

Mitmepalgeline feokromotsütoom: raske südamepuudulikkusega avaldunud haigusjuhu kirjeldus ja kirjanduse ülevaade

Merike Jõgiste¹, Maire Lubi², Aleksander Sipria³, Tarvo Rajasalu²

Eesti Arst 2012;
91(10):556–564

Saabunud toimetusse:
19.07.2012
Avaldamiseks vastu võetud:
24.10.2012
Avaldatud internetis:
30.11.2012

¹ Pärnu Haigla
² TÜ ja TÜ Kliinikumi
sisekliinik
³ TÜ ja TÜ Kliinikumi
anestesioloogia ja
intensiivravi kliinik

Korrespondeeriv autor:
Maire Lubi
maire.lubi@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
feokromotsütoom,
kardiomüopaatia, äge
südamepuudulikkus, äge
südamehaseinfarkt

Feokromotütoomi harvade kliiniliste avaldumisvormide hulka kuuluvad kardiomüopaatia, äge südamehaseinfarkt, äge südamepuudulikkus ja kardiogeenne šokk. Kirjeldatud on 37aastase naispatsiendi haigusjuhtu. Patsiendi varasemas anamneesis oli teada 1. tüüpi neurofibromatoos ja kriisidega kulgev hüpertensioon. Patsient haigestus ägedalt hingamispuudulikkuse sümptomitega ja hospitaliseeriti kopsupõletiku kahtluse tõttu Tartu Ülikooli Kliinikumi intensiivravi osakonda. Ravi käigus ilmnis, et juhtivaks sündroomiks oli ebaselge põhjusega südamepuudulikkus ja kardiogeenne šokk. Peale eluohtliku seisundi lahenemist hakkasid patsiendil korduma hüpertensiivsed kriisid. Endokrinoloogia osakonnas diagnoositi patsiendil kompuutertomograafilise leiu, jood-123-metajodobensüülguanidiini stsintigraafia ning uriini suurenenud metanefriini ja normetanefriini sisalduse alusel 4,5 cm läbimõõduga feokromotütoom paremas neerupealises. Pärast operatsioonieelset ettevalmistust α -adrenoblokaatori doksasosiiniga eemaldati patsiendil kirurgiliselt feokromotsütoom. Operatsioon kulges tüsistusteta ning praegu on patsient kliiniliselt ja hormonaalselt tervenenu.

Ebaselge kardiomüopaatia, südamepuudulikkuse ja südamehaseinfarkti pildiga kulgevate haigusseisundite korral tuleb alati muu hulgas mõelda ka feokromotsütoomi võimalusele.

Katehoolamiine nõristavad kasvavad arenevad neerupealiste säsi või sümpaatiliste ganglionide kromafiinsetest rakkudest. Päritolukoest lähtudes nimetatakse neid kas feokromotsütoomideks või paraganglioomideks. Katehoolamiine nõristavate tuumorite esmashaigestumuseks peetakse 2–8 juhtu miljoni inimese kohta aastas, meeste ja naiste haigestumus on võrdne ja haigus avaldub tüüpiliselt 3.–5. elukümnendil. Pooltel patsientidel tekib katehoolamiinide liia tõttu püsiv hüpertensioon, kolmandikul kulgeb hüpertensioon paroksüsmidena ja ülejäänud patsiendid on normotensiivsed. Vererõhuväärtused on kõikumavad ja võib esineda ortostaatilist hüpotensiooni (1).

Haigus avaldub sageli hoogudena, mille sümptomid on haigetel väga varieeruvad. Sagedasemad tunnused on peavalu, südameklõppimine, higistamine, kahvatus, iiveldus, värin kehas, hirmutunne, valu ülakõhus ja rinnus. Paroksüsmid võivad tekkida spontaanselt, kuid neid võivad vallandada ka kehaasendi muutus, psüühiline erutus,

raskuste tõstmine, roojamine, füüsiline koormus, rasedus ja trauma. Tüüpiline hoogude kestus on 15–20 minutit, aga hood võivad püsida ka tunde. Hooge võib esineda mitu korda päevas, kuid mõnel patsiendil tekivad need keskmiselt vaid korra kuus (1).

Harvem võivad katehoolamiine nõristavad kasvavad viia raske südamekahjustuseni, mis avaldub dilateeriva või hüpertroofilise kardiomüopaatia, müokardiidi ja südamepuudulikkuse või isegi müokardiinfarktina. Viimasel juhul esinevad tüüpilised elektrokardiograafilised muutused ja mõnikord isegi südamemarkerite sisalduse suurenemine vereseerumis, kuid muutusi pärgarterites angiograafial ei leita (1, 2).

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

Haigestumine ja haiguse kulgu intensiivravi osakondades

Kiirabi hospitaliseeris 27. juunil 2011. a 37-aastase naise erakorralise haigena Tartu Ülikooli Kliinikumi erakorralise meditsiini

osakonda. Patsient kaebas õhupuudust, survetunnet rinnus, ülakõhuvalu, iiveldust ja oksendamist. Kaebused olid tekkinud järsku ja süvenenud kiiresti paari tunni jooksul. Eelnevalt oli patsient tundnud end täiesti tervena. Kaasuvatest haigustest olid teada hüpertooniatõbi ja pärilik neurofibromatoos.

Esialgsetes vereanalüüsides esinesid järgmised olulisemad nihked: troponiin T 0,1 ng/ml (norm < 0,03 mg/ml); kreatiini kinaasi MB isoenüüm (CK-MB) 3,87 ng/ml (norm < 3,77 ng/ml); B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-terminaalne fragment (NT-pro-BNP) 460 pg/ml (norm < 125 pg/ml); D-dimeerid 4,67 mcg/ml (norm < 0,67 mcg/ml); aspartaadi aminotransferaas (ASAT) 170 U/l (norm < 32 U/l) jaalaniini aminotransferaas (ALAT) 99 U/l (norm < 33 U/l). Patsiendi vere põletikunäitajate (C-reaktiivne valk, prokaltstitoniin) sisaldus oli normi piires, kiirtest gripiviiruse suhtes oli negatiivne.

Elektrokardiogrammil esines siinustahükardia sagedusega 120 korda minutis. Ehhokardiograafia uuringul täheldati vasaku vatsakese üldise süstoolse funktsiooni mõõdukalt vähenemist, väljutusfraktsioon oli 36% (vt tabel 1).

Rindkere röntgenogrammil esinesid tugev liigveresus kopsudes ja alveolaarsed infiltraadid vasaku kopsu kesk- ja alaväljas, leiu alusel ei saanud välistada põletikulist infiltraati. Rindkere kompuutertomograafilisel uuringul ilmestusid mõlema kopsu üla- ja alasarates ulatuslikud tihedad laatuva infiltraadid ning mattklaasi tüüpi varjustusala, mida radioloog interpreteeris kui pneumoonia leidu. Kõhu ultraheliuuringul leiti parema neerupealise projektsioonis 5,3 cm diameetriga kajarikas homogeenne struktuuriga pehmekeoline lisamass. Nimeetatud leid oli nähtav ka rindkere kompuutertomograafilisel uuringul.

Haiglas patsiendi üldseisund halvenes kiiresti: süvenes hingamispuudulikkus, kujunes välja kopsuturse ja lisandus verikõha. Haige intubeeriti, viidi üle kopsude kunstlikule ventilatsioonile ning hospitaliseeriti raske kopsupõletiku kahtluse tõttu pulmonoloogilise intensiivravi osakonda.

Intensiivravi osakonda saabudes oli patsient üliiraskestes seisundis, esines väljendunud hingamis- ning südamepuudulikkus. Šokiseisundi tõttu alustati vasoaktiivset ravi (noradrenaliini infusioon kuni 0,4 µg/kg/min). Üliiraskestes seisundi foonil

Tabel 1. Ehhokardiograafiliste uuringute dünaamika

Kuupäev	Ehhokardiograafilised leiud
27.06.2012	Parema vatsakese ülekoormuse tunnuseid ei ole. Vasaku vatsakese üldine süstoolne funktsioon mõõdukalt halvenenud, EF 36%. Perikardiõõnes basaalselt veidi vedelikku 7 mm diastolis.
29.06.2012	Vasaku vatsakese üldine süstoolne funktsioon oluliselt halvenenud, EF 27%. Löögimaht väga väike. Vatsakese keskmised ja basaalsed segmendid akineetilised, tipusegmentid kontraheeruvad normaalselt. Diastoolse funktsiooni raske häire.
04.07.2012	Vasaku vatsakese üldine süstoolne funktsioon sisuliselt normaliseerunud, EF 56%. Segmentaarse kontraktilsuse häiret ei ole. Keskmise raskusega diastoolse funktsiooni häire. Parema vatsakese suurus ja süstoolne funktsioon normis.
20.07.2012	Vasaku vatsakese õõne suurus, üldine süstoolne funktsioon normis, EF 66%. Diastoolse funktsiooni kerge kuni keskmise raskusega häire. Vaheseina kerge hüpertroofia. Parema vatsakese õõne suurus ja süstoolne funktsioon normis. Pulmonaalklapi, aordiklapi funktsioon normis. Atrioventrikulaarklappide struktuur iseärasusteta, mitraalklapi ja trikuspidalklapi minimaalne regurgitatsioon. Kojad normaalse suurusega.

EF – ejektioonfraktsioon

tekis patsiendil kahel korral hüpoksiast tingitud südameseiskus. Taaselustamisvõtetega suudeti vereringe mõlemal korral umbes 10 minuti jooksul taastada.

Vaatamata kopsude kunstlikule ventilatsioonile 100% hapnikuga püsis patsiendil väljendunud oksügenisatsioonihäire, mistõttu haige viidi järgmisel päeval üle üldintensiivravi osakonda, et rakendada ekstrakorporaalset membraanoksügenisatsiooni (ECMO). Patsient oli jätkuvalt üliiraskestes seisundis ja vajab šokiseisundi tõttu vereringet toetavat intravenoosset ravi suurtes annustes noradrenaliini ja inotroopse toimega milriinoniga.

Püsisid febrilised palavikud kuni 39 °C. Vereanalüüsides ilmnes põletikunäitajate sisalduse suurenemine: maksimaalne C-reaktiivne valk 165 mg/l (norm < 5 mg/l) ja prokaltstitoniin 78,17 ng/ml (norm < 0,05 ng/ml). Need nihked toetasid hüpoteesi, et tegemist on kombineeritud kardiogeense ja septilise šokiga. Sellele lisandusid äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus koos vastavate nihetega vereanalüüsides (vt tabel 2). Samal päeval alustati patsiendil empiirilist antibakteriaalset ravi, rakendades selleks imipeneemi-tsilastatiini, klaritromütsiini ja oseltamiviiri (Tamiflu®).

Võimaliku infektsioonitekitaja täpsustamiseks võeti haigel korduvalt mikrobioloogilisi külve verest ja bronhilavaaži materjalist. Lisaks määrati immuunanalüüsid viiruste suhtes, *Legionella* antigeen uriinis ja pneumobakterite DNAd. Kõikide nende analüüsides tulemused osutusid negatiivseks.

29. juunil tehti patsiendile korduv ehhokardiograafia uuring, mille alusel oli südame

Tabel 2. Olulisemate vereanalüüside dünaamika haiglaravi perioodil

Näitaja (referentsväärtus)	Kuupäev					
	28.06	29.06	01.07	04.07	12.07	20.07
Troponiin T (< 0,03 ng/ml)	3,6	1,64	0,79	0,615		
CK-MB (< 3,77 ng/ml)	35,65	77,21	20,42	7,22		
pro-BNP (< 125 pg/ml)		51218	20106		30912	5747
Leukotsüütide arv × 10 ⁹ /l (3,5–8,8 × 10 ⁹ /l)	13,29	15,03	15,63	15,5	13,03	–
Neutrofiilide arv × 10 ⁹ /l (2–7 × 10 ⁹ /l)	12,22		14,97		9,78	
C-reaktiivne valk (< 5 mg/l)	13	136	130	69	11	1
Prokaltsitoniin (< 0,05 ng/ml)	37,39	65,2		14,57	0,35	
ASAT (< 32 U/l)	218	382	80	76		27
ALAT (< 33 U/l)	116	162	210	50		39
Kreatiniin (44–80 µmol/l)	234	308	479	101	70	48

vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni halvenemine süvenenud (väljutusfraktsioon 27%). Lisaks esines vasaku südamevatsakese keskmiste ja basaalsete segmentide akinees ning diastoolse funktsiooni raske häire. Seega ilmnes võrreldes kaks päeva varem tehtud ehhokardiograafia uuringuga oluline negatiivne dünaamika (vt tabel 1). Vereanalüüsis leiti samal ajal ka südamelihase kahjustuse markerite sisalduse suuremine: maksimaalne troponiin T oli 3,6 ng/ml (norm < 0,03 ng/ml) ja CK-MB 77,21 ng/ml (norm < 3,77 ng/ml). Samal päeval tehtud elektrokardiogrammil olid välja kujunenud ST-segmeni elevatsioonid külgsinas (vt joonis 1.A). Kirjeldatud muutused andsid alust kahtlustada patsiendil südamelihaseinfarkti.

Ravis osutus lisaks ekstrakorporaalse membraanoksügenisatsiooni (ECMO) rakendamisele (ajaperioodil 28. juunist kuni 5. juulini) vajalikuks südame vasaku vatsakese toetuseks intraaortaalse kontrapulsaatori paigaldamine (29. juunil), mille tulemusel patsiendi hemodünaamika- ja oksügenisatsiooninäitajad paranesid. Kaks päeva hiljem tuli kontrapulsaator tehniliste probleemide tõttu eemaldada, kuid see ei halvendanud patsiendi seisundit. Süveneva neerupuudulikkuse tõttu alustati haigel alates 1. juulist pidevat venovenosset hemodiafiltratsiooni, mida rakendati neli päeva. Pärast ECMO ja kontrapulsaatori rakendamist jäi patsiendiga tegelenud intensiivraviarstidel mulje, et juhtivaks probleemiks ei ole niivõrd pneumoonia ja hingamispuudulikkus, vaid ebaselge põhjusega südamepuudulikkus.

Järk-järgult patsiendi üldseisund paranes. Vasopressoorsete ravimite annuseid ja

hingamisaparaadi režiimi õnnestus vähendada, samal ajal paranesid hemodünaamika ja oksügenisatsiooni näitajad. Esialgne südamelihaseinfarkti kahtlus ei leidnud kinnitust: kuus päeva hiljem (4. juulil) tehtud ehhokardiograafia uuringul oli vasaku vatsakese süstoolne funktsioon normaliseerunud: väljutusfraktsioon oli 56% ja segmentaarne kontraktiilsuse häire oli taandunud (vt tabel 1). Ka südamelihase kahjustuse näitajate nihked olid selge positiivse dünaamikaga (vt tabel 2). 7. juulil tehtud elektrokardiogrammil olid ST-segmeni elevatsioonid taandunud ning esines repolarisatsioonihäire lülitustes I ja aVL (vt joonis 1.B).

Alates 4. juulist oli patsient analgosedatsiooni foonil adekvaatselt kontaktne, kuid jõuetu. Kuna püsis kunstliku kopsude ventilatsiooni ja vasopressoorse ravi vajadus, siis tehti patsiendile 6. juulil trahheostoomia. 7. juulil lõpetati vasoaktiivne ravi, arteriaalset hüpotensiooni ei tekkinud. Alates 9. juulist õnnestus patsient viia üle omahingamisele ja 11. juulil eemaldati trahhea kanüül.

Empiirilise antibakteriaalse ravi foonil püsisid patsiendil febrilised palavikud ja seetõttu jätkati antibakteriaalset ravi alates 2. juulist vankomütsiini ja alates 9. juulist penitsilliinipreparaadiga (amokitsilliin ja klavulaanhape). 12. juulil isoleeriti patsiendi uriinikülvist *Enterococcus faecium* ja antibiogrammist lähtudes alustati ravi nitrofurantoiiniga. Ravi foonil febrilised temperatuurid taandusid ja vere põletikunäitajad normaliseerusid (vt tabel 2).

Kaasuva probleemina esinesid haige paranemisperioodil iga päev kuni kolmel korral

hüpertensiooniepisoodid, kui süstoolne vererõhk tõusis üle 200 mm Hg. Patsiendi teadvuseseisundi normaliseerumisel kaasnes vererõhu tõusuga subjektiivsete kaebustena halb enesetunne, käte värisemine, iiveldus ja peavalu. Hüpertensiivseid kriise ja kuvamisuuringute parema neerulealise piirkonna lisamassi leidu arvestades suunati patsient feokromotsütoomi kahtluse tõttu täpsustavateks uuringuteks endokrinoloogia osakonda.

Haiguse kulg endokrinoloogia osakonnas

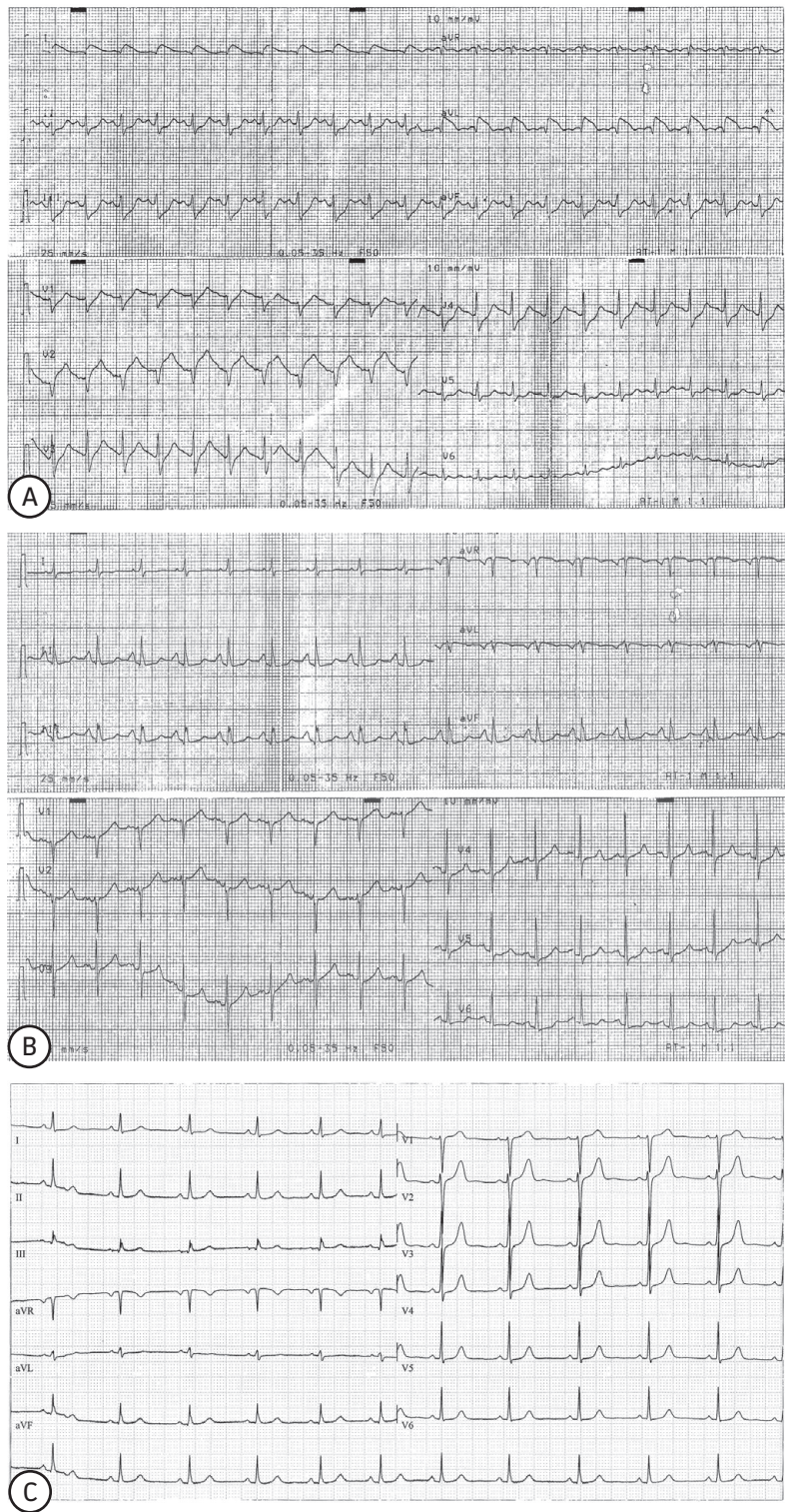
12. juulil toodi patsient üle endokrinoloogia osakonda. Osakonda saabudes oli patsient nõrk ja jõuetu, kuid stabiilses üldseisundis. Osakonnas vererõhu tõuse ei esinenud, pigem kaldus patsient hüpotensioonile.

Anamneesi täpsustamisel selgus, et hüpertooniatõbe oli patsient põdenud alates 2008. aastast. Vererõhu tõusud esinesid kodus kriisidena ja maksimaalsed vererõhuväärtused olid 220/120 mm Hg piires. Kriisidega kaasnes halb enesetunne, pea- ja kõhuvalu, iiveldus ning oksendamine. Hüpertensiivsed kriisid kestsid 10–15 minutit kuni üks tund, hood algasid ja lõppesid üldjuhul järsku, möödudes iseeneslikult. Viimasel ajal olid hüpertensiivsed kriisid saagenud, esinedes peaaegu iga päev. Antihüpertensiivsetest ravimitest kasutas patsient kodus amlodipiini 5 mg üks kord päevas.

Lisaks selgus anamneesi täpsustamisel, et patsiendil on lapseeas saadik olnud nahal nn piimaga kohvi laigud (*cafe au lait* laigud), millele teismeliseeas lisandusid nahale üle kogu keha valutud sõlmekesed. 2000. aastal diagnoosis meditsiinigeneetik patsiendil päriliku neurofibromatoosi (*m. von Recklinghausen*). Neurofibromatoos on diagnoositud ka patsiendi 12aastasel pojalt.

Objektiivsel uurimisel esinesid patsiendil neurofibromatoosile iseloomulikud tunnused: piimaga kohvi laigud kehatüvel ja jalgadel, samuti valutud pehmed sõlmekesed nahal kõhu, kaela, alaselja, vasaku reie ja hüppeliigese piirkonnas (vt joonis 2). Suurim sõlm läbimõõduga 2 cm oli leitav patsiendi vasakul reiel. Lisaks esinesid neurofibromatoosile iseloomulikud Lischi sõlmed silma võrkkestades ning tedretähnid kubemepiirkonnas ja kaenlaalustes.

Vaatamata hüpotensiooni tendentsile (madalaimad vererõhuväärtused 100/70 mm Hg piires) alustati haigel 18. juulil feokro-



Joonis 1. Elektrokardiogrammi dünaamika: **A.** 29.06.2011 ST-elevatsioonid külgselinas, lülitustes I, aVL ja V2. **B.** 07.07.2011 repolarisatsioonihäire lülitustes I ja aVL. **C.** 19.09.2011 normaalne EKG.

motsütoomi kahtluse tõttu ravi katehoolamiine nõrستava kasvaja valikravimi alfa-adrenoblokaatoriga (doksasosiiniga 0,5 mg ööpäevas). Ravimi annuse suuren-



Joonis 2. Neurofibromatoosi sõlmed ja nn kohvipiimalaigud (nool) patsiendi kõhunahal.

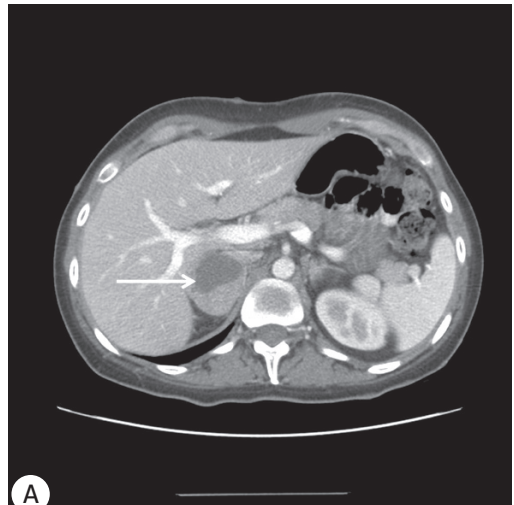
damine esialgu hüpotensiooni süvenemise tõttu ei õnnestunud, kuid 0,5 mg doksasosiini foonil püsisid vererõhu näitajad 100/60 mm Hg piires.

Ravil olles patsiendi vere põletikunäitajad taandusid (vt tabel 2). Kuseteede infektsiooni arvestades jätkus antibiootikumravi nitrofurantoiiniga. Osakonnas tehtud uuringutest oli 20. juulil tehtud ehokardiograafial vasaku vatsakese süstoolne funktsioon normaliseerunud, püsis veel diastoolse funktsiooni kerge kuni keskmise raskusega häire. Tehti ka täpsustav kompuutertomograafiauuring kõhukoopast, kus parema neerupealise projektsioonis ilmestus 4,5 cm läbimõõduga kontrasteeruv lisamass, mille sees esines madalama tiheusega alasid (vt joonis 3.A).

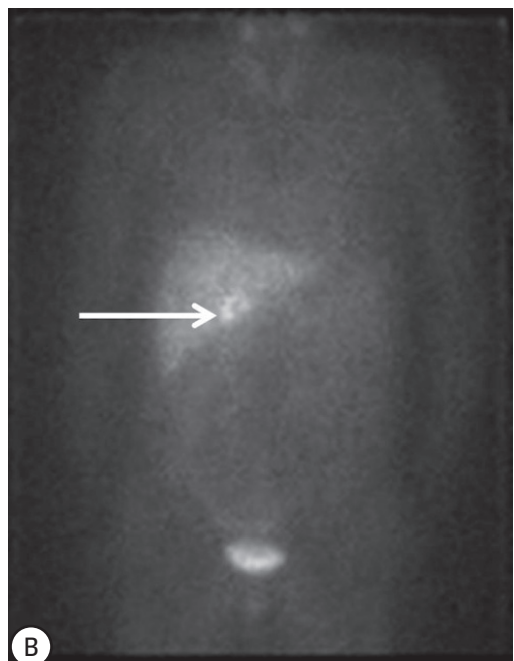
Stsintigraafilisel uuringul jood-123-metajodobensüülguanidiiniga ilmestus parema neerupealise piirkonnas väga aktiivne märkaine kogunemine – tegemist oli feokromotsütoomile iseloomuliku leiuga (vt joonis 3.B).

Patsiendi hormoonanalüüsides oli vereseerumi kilpnäärmehormoonide, adrenokortikotroopse hormooni, kortisooli, aldosterooni ja reniini sisaldus normi piires, esines aga oluline uriini katehhoolamiinide metaboliitide sisalduse suurenemine: kahel korral kogutud ööpäevases uriinis oli metanefriini sisaldus vastavalt 3060 ja 3537 $\mu\text{g} / 24 \text{ t}$ (norm 25–312 $\mu\text{g} / 24 \text{ t}$) ning normetanefriini sisaldus 1202 ja 1145 $\mu\text{g} / 24 \text{ t}$ (norm 35–445 $\mu\text{g} / 24 \text{ t}$).

Kliinilist leidu, haigestumise kulgu ning hormoonanalüüsides ja kuvamisuuringute tulemusi arvestades diagnoositi patsiendil parema neerupealise feokromotsütoom ja planeeriti tuumori kirurgiline eemaldamine.



A



B

Joonis 3. A. Kompuutertomograafia uuring kõhuõõnest (parenhümatosne faas). Parema neerupealise projektsioonis 4,5 cm diameetriga kontrasteeruv lisamass, kus on hüpodenseid alasid (nool). Vasak neerupealis koldeleiuta. **B.** Stsintigraafiline uuring jood-123-metajodobensüülguanidiiniga. 3 tundi pärast märkaine süstimist aktiivne märkaine kogunemine maksas ja kusepöies, vähem suljenäärmetes. Lisaks nähtav märkaine kogunemine parema neerupealise piirkonnas (nool).

21. juulil lahkus patsient haiglast rahuldavas üldseisundis, olles oluliste kaebusteta.

Enne operatsiooni oli patsient endokrinoloogi pideval jälgimisel. Ravimitest tarvitas patsient suurenevas annuses doksasosiini, maksimaalselt 2 mg ööpäevas. Doksasosiini annuse suurendamist talus patsient haiglaravijärgsel perioodil hästi ja vererõhu

väärtused püsisid enamasti 130/80 mm Hg piires. Vererõhu olulisi kõrgenemisi ega hoolaadseid kaebusi ei esinenud ja patsiendi üldine enesetunne oli hea. Enne operatsiooni teostatud EKG-uuringul olid varem esinenud repolarisatsioonihäired taandunud (vt joonis 1.C).

Kirurgiline ravi ja operatsioonijärgne kulg

20. septembril 2011 tehti patsiendile TÜ Kliinikumi kirurgiakliinikus parempoolne adrenalektoomia. Kõhuõõs avati üldnarkoosis parempoolse roidekaarealuse löikega. Operatsioon möödus oluliste tüsistusteta. Parempoolne neerupealis koos umbes 4 cm tuumoriga vabastati ümbritsevatest kudest elektrotermilise koagulatsioonistee-miga (LigaSure) ja eemaldati. Hemostaas teostati diatermokoagulatsiooniga. Haav suleti kihiti ja nahale asetati jooksev õmblus.

Operatsioonijärgne periood kulges tüsistusteta. Vererõhu väärtused püsisid 120/80 mm Hg piires. Kuuendal operatsioonijärgsel päeval lubati patsient koju, kus ta jätkas veel ühe nädala jooksul ravi doksasosiiniga 1 mg ööpäevas.

Eemaldatud tuumor oli ovaalse kollakaspruuni välispinnaga mõõtudega 5,2x3,1x2,8 cm ning kaaluga 27 grammi. Histoloogilisel koosnes tuumor valdavalt kasvajasest koest, keskosas oli näha ulatuslik nekroosikolle, mis oli ümbritsetud fibrootilise sidekoe, kroonilis-põletikulise infiltraadi ja pigmentmakrofaagidega. Kasvaja koes ei olnud rakupiirid selgesti eristatavad, tsütoplasma oli peengranulaarne, paiguti basofiilne. Immuunhistokeemilisel oli kasvaja kude kromograniiin-A suhtes positiivne; hüaliingloobuleid ei esinenud. Rakutuomad olid ümarovaalsed, varieeruva suurusega ja mõõduka polümorfismiga. Tuumades oli näha 1–6 mitoosi 10 suure suurendusega vaatevälja kohta, selgelt atüüpilisi mitoose näha ei olnud. Immuunhistokeemiline uuring proliferatsioonimarkeriga Ki-67 näitas proliferatiivset aktiivsust hajusalt vähestes rakkudes (1–2%). Kasvaja oli valdavalt laatuva soliidse kasvumustriga, immuunhistokeemiline uuring S100 tõi esile hajusalt paiknevaid väikesed käävjad tugirakke, alveolaarset kasvumustrit esile ei tulnud. Uuritud piirkondades kapsli ega veresoonesisest invasiooni esile ei tulnud.

Kokkuvõtteks sobis leid feokromotsütoomile. Kasvaja agressiivsusele viitavatest

tunnustest esinesid soliidne kasvumuster, nekroos, suurenenud mitootiline aktiivsus ja hüaliingloobulite puudumine.

Poolteist kuud pärast operatsiooni kutsuti patsient endokrinoloogi ambulatoorsele vastuvõtule. Patsiendi enesetunne oli olnud vahepealsel perioodil hea. Vererõhu väärtused olid normaliseerunud. 24 tunni jooksul kogutud uriinis määratud metanefriini ja normetanefriini sisaldus olid normis.

ARUTELU

Kirjeldatud haigusjuht illustreerib ilmekalt feokromotsütoomi kui väga mitmepalgelise kliinilise pildiga endokriinset kasvajat. Retrospektiivselt hinnates olid patsiendil juba paari aasta jooksul esinenud feokromotsütoomile tüüpilised lühiaegsed, iseeneslikult lahenevad hüpertensiivsed kriisid. Patsiendile oli rakendatud antihüpertensiivne ravi kaltsiumikanali blokaatori amlodipiiniga, kuid hüpertensiivsed kriisid olid vaatamata sellele sagenemistendentsiga. Endokriinse põhjusega hüpertensiooni suhtes ei olnud patsienti varem uuritud, kuigi haige vanust ja kaasuvat neurofibromatoosi arvestades oleks olnud tähtis sellele mõelda.

Käesoleva haigestumise käigus lähtus intensiivraviarstide tegevus üliraske šoki seisundi kui sündroomi käsitlusest. Vasoaktiivse ravi, ekstrakorporaalse membraanoksügenisatsiooni ja intraaortaalse kontrapulsaatori rakendamise toel õnnestus patsiendi seisund täielikult stabiliseerida ja edasised feokromotsütoomi olemasolu kinnitavad uuringud ning kirurgiline ravi toimus patsiendi hea üldseisundi ja normaalse vererõhuväärtuste foonil, vähendades sellega oluliselt perioperatiivseid riske.

Feokromotsütoomiga seotud erinevad südamelihase kahjustuse ilmingud hõlmavad ägedat südamelihaseinfarkti, südamelihase düsfunktsiooni, hypertroofilist kardiomüopaatiat, dilatatiivset kardiomüopaatiat, südamepuudulikkust, supraventrikulaarseid ja ventrikulaarseid arütmiaid, ägedat kopsuturset, hüpotooniat ja kardiogeenset šokki (2). 1960. aastatel avaldatud autopsiauringutes on südamelihase kahjustust kirjeldatud kuni 58%-l feokromotsütoomi patsientidest (3, 4), kuid hilisemad kliinilised uuringud on südamelihase haaratust leidnud kuni 26%-l patsientidest (2). Schürmeyer ja kaasautorid hindasid südamekahjustuse avaldumist

106 feokromotsütoomihaigel ning leidsid, et 12%-l patsientidest esines pöördumisel müokardiinfarkti kahtlus, 7%-l diagnoositi ägedat südame vasaku vatsakese puudulikust ja 6%-l müokardiinfarkti (5). Sarnast (12–19,3%) südame-veresoonkonnakahjustuse ilmingute esinemissagedust on leitud ka hilisemates retrospektiivsetes feokromotsütoomi patsientide uuringutes (6, 7).

Katehholamiinide vallandatud kardiomüopaatia patogenees on mitmeteguriline ja suurem osa andmeid selle kohta on pärit loomkatsetest (2). Patogeneetilised mehhanismid ulatuvad β -adrenergiliste retseptorite vahendatud toimetest katehholamiinide otsese toksilise toimeni. Ülevaade erinevatest patogeneesi mehhanismidest on toodud tabelis 3. Kopsuturse patogenees võib feokromotsütoomi korral olla nii kardiogeenne kui ka mittekardiogeenne. Viimasel juhul avaldavad katehholamiinid otsesest mõju kopsukoele, milles tekib eferentsete kopsuveenide hüdrostaatilise rõhu ning kapillaaride permeaabluse suurenemine (8).

Kuidas hinnata meie kirjeldatud haigusjuhtumi puhul tagantjärele patsiendi käsitlust haiglaravi varases perioodis? Kas šokiseisundi väljakujunemine oli valdavalt seotud feokromotsütoomiga või mängis selle juures rolli ka infektsioon? Kas elektrokardiogrammi ja ehhokardiograafia leidu ning südamelihasekahjustuse biokeemiliste markerite dünaamikat arvestades sai patsiendil diagnoosida müokardiinfarkti? Kas patsiendi ravitaktika oleks võinud erineda rakendatud ravist, juhul kui feokromotsütoomi võimalusele oleks hakatud varem mõtlema?

Tõenäoliselt oli patsiendi šokiseisund valdavalt tingitud diagnoosimata feokromo-

tsütoomi olemasolust. Elektrokardiogrammi, ehhokardiograafilise uuringu ja südamekahjustuse biokeemiliste markerite muutused ja nende kiire positiivne dünaamika, iseäranis vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni kiire taastumine 7päevase raviperioodi jooksul viitavad tüüpilisele feokromotsütoomi puhul esinevale ulatuslikule müokardikahjustusele, mis on taaspöörduva iseloomuga. Sarnaste ST-elevatsiooniga kulgevate müokardikahjustuse juhtude puhul on feokromotsütoomi patsientidel tehtud ka koronarograafilisi uuringuid, mille korral on pärgarterites täheldatud normileidu (9–11). Spetsiifilise ravi (α -adrenoblokaatorite manustamine ja tuumori eemaldamine) rakendamisel taanduvad müokardikahjustusele viitavad uuringute kõrvalekalded kiiresti ja kliiniliselt on kahjustus enamasti taaspöörduv (2, 10, 12). Seetõttu on valdav seisukoht, et feokromotsütoomiga seotud kardiomüopaatia võib küll oma kliinilise kuluga meenutada müokardiinfarkti, kuid tegemist pole tõelise müokardiinfarktiga (2). Teisest küljest on ühe surmaga lõppenud feokromotsütoomi haigusjuhtumi puhul näidatud südamelihase histoloogilises materjalis müokardiinfarktile iseloomulikke degeneratiivseid muutusi. Selle juures oli elupuhuselt teostatud koronarograafial kirjeldatud normaalseid pärgartereid ja autorid seostasid infarkti teket pikaaegse pärgarterite spasmiga (11).

Suure tõenäosusega lisandus meie kirjeldatud juhtumi puhul haiguspilti ka infektsioon, võimalik, et pneumoonia, millele viitavad muutused vere põletikunäitajate tasemes: vereseerumi prokaltsitoniini ja C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine ning leukotsütoos koos vasakule nihkega leukotsüütide valemis (vt tabel 2). Tuleb märkida, et ka raske südamelihasekahjustusega kulgevad haigusseisundid nagu kardiogeenne šokk põhjustavad prokaltsitoniini ning C-reaktiivse valgu taseme tõusu, samuti leukotsütoosi, kuid keskmiselt on selliste patsientide vereseerumi prokaltsitoniini ja C-reaktiivse valgu sisaldus olnud tunduvalt väiksem (13).

Patsiendi ravis rakendati kõige tänapäevasemaid intensiivravi meetodeid: intraaortaalse kontrapulsatorit ja ekstrakorporaalset membraanoksügenisatsiooni. Kuigi kohe feokromotsütoomi võimalusele ei mõeldud, suudeti patsiendi seisund stabiliseerida ja sellele järgnes kiire paranemine.

Tabel 3. Katehholamiinide põhjustatud kardiomüopaatia patogeneesi mehhanismid (2)

Katehholamiinide toimemehhanism	Toime tagajärjed
β -adrenergiliste retseptorite vahendatud toime	<ul style="list-style-type: none"> β-adrenergiliste retseptorite ekspressiooni ja lihaskiudude arvu vähenemine
Katehholamiinide ja nende oksüdatsiooniproduktide otsene toksiline toime	<ul style="list-style-type: none"> Rakumembraani permeaabluse suurenemine Tsütosooli kaltsiumi kontsentratsiooni suurenemine Müokardi taaspöörduv kahjustus ja nekroos
Ülemäärane adrenergiline stimulatsioon tingituna kõrgest katehholamiinide tasemest	<ul style="list-style-type: none"> Intensiivne vasokonstriksioon ja pärgarterite spasm Müokardi isheemia ja taaspöörduv kahjustus ning nekroos

Viimastel aastatel on kirjanduses avaldatud ükskuid sarnaseid feokromotsütoomiga seotud kardiogeense šoki haigusjuhte, mille korral on intensiivravis rakendatud ekstrakorporaalset membraanoksügenisatsiooni (14, 15). Mõlemal kirjeldatud juhul aitas see oluliselt kaasa patsiendi kiirele paranemisele. Ühel patsiendil eemaldati feokromotsütoom juba intensiivravi 8. päeval (14), teisel patsiendil alles 4 kuu pärast (15). Toetava ravina kasutati mõlema juhu korral šokiperioodil vasopressoorseid ravimeid ja alles peale ägedat perioodi osutusid vajalikuks antihüpertensiivsed preparaadid.

Spetsiifilise antihüpertensiivse ravimina kasutatakse feokromotsütoomihaigete intensiivravis intravenoosselt manustatavat α -adrenoblokaatorit fentolamiini, millele järgneb võimaluse korral valikravimina suukaudse fenoksübensamiini manustamine (2, 16). Ravi α -adrenoblokaatoriga soovatakse alustada vähemalt kaks nädalat enne feokromotsütoomi kirurgilist eemaldamist. Alfa-adrenergilise blokaadi eesmärgiks on neil haigetel normaalse vererõhu saavutamine, vasokonstriksiooni leevendamine ja ringleva plasma mahu suurendamine (16–18). Meie kirjeldatud haigel oleks varasem α -adrenoblokaatori manustamine ilmselt aidanud vältida hilisel intensiivraviperioodil esinenud hüpertensiivseid kriise.

Patsiendil oli 2000. aastal diagnoositud 1. tüüpi neurofibromatoosi ehk Recklinghauseni haigust, mis pärandub autosoom-dominantsel teel. Neurofibromatoosiga patsientidel esineb feokromotsütoomi harva: erinevatel andmetel 0,1–5,7%-l, keskmiselt 1–2%-l patsientidest (19, 20). Umbes 10%-l juhtudest võib neurofibromatoosi haigetel tekkiv feokromotsütoom olla maliigse iseloomuga (21). Beniigsete ja maliigsete feokromotsütoomide diferentsiaaldiagnostika jääb kliinitsistidele ja patoloogidele tõsiseks väljakutseks. On leitud mitmeid olulisi histoloogilisi parameetreid ja välja on töötatud ka multiparameetriliste skooride süsteemid, kuid ükski üksikparameeter ega nende kombinatsioon ei võimalda absoluutse täpsusega eristada beniigseid feokromotsütoome maliigsetest (21). Kirjandusest on teada, et esialgu beniigseks hinnatud feokromotsütoomi juhtudel võib metastaatiline protsess ilmnedagi isegi kuni 20aastase intervalliga (21). Kuna meie patsiendi tuumori histoloogiline uuring andis viiteid, et tegemist võib olla maliigse

kasvajaga, siis on kindlasti vajalik patsiendi pikaajaline jälgimine.

KOKKUVÕTTEKS

Kirjeldatud haigusjuhu puhul väärib rõhutamist, et feokromotütoomi harvemate avaldumisvormide hulka kuulub kardiomüopaatia, millega kaasneb südamepuudulikkus ning mis võib viia hüpotoonia ja šokiseisundini. Samuti võib müokardikahjustus kliiniliselt meenutada müokardiinfarkti, kulgedes rindkerevalude ja isheemiae viitavate elektrokardiogrammi muutustega (2, 12). Seega tuleks patsientidel, kes pöörduvad ebaselgel põhjusel tekkinud südamepuudulikkuse või ägeda koronaarsündroomi sümptomite tõttu, muu hulgas mõelda ka feokromotsütoomi võimalusele. Kirurgilise ravi edukuse nurgakiviks on efektiivne operatsioonieelne α -adrenergiline blokaad ja operatsiooni järel kuuluvad haiged pikaajasele endokrinoloogi jälgimisele.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses haigusjuhu kirjeldusega.

SUMMARY

Multifaceted pheochromocytoma: a case of severe cardiac failure

Merike Jõgiste¹, Maire Lubi², Aleksander Sipria³, Tarvo Rajasalu²

Occasionally, pheochromocytoma may manifest as cardiomyopathy, acute myocardial infarction, cardiac failure, and cardiogenic shock. Here we describe a case of a 37-year-old female patient with a history of diagnosed neurofibromatosis type 1 and hypertension with hypertensive crises. She presented with acute respiratory failure and was hospitalised to the intensive care unit of Tartu University Hospital with suspected pneumonia. During the treatment an opinion arose that the leading syndrome was cardiac failure for an unknown reason and cardiogenic shock. After the resolution of this life-threatening condition, patient's hypertensive crises recurred. Diagnostic workup continued in the endocrinology unit where, based on the results of computered tomography, iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and elevated urine metanephrine and normetanephrine

¹ Pärnu Hospital, Pärnu, Estonia

² Department of Internal Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

³ Department of Anesthesiology and Intensive Care, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Maire Lubi
maire.lubi@kliinikum.ee

Keywords: pheochromocytoma, cardiomyopathy, acute cardiac failure, acute myocardial infarction

level, the patient was diagnosed with a 4.5 cm diameter pheochromocytoma of the right suprarenal gland. After appropriate preoperative α -adrenergic blocking with doxazosine, a right adrenalectomy with complete tumour removal was performed. No perioperative complications occurred and the patient has recovered both clinically and biochemically. It should be emphasised that in patients with cardiomyopathy for an unknown reason, cardiac failure, or signs of acute myocardial infarction, presence of pheochromocytoma should be considered for differential diagnosis.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier; 2008.
2. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract* 2008;14:1137–49.
3. Kline IK. Myocardial alterations associated with pheochromocytomas. *Am J Pathol* 1961;38:539–51.
4. Van Vliet PD, Burchell HB, Titus JL. Focal myocarditis associated with pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1966;274:1102–8.
5. Schürmeyer TH, Engeroff B, Dralle H, von zur Mühlen A. Cardiological effects of catecholamine-secreting tumours. *Eur J Clin Invest* 1997;27:189–95.
6. Yu R, Nissen NN, Bannykh SI. Cardiac complications as initial presentation of pheochromocytoma: frequency, outcome, and predictors. *Endocr Pract* 2012;31:1–27.
7. Zelinka T, Petrak O, Turkova H, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 2012;44:379–84.
8. Galetta F, Franzoni F, Bernini G, et al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini-review. *Biomed Pharmacother* 2010;64:505–9.
9. Pineda Pompa LR, Barrera-Ramírez CF, Martínez-Valdez J, et al. Pheochromocytoma-induced acute pulmonary edema and reversible catecholamine cardiomyopathy mimicking acute myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 2004;23:561–8.
10. Darze ES, von Sohsten RL. Pheochromocytoma-induced segmental myocardial dysfunction mimicking an acute myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries. *Arq Bras Cardiol* 2004;82:178–80.
11. Coroleu SF, Muñoz-Camacho JF, Fernández-Gómez C, Tarroch-Sarasa X. Acute myocardial infarction probably related to severe coronary vasospasm during pheochromocytoma crisis. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:243–50.
12. Liao WB, Liu CF, Chiang CW, et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *Am J Emerg Med* 2000;18:622–5.
13. Picariello C, Lazzeri C, Valente S, et al. Procalcitonin in acute cardiac patients. *Inten Emerg Med* 2011;6:245–52.
14. Ritter S, Guertler T, Meier CA, Genoni M. Cardiogenic shock due to pheochromocytoma rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:112–3.
15. Banfi C, Juthier F, Ennezat PV, et al. Central extracorporeal support in pheochromocytoma crisis. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1303–5.
16. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069–79.
17. Kinney M, Warner M, vanHerden J, et al. Perioperative risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg* 2000;91:1118–23.
18. Schiff R, Welsh G. Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin North Am* 2003;87:175–92.
19. Zografos G, Vasiliadis G, Zagouri F, et al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: concepts and current trends. *World J Surg Oncol* 2010;8:14.
20. Bausch B, Borozdin W, Neumann H. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2006;354:2729–31.
21. Gimm O, DeMicco C, Perren A, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a diagnostic challenge. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:155–77.

D₃-vitamiini lisamine toidule ei vähenda haigestumist ülemiste hingamisteede nakkustesse

Tuntud on D-vitamiini roll luuterwise, samuti ka kognitiivsete võimete säilitamises. Vähe on andmeid D-vitamiini osa kohta immuunprotsesside regulatsioonis ja selle kohta, kas D-vitamiini lisamine toidule vähendab ülemiste hingamisteede haigestumise nakkustumise ohtu.

Uus-Meremaal korraldatud uuringus jälgiti 18 kuu jooksul 322 varem tervet isikut, registreerides nende haigestumised ülemiste hingamisteede infektsiooni. Uurimisel juhulikustati 2 rühma: esiteks isikud, kes said 100 000 RÜ D₃-vitamiini kuus (et hoida 25-OH-D₃ sisaldust veres 48 ng/ml piires); ja teiseks isikud, kes said platseebot.

D-vitamiini rühmas registreeriti kokku 593 ülemiste hingamisteede nakkuse episoodi, plat-

seebogrupis 611. Need erinevused ei ole statistiliselt olulised. Samuti ei olnud seost infektsiooni raskuse ja 25-OH-D₃ sisalduse vahel veres.

Seega ei mõjuta asendusravi D₃-vitamiini preparaatidega haigestumust ülemiste hingamisteede infektsiooni ega selle kulgu.

ALLIKAS

Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, et al. Effect of vitamin D₃ supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults. The VIDARIS Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2012;308:1333–9.

LÜHIDALT