

ИНЦИДЕНТАЛОМ НАДБУБРЕГА КОД БОЛЕСНИЦЕ С НЕУРОФИБРОМАТОЗОМ ТИП 1

Милина ТАНЧИЋ-ГАЈИЋ¹, Светлана ВУЈОВИЋ¹, Светислав ТАТИЋ²,
Милош СТОЈАНОВИЋ¹, Миомира ИВОВИЋ¹, Милка ДРЕЗГИЋ¹

¹Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Неурофиброматоза тип 1 је једна од најчешћих наследних болести с великим бројем нових мутација и широким спектром клиничких манифестација. Дијагноза се поставља на основу јасно дефинисаних клиничких критеријума. Постојање кожных неурофиброма, односно плексиформног неурофиброма је патогномично за ову болест. Инциденција феохромоцитомата у неурофиброматози тип 1 је 0,1-5,7%.

Приказ болесника Педесетшестогодишња болесница је примљена на испитивање због инциденталом надбубрега, доказаног налазом компјутеризоване томографије (СТ) абдомена. Реч је о болесници с раније препознатом неурофиброматозом тип 1 и клиничком сликом која личи на феохромоцитом. Неколико пута одређивани катехоламини у 24-часовном урину нису указивали на функционално активни феохромоцитом. Ниво хромогранина А је био умерено повећан. Одлука о хируршком лечењу је донета после прегледа магнетном резонанцијом (MRI) абдомена, при чему су уочене морфолошке и структурне особености феохромоцитомата левог надбубрега, што је потврђено позитивном сцинтиграфијом са метајодбензилгванидином (¹³¹I-MIBG). После преоперационе припреме феноксибензамином и пропранололом болесница је оперисана, а патохистолошки налаз је указао на феохромоцитом левог надбубрега.

Закључак Код болесника с неурофиброматозом тип 1 и инциденталомом надбубрега мора бити примењен целокупни дијагностички поступак за феохромоцитом. Иако су феохромоцитомати ретки тумори, исход може бити фаталан ако се благовремено не препозна и не лечи.

Кључне речи: надбубрег; инциденталом; неурофиброматоза; феохромоцитом

УВОД

Неурофиброматоза тип 1 (НФ1) је једна од најчешћих наследних болести са широким спектром клиничких манифестација. Дијагноза НФ1 се може поставити већ после клиничког прегледа болесника, налазом типичних неурофиброма, макула боје беле кафе и пега на препонама и у пазушним јамама (Слика 1). Осим неурофиброма, у НФ1 се могу наћи и други бенигни и малигни тумори неуроектодермног порекла различите учесталости. Феохромоцитом се дијагностикује код 0,1-5,7% болесника с НФ1. Феохромоцитомати су ретки тумори хромафиног ткива, пре свега медуле надбубрега, чију симптоматологију одређују секретовани катехоламини адреналин, норадреналин и допамин. Преваленција феохромоцитомата код болесника с хипертензијом је 0,1%, а код болесника с инциденталомом надбубрежне жлезде око 5%. Инциденција у општој популацији је 1:100.000 становника годишње, па и мање [1].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Педесетшестогодишња болесница је седам година имала краткотрајне нападе главобоље праћене мучком, нестабилношћу, болом у грудима, лупањем срца, дрхтањем, треперењем шака, бледилом лица и осећањем страха и панике, али су они пролазили спонтано. Крвни притисак, који током тегоба није мерен, био је

повишен пет година, али је добро регулисан амлодипином. Промене на кожи болесница је имала од детињства, али су се оне временом појачавале; у породичној анамнези није било података о променама на кожи. Годину дана пре пријема на лечење у Институту за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду болесница је имала слаб апетит и изгубила 7 kg у тежини. Месец дана пре пријема у београдску установу болнички је лечена у регионалном здравственом центру због краткотрајног губитка свести, који није био праћен



СЛИКА 1. Типични неурофиброми, макуле боје беле кафе и пега у пазушној јами.

FIGURE 1. Classic appearance of cutaneous neurofibromas, café-au-lait spots and freckling in the axilla.

тегобама, а гликемија и крвни притисак су били нормални. Тада су забележене и вентрикуларне екстрасистоле типа бигеминије са *ST* депресијом у инферолатералним одводима и брзом спонтаном нормализацијом ЕКГ налаза. Рендгенограм плућа и срца, налаз компјутеризоване томографије (*СТ*) ендокранијума, налаз каротида доплер ултразвуком, ултразвучни налаз срца, холтер мониторинг ЕКГ и тест оптерећења били су нормални. На ултразвуку и налазу *СТ* абдомена уочена је увећана лева надбубрежна жлезда, хетерогене структуре, величине 36×40 *mm*, због чега је болесница и упућена у Институт у Београду ради даљег испитивања.

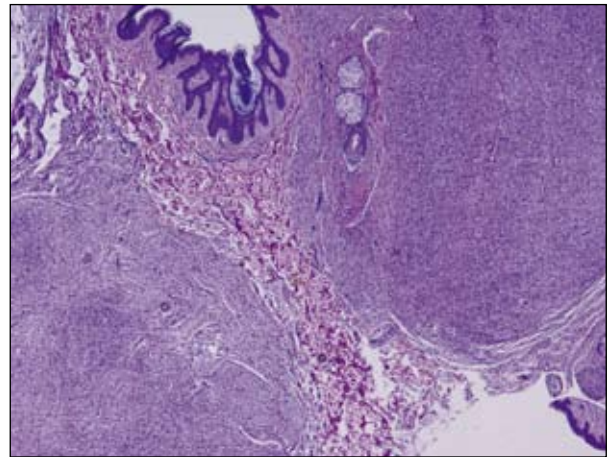
На пријему болесница је имала јасне знаке НФ1: кожа са пегама у пределу груди, аксиле и ингвинума, дифузним неурофибромима и макулама боје беле кафе, од којих је 10 било веће од 15 *mm*. Крвни притисак је био нормалан (с ортостатском хипотензијом), као и резултати основних лабораторијских анализа, док су физикални налаз по системима и ЕКГ били у границама нормале. У три узета узорка катехоламина у 24-часовном урину гранично је била повишена једна вредност адреналина (5,11/6,81/4,65; 1-6 $\mu\text{gmmol}/24\text{ h}$), док су вредности норадреналина и допамина биле нормалне, што не указује на функционално активан феохромоцитом (Табела 1). Ниво хромогранина А (*CgA*) је био повишен (160,7 *ng/ml*). Вредности других туморских показатеља – паратхормона, калцитонина, пролактина, *TSH* и *T4* – биле су у границама нормале. Забележено је неподношење гликозе на *OGTT*; искључени су хиперкортицизам и хипералдостеронизам; вредности гонадотропина су биле у опсегу за менопаузу.

Хируршки је одстрањен неурофибром предњег трбушног зида, чији је патохистолошки налаз гласио: плексиформни неурофибром (Слика 2). Неуроофталмолошким прегледом су уочени Лишови (*Lisch*) чворићи. Због клиничке сумње на феохромоцитом, болесница је подвргнута додатном дијагностичком ис-

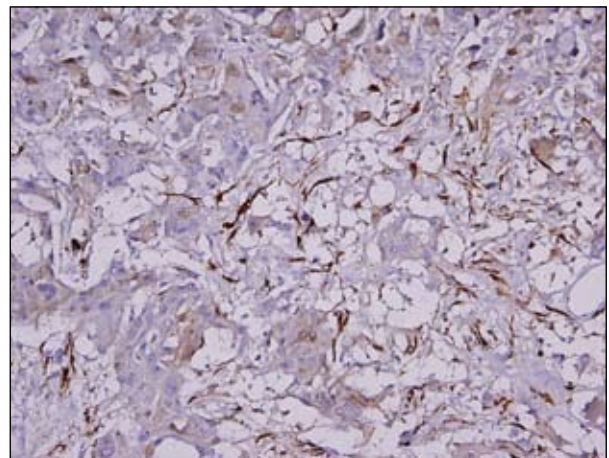
ТАБЕЛА 1. Сензитивност и специфичност биохемијских тестова у дијагностиковању феохромоцитома [8].

TABLE 1. Sensitivity and specificity of biochemical tests for diagnosis of pheochromocytoma [8].

Параметар Parameter	Сензитивност Sensitivity	Специфичност Specificity
Слободан метанефрин у плазми Plasma-free metanephrines	99%	89%
Катехоламини у плазми Plasma catecholamines	84%	81%
Катехоламини у урину Urinary catecholamines	86%	88%
Фракционирани метанефрини у урину Urinary fractionated metanephrines	97%	69%
Укупни метанефрини у урину Urinary total metanephrines	77%	93%
Ванилманделична киселина Vanillylmandelic acid	64%	95%



СЛИКА 2. Плексиформни неурофибром (HE, 80×).
FIGURE 2. Plexiform neurofibroma (HE, 80×).



СЛИКА 3. Феохромоцитом. Протеин *S-100* позитивне сунстендуларне ћелије (PAP, 200×).

FIGURE 3. Pheochromocytoma. *S-100* protein positive sustentacular cells (PAP, 200×).

питивању. Током друге хоспитализације обустављена је примена амлодипина због сниженог крвног притиска. Болесница је била нормотензивна с ортостатском хипотензијом и није имала нападе који су претходно описани. У шест узорака 24-часовног урина ниво адреналина је био на горњој граници нормале у три узорка (20/15/123/123/124/108; 0-123 *nmol}/24\text{ h}); *CgA* је био 194,57 *ng/ml*. На *MRI* абдомена је у левој надбубрежној жлезди уочен оштро ограничен тумор величине 40×30×30 *mm*, особина аденома, са две цисте величине око 5 *mm*. Сцинтиграм целог тела је открио оштро оцртано пространо поље интензивне акумулације $^{131}\text{I-MIBG}$ у левој надбубрежној жлезди. После преоперационе припреме феноксибензамином и пропранололом у Центру за ендокрину хирургију, урађена је лева адреналектомија. Патохистолошки налаз је гласио: *Pheochromocytoma*. Није забележена ангиоинвазија. Тумор није инкапсулиран, али постоји јасна граница између коре и тумора. Туморске ћелије су показале дифузну цитоплазматску имунопозитивност на синаптофизин и *CgA*. Густина сунстендуларних ћелија позитивних на протеин *S-100* је била мала и не-*

равномерна, али је већа позитивност утврђена у цитоплазми и једрима ових ћелија (Слика 3).

ДИСКУСИЈА

Неурофиброматоза тип 1 (НФ1), позната и као Фон Реклингхаузенова (*von Recklinghausen*) болест, јесте аутозомно доминантна факоматоза. Осим типичних неурофиброма, јављају се и други бенигни и малигни тумори неуроектодермног порекла. Преваленција болести је висока (1 на 3.500 новорођених), са скоро стопроцентном пенетрацијом до узраста од пет година и различитим фенотипским испољавањем болести. Ген за НФ1 је тумор-супресорски ген смештен на дугом краку хромозома 17 (*17q11.2*). Генски производ је протеин неурофибромин, који смањује пролиферацију ћелија контролом сигналне трансдукције *Ras* путем. Инактивација НФ1 гена смањује ниво неурофибромина, активира протоонкоген *p21-ras*, с последичном пролиферацијом ћелија и развојем тумора. Генетске анализе отежава величина НФ1 гена (више од 60 егзона), али и чињеница да 50% особа са НФ1 има нове мутације и спорадичне облике болести. Патогенеза нетуморских манифестација, као што су макуле боје беле кафе, костне ненормалности, смањена способност учења и нижи коефицијент интелигенције, и даље је нејасна [2].

Дијагноза НФ1 се поставља ако су задовољена најмање два клиничка критеријума које су предложили амерички национални институти за здравље (*The National Institutes of Health*). Критеријуми су следећи:

1. Барем шест макула боје беле кафе пречника од најмање 5 mm пре пубертета, односно најмање 15 mm после пубертета.

Ове макуле, које указују на повећан број меланоцита, бележе се код 10-25% људи, али у безначајном броју и величини. Наведене промене има 95% одраслих особа с НФ1.

2. Најмање два неурофиброма било којег типа или један плексиформни неурофибром.

Неурофиброми потичу од ћелија нервног омотача и грађени су од Шванових ћелија, фибробласта, перинеуронских ћелија и мастоцита. Клинички и хистолошки се разликују три типа неурофиброма: а) кожни неурофиброми, бенигни тумори без малигног потенцијала локализовани у дерму, дијагностикују се код 95% болесника са НФ1; то су мекани меснати тумори који после благог притиска могу да инвагинирају у кожно оштећење; б) нодуларни неурофиброми који потичу од периферних нерава својим ширењем из задњих коренова кичме доводе до кифосколиозе, ерозије кичмених пршљенова или компресије кичмене мождине; в) плексиформни неурофиброми се јављају код 30% болесника са НФ1, шире се дуж већег броја нервних снопова, добро су васкуларизовани, а макроскопски изгледају као врећа пуна црва; 2-5% ових тумора малигно алтерира у неурофибросарком.

3. Пеге на препонама и у пазуху.

Бележе се код 56-89% одраслих болесника са НФ1, а могу се уочити и на врату и субмамарно.

4. Најмање два Лишова чворића дужице ока.

Дијагностикују се код 95% болесника са НФ1 и представљају бенигне меланоцитне хамартоме.

5. Глиоми оптичког пута.

Код око 10% болесника са НФ1 се могу јавити различити тумори централног нервног система: епендиноми, менингеоми, медулобластоми, ганглиоглиоми, са нешто већим малигним потенцијалом него код болесника који не болују од НФ1.

6. Лезије кости – сфеноидна дисплазија или истањење кортекса дугих костију са псеудоартрозама или без њих.

Настају код 5% болесника са НФ1. Јављају се и други поремећаји костију, као што су: кифосколиоза, остеопороза, низак раст, макрокранија, велике шаке и велика стопала, дефекти лица и лобање.

7. Првостепени рођак с особом оболелом од НФ [3].

Једна од нетуморских манифестација неурофиброматозе је хипертензија. Код одраслих болесника је најчешће основно обољења, а много ређе се јавља у склопу феохромоцитомата [4]. Ендокрини тумори у НФ1 описани у литератури су: феохромоцитом, соматостатиноми, медуларни карцином и паратиреоидни аденом [5]. Преваленција феохромоцитомата код болесника с хипертензијом је 0,1-0,6%, а утврђено је да су 5% свих инциденталом надбубрега феохромоцитомати. Феохромоцитом се дијагностикује код 0,1-5,7% болесника с НФ1. Спорадични облици феохромоцитомата се откривају између 40. и 50. године, док се наследни облици углавном дијагностикују пре 40. године. Феохромоцитом у НФ1 се открива у просеку у 42. години. У НФ1 солитарних феохромоцитомата је 84%, билатералних 9,6%, ектопичних 6,1%, а малигних 11,5% [6]. Већина клиничких симптома и знакова феохромоцитомата су изазвани директно активношћу секретованих катехоламина. Главобоља, палпитације, знојење, хипертензија, бледило и осећај страха и панике су најчешће клиничке манифестације феохромоцитомата [7]. Крвни притисак може бити нормалан код болесника с наследним синдромима или код веома малих тумора. Ортостатска хипотензија код болесника с високим крвним притиском је типична за феохромоцитоме. Нормотензија, ортостатска хипотензија или чак шокно стање се јављају код болесника с феохромоцитомима који предоминантно луче адреналин. Патолофизиолошки механизми хипотензије укључују смањење интраваскуларног волумена, прекид лучења катехоламина, до којег долази услед некрозе тумора и смањене осетљивости адренергичких рецептора. Пароксизмални симптоми и знаци феохромоцитомата су последица повремених лучења катехоламина. Од настанка првих симптома до постављања коначне дијагнозе феохромоцитомата у просеку протекну три године. Сви болесници с НФ1 за које се сумња да болују и од феохромоцитомата морају се подвргнути

ендокринолошком испитивању. Традиционални биохемијски тестови су мерење катехоламина у урину и плазми, метанефрина и норметанефрина у урину и ванилманделичне киселине у урину. Мерење слободног метанефрина у плазми је најпоузданији дијагностички тест (Табела 1).

Хромогранин А (CgA) има дијагностичку вредност како код функционалних, тако и код клинички мирних, нефункционалних, неуроендокриних тумора. Ниво CgA се разликује код бенигнух феохромоцитомата у односу на малигне. Код болесника с бенигним феохромоцитомом ниво CgA је $188 \pm 40,6 \text{ ng/ml}$, а с малигним $2932 \pm 900 \text{ ng/ml}$ [9]. СТ и MRI абдомена имају сличну сензитивност (90-100%) и специфичност (70-80%) у дијагностиковању феохромоцитомата надбубрега. ^{131}I -MIBG има специфичност 95-100%, а сензитивност 75-87%, која је код обостраних тумора 62%. Везивање за MIBG позитивно корелира с величином тумора и лучењем адреналина, а веће је код бенигнух, спорадичних, унутарадrenalних, него код наследних, малигнух, ванадреналних и обостраних тумора. Октреоскен је комплементаран MIBG када се сумња на метастазе [10]. Терапија избора је хируршко одстрањење феохромоцитомата. Феноксипбензамин, некомпетитивни алфа-блокатор, традиционално се користи у преоперационој припреми болесника. Примена бета-блокатора је индикована код болесника с тахикардијом и аритмијама, али тек после стабилне алфа-блокаде.

Роизеновим (Roizen) критеријуми адекватне преоперационе припреме болесника с феохромоцитомом су: 1) крвни притисак мањи од $160/90 \text{ mm Hg}$ најмање

24 часа пре операције; 2) ортостатска хипотензија не сме бити мања од $80/45 \text{ mm Hg}$; 3) не више од један VES на пет минута; 4) без ST и T промена на ЕКГ недељу дана пре операције. Ризик од рецидива тумора у остатку жлезде је 10% због постоперационог заостатка туморских ћелија или развоја новог тумора код генетски предиспонираних особа. Сви болесници с оперисаним феохромоцитомом треба да се надгледају једном годишње најмање десет година, а особе с ванадреналним или наследним синдромима доживотно [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Plouin P-F, Gimenez-Roqueplo A-P. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:49.
2. Theos A, Korf B. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144:842-6.
3. Murovic AJ, Kim HD, Kline GD. Neurofibromatosis-assisted nerve sheath tumors. *Neurosurg Focus* 2006; 20(1):5.
4. Jabbour AS, Davidovic BB, Wolf R. Rare syndromes. *Clinics in dermatology* 2006; 24:299-316.
5. Marx JS, Simonds FW. Hereditary tumors. *Endocrine Reviews* 2005; 26(5):615-61.
6. Opocher G, Conton P, Schiavi F, Macino B, Mantero F. Pheochromocytoma in von Hippel Lindau disease and neurofibromatosis type 1. *Fam Cancer* 2005; 4(1):13-6.
7. Slijepčević D, Vujović S, Nestorović Z. *Humana klinička endokrinologija*. Beograd: Obeležja; 2002.
8. Lenders J, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366:665-75.
9. Taupenot L, Harper L, O'Connor DT. The chromogranin secretogranin family. *N Engl J Med* 2003; 348:1134-49.
10. Van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, et al. [123 I] MIBG and [111 In] octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytoma. *JCEM* 2000; 86:685-93.

ADRENAL INCIDENTALOMA IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

Milina TANČIĆ-GAJIĆ¹, Svetlana VUJOVIĆ¹, Sveta TATIĆ², Miloš STOJANOVIĆ¹, Miomira IVOVIĆ¹, Milka DREZGIĆ¹

¹Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute of Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

INTRODUCTION Neurofibromatosis type 1 is one of the most common genetically transmitted diseases with a high index of spontaneous mutations and extremely varied and unpredictable clinical manifestations. It is diagnosed by the existence of certain clinical criteria. The presence of numerous localised cutaneous neurofibromas or a plexiform neurofibroma is virtually pathognomonic of neurofibromatosis type 1. The incidence of pheochromocytoma in neurofibromatosis type 1 is 0.1-5.7%.

CASE OUTLINE A 56-year old female patient was admitted for further evaluation of incidental adrenal tumour previously diagnosed on computerized tomography (CT). She had previously unrecognized neurofibromatosis type 1 and a clinical picture which could remind of pheochromocytoma. None of the catecholamine samples in 24 hr urine indicated functionally active pheochromocytoma. Chromogranin A was moderately increased. Decision for operation was made after performing the image techniques. Adrenal incidentaloma had features of pheochromocytoma on abdominal magnetic resonance imaging (MRI), with positive ^{131}I -MIBG (iodine

^{131}I -labelled metaiodobenzylguanidine scintigraphy). After being treated with phenoxybenzamine and propranolol, she was operated on. The pathohistological finding showed the case of left adrenal pheochromocytoma.

CONCLUSION Detailed diagnostic procedure for pheochromocytoma should be performed with patients having neurofibromatosis type 1 and adrenal incidentaloma. Pheochromocytomas are rare tumours with fatal outcome if not duly recognized and cured.

Key words: adrenal; incidentaloma; neurofibromatosis; pheochromocytoma

Milina TANČIĆ-GAJIĆ
Institut za endokrinologiju, dijabetes i
bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Tel.: 011 363 9713
E-mail: gajtan@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 16. 4. 2007. године.