiomyopati av andra orsaker [11]. Vid stressutlöst kardiomyopati är torakala smärtor och dyspné vanliga symtom. Vidare normaliseras vänsterkammarens funktion hos majoriteten av patienterna inom loppet av 2–3 veckor, vilket är ovanligt kort tid i jämförelse med kardiomyopati av andra orsaker [12]. Den mest sannolika förklaringen till detta relativt snabba och reversibla förlopp är att de intracellulära signalvägar som är avgörande för normal inotrop effekt återställs när koncentrationerna av katekolaminerna återgår till normala nivåer.

Först alfareceptorblockerare, sedan kirurgisk behandling

Feokromocytom är en sjukdom som behandlas kirurgiskt. Före operationen är det dock viktigt att patienterna behandlas med alfareceptorblockerare för att förebygga perioperativa komplikationer sekundära till feokromocytomrelaterad kris [13].

Den aktuella patienten drabbades av akut hjärtsvikt med hemodynamisk instabilitet och behandlades med noradrenalin och dobutamin. I efterhand kan man ifrågasätta denna behandling, eftersom den sannolika orsaken till tillståndet var just katekolaminorsakad kardiotoxicitet. Vidare fick patienten behandling med betablockerare, som är kontraindicerad hos patienter med feokromocytom på grund av ökad risk för hypertensiv kris.

Med facit i hand hade således inledande blockerande behandling med alfareceptorblockerare varit mest lämplig. Vid förvärrad hypotoni hade mekaniskt cirkulationsstöd med aortaballongpump eller ECMO (extrakorporeal membranoxygnering) kunnat övervägas [13].

Graviditet kan ge ökade symtom

Feokromocytom är en ovanlig orsak till hypertoni hos gravida kvinnor. Man har uppskattat att sjukdomen diagnostiseras vid endast 1 av 54 000 graviditeter. Mortaliteten hos gravida

TABELL I. Koncentrationer av katekolaminer och deras metaboliter i plasma och urin hos en 39-årig kvinna med akut hjärtsvikt och fynd av binjureexpansivitet vid undersökning med datortomografi (VMA = vaniljmandelsyra).

	Normalvärde	Initial utredning på hemortssjukhuset	Förnyad utredning på Sahlgrenska universitetssjukhuset
U-adrenalin, nmol/dygn	9–101	118	580
U-noradrenalin, nmol/dygn	62–560	22 000	11 000
U-metoxikatekolaminer, µmol/dygn	0,5–7,0		55,7
U-VMA, µmol/dygn	<34,3		180
P-metoxinoradrenalin, nmol/l	<1,1		16
P-metoxiadrenalin, nmol/l	<0,5		1,2
P-noradrenalin, nmol/l	0,18–2,36		45
P-adrenalin, nmol/l	0,16–0,55		1,2
P-kromogranin A, nmol/l	<6		27,6

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

kvinnor med obehandlat feokromocytom är 40–50 procent [14]. Vid adekvat behandling är mortaliteten betydligt lägre (<5 procent). Teoretiskt kan graviditeten i sig leda till ökade symtom av feokromocytom. Växande livmoder, fosterrörelser och sammandragningar av livmodern kan således via mekanisk påverkan på tumören orsaka ökad frisättning av katekolaminer [14].

Vår patient befann sig tidigt i sin graviditet när sjukdomen diagnostiserades. Det är därför osannolikt att själva graviditeten var den utlösande faktorn i hennes fall. Ett observandum är att patienten hade diagnostiserats med hypertoni vid föregående graviditet. En tänkbar förklaring till hennes tidigare hypertoni skulle således kunna vara odiagnostiserat feokromocytom. I patientens anamnes fanns dock inget som tydde på detta.

Diagnosen fördröjs ofta

Diagnosen feokromocytom fördröjs ofta, även hos patienter med klassiska symtom. I en svensk epidemiologisk studie diagnostiserades 40 procent av fallen först vid obduktion, varav 14 procent rapporterades som accidentellt fynd [5]. Diagnosen baseras på höga koncentrationer av katekolaminer och deras metaboliter i plasma och/eller urin, tillsammans med typiska radiologiska och skintigrafiska fynd.

I det aktuella fallet väcktes dock misstanken först efter det att man vid DT-undersökning av torax noterade en binjuretumör som bifynd (binjureincidentalom). Binjureincidentalom förekommer hos ungefär 4 procent av individer som genomgår DT-undersökning av buken [15, 16]. Det är dock ovanligt att incidentalom visar sig vara feokromocytom. I en prospektiv svensk studie hade endast 1 av 534 patienter med binjureincidentalom feokromocytom [17].

Ingen biokemisk analysmetod för diagnostik av feokromocytom har 100 procents specificitet och sensitivitet. Både falskt negativa och falskt positiva resultat förekommer [18]. Kombination av flera olika analysmetoder används därför för att kunna säkerställa diagnosen. För screening anses dock analys av metanefriner i plasma vara lämpligt förstahandsval [19].

I det aktuella fallet försvårades tolkningen av att de första

proven togs under pågående infusionsbehandling med noradrenalin. Vidare kan sjukdomar med ökad sympatikusaktivitet, som akut hjärtsvikt, förorsaka signifikant stegring av katekolaminer och deras metaboliter i plasma och urin [11]. Resultaten av förnyad provtagning efter det att behandlingen med noradrenalin avslutats var dock entydiga, och tillsammans med den kliniska bilden och röntgenfyndet bekräftade de diagnosen.

Ovanlig, men potentiellt dödlig sjukdom

Feokromocytom är en potentiellt letal sjukdom som behandlas kirurgiskt med adrenalektomi. I det aktuella fallet opererades patienten framgångsrikt med laparoskopisk vänstersidig adrenalektomi efter att ha förbehandlats med alfareceptorblockerare. Efter operationen blev patienten helt återställd i sin hjärtfunktion.

Trots att feokromocytom är en ovanlig sjukdom, demonstreras här vikten av att överväga diagnosen i oklara fall av hjärtsvikt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

SUMMARY

Pheochromocytoma is a catecholamine producing tumor originating from the adrenal medulla. The characteristic symptoms are recurrent attacks of headaches, palpitations and perspiration. Here we discuss a 39-year-old woman with pheochromocytoma who presented with severe acute congestive heart failure and cardiogenic shock. The diagnosis of pheochromocytoma was confirmed by analyses of catecholamines and metanephrines in urine and plasma after an adrenal mass was incidentally detected on a thoracic computed tomography. After preoperative treatment with alpha-receptor antagonist, the patient was successfully treated by laparoscopic adrenalectomy with subsequent complete restoration of her cardiac function. The case demonstrates that not all patients with pheochromocytoma present with the classical episodic symptoms of catecholamine excess. In patients with heart failure of unknown etiology, pheochromocytoma should be considered in the diagnostic work-up.

REFERENSER

- Manhem P, Wahrenberg H. Feokromocytom – ovanligt och ofta odiagnostiserat tillstånd. *Läkartidningen*. 2002;99(14):1585-9.
- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev*. 2003; 24(4):539-53.
- Galetta F, Franzoni F, Bernini G, et al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini-review. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(7):505-9.
- Kelley SR, Goel TK, Smith JM. Pheochromocytoma presenting as acute severe congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, and severe mitral valvular regurgitation: a case report and review of the literature. *J Surg Educ*. 2009; 66(2):96-101.
- Stenström G, Svärdsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand*. 1986;220(3):225-32.
- Muth A, Abel F, Jansson S, et al. Prevalence of germline mutations in patients with pheochromocytoma or abdominal paraganglioma and sporadic presentation: a population-based study in Western Sweden. *World J Surg*. 2012;36(6): 1389-94.
- Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens*. 2011;29(11):2049-60.
- Rosenbaum JS, Billingham ME, Ginsburg R, et al. Cardiomyopathy in a rat model of pheochromocytoma. Morphological and functional alterations. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1988;1(3):389-99.
- Triposkiadis F, Karayannis G, Giacomuzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-62.
- Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2008;124(3):283-92.
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352(6):539-48.
- Hedberg P, Magounakis T, Dubaniewicz W, et al. »Brustet hjärta« eller takotsubo-kardiomyopati drabbar kvinnor i postmenopaus. Stressutlöst tillstånd som liknar akut hjärtinfarkt. *Läkartidningen*. 2007;104(44):3277-82.
- Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, et al. Pheochromocytoma crisis is not a surgical emergency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):581-91.
- Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(2):143-50.
- Hammarstedt L, Muth A, Wangberg B, et al. Adrenal lesion frequency: A prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. *Acta Radiol*. 2010;51(10):1149-56.
- Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2004-15.
- 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.
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2656-66.
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002;287(11):1427-34.