

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 89–95.

Paveldimoji feochromocitoma ir paraganglioma: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Agnė Žutautaitė¹
Greta Jagučianskaitė^{1,2}
Kristina Švaikevičienė^{1,2}
Rasa Žiukaitė²
Žydrūnė Visockienė^{1,2}

Santrauka

Įvadas. Paveldimosios feochromocitomos ir paragangliomos sindromą sudaro paragangliomos (neuroendokrininio audinio navikai, išsidėstę pagal paravertebralinę ašį nuo kaukolės pamato iki dubens) ir feochromocitomos (iš antinksčių šerdies audinio atsiradusios paragangliomos). Simpatinė paraganglioma sekretuoja katecholaminus ir dažniausiai aptinkama apatinio tarpuplaučio, pilvo ar dubens srityse. Sukcinato dehidrogenazės B (SDHB) subvieneto mutacija yra siejama su didesniu sergamumu ir mirtingumu nei kitų sukcinato dehidrogenazės subvienetų mutacijų bei dažnai nustatoma esant didelio piktybiškumo paragangliomai. SDHB mutacija yra siejama su didesniu sergamumu ir mirtingumu feochromocitoma ir paraganglioma nei kitų sukcinato dehidrogenazės subvienetų mutacijų. Ši mutacija susijusi su simpatinėmis paragangliomomis, pasižyminčiomis dideliu piktybiškumu. Paveldimosios feochromocitomos ir paragangliomos diagnozė patvirtinama remiantis paciento objektyviu ištyrimu, šeimos anamneze, vaizdiniais, laboratoriniais ir molekuliniiais genetinėmis tyrimais. Navikai dažniausiai operuojami, prieš tai skiriant alfa adrenerginių receptorių blokatorius, kurie jungdamiesi prie receptorių juos blokuoja neleidami prisijungti navikų išskiriamiems katecholaminams.

Klinikinio atvejo pristatymas. Pristatome klinikinį atvejį paciento, kuriam paveldimosios feochromocitomos ir paragangliomos sindromas buvo nustatytas praėjus 8 metams po paragangliomos pašalinimo. Tuo metu atsiradus tipiniams feochromocitomos simptomams, vaizdiniais tyrimais buvo nustatyta antinksčio feochromocitoma su metastazėmis limfmazgiuose ir dešiniajame šlaunikaulyje bei sukcinato dehidrogenazės B subvieneto mutacija. Pacientui taikytas spindulinis, chemoterapinis ir chirurginis gydymas, o pašalinus šlaunikaulio metastazę endoprotezu protezuotas dešinysis klubo sąnarys. SDHB mutacija patvirtinta paciento tėvui ir broliui, šiuo metu jie aktyviai stebimi.

Išvados. Feochromocitomos ir paragangliomos sindromą turintiems pacientams svarbu anksti nustatyti genetines mutacijas. Ankstyva ligos diagnostika, gydymas ir stebėjimas specializuotame centre galėtų padėti išvengti ligos progresavimo, su juo susijusio komplikuoto gydymo.

Reikšminiai žodžiai: feochromocitoma, paraganglioma, diagnostika, gydymas, stebėjimas.

ĮVADAS

Feochromocitoma ir paraganglioma (PHEO/PGL) yra autonominės nervų

sistemos navikai. Feochromocitomos kilmė yra antinksčių šerdies chromafininis audinys (sudaro chromafininės ląstelės – endokrinocitai), kuris gami-

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine

²Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikos
Vilnius University Hospital
Santaros clinics
El. paštas: greta.jagucianskaite@santa.lt

na vieną ar keletą katecholaminų – adrenaliną, noradrenaliną, dopaminą. Paraganglioma susidaro simpatiniuose ir parasimpatiniuose nerviniuose ganglijuose. Simpatinė paraganglioma – tai iš chromafininio audinio už antinksčių ribų susidaręs simpatinių paravertebraliųjų ganglijų krūtinės, pilvo ar dubens srities navikas. Kaip ir antinksčių feochromocitoma, šie navikai sekretuoja katecholaminus. Parasimpatinių paragangliomų lokalizacija – kaklo ir kaukolės pamato sritys, jose yra mažai arba iš viso nėra chromafininio audinio, todėl dažniausiai katecholaminų nesekretuoja [1].

PHEO/PGL diagnozuojama vertinant klinikinius simptomus, šeimos anamnezę, vaizdinius, laboratorinius bei genetinius tyrimus. PHEO/PGL lemiantys genai gali būti paveldimi autosominiu dominantiniu ar recesyviniu būdais ar nulemti atsitiktinės genų mutacijos. Ši liga gali būti neurofibromatozės 1 (NF1), 2 tipo dauginės endokrininės neoplazijos (MEN2) ar von Hippel–Lindau sindromo dalis. Pacientams, turintiems sukinato dehidrogenazės B subvieneto (SDHB) mutaciją, dažnai nustatoma piktybinė PHEO/PGL, todėl šių pacientų chirurginis gydymas turi būti kuo radikalesnis. Pacientai, kuriems nustatyta SDHB mutacija, yra reguliariai stebimi, jiems pakartotinai atliekami laboratoriniai ir vaizdiniai tyrimai, siekiant užtikrinti ankstyvą naviko diagnostiką bei išvengti padidėjusios katecholaminų sekrecijos bei galimų komplikacijų esant didelių matmenų dariniui.

Šiame straipsnyje pristatomas klinikinis atvejis paciento, kuriam paveldimosios feochromocitomos ir paragangliomos sindromas buvo nustatytas praėjus 8 metams po paragangliomos pašalinimo, kai pasireiškė tipiniai feochromocitomos simptomai bei vaizdiniais tyrimais buvo įrodyta antinksčio feochromocitoma su metastazėmis limfmazgiuose ir dešiniajame šlaunikaulyje. Po SDHB mutacijos patvirtinimo pacientui genetiniai tyrimai atlikti paciento tėvui ir broliui. Jiems taip pat patvirtinta ši mutacija ir abu pacientai aktyviai stebimi.

KLINIKINIS ATVEJIS

2005 m. lapkričio mėnesį 31 metų pacientas kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninę Santaros klinikas (VUL SK) dėl maždaug mėnesį trunkančios subfebrilios temperatūros, kosulio. Ambulatoriškai atliktoje krūtinės ląstos rentgenogramoje nustatytas 5,0 × 5,0 cm dydžio darinys viršutinia-

me užpakaliniame tarpuplaučyje. Iš anamnezės buvo žinoma, kad pacientas vaikystėje sirgo alergine bronchine astma, paciento senelis sirgo storosios žarnos karcinoma, tėtis – pirmine arterine hipertenzija ir turi nustatytą širdies vožtuvo patologiją. Hospitalizacijos metu paciento arterinis kraujo spaudimas (AKS) buvo apie 120/80 mmHg, širdies susitraukimų dažnis (SSD) – apie 76 k./min. Atlikti laboratoriniai tyrimai: bendrasis kraujo, kepenų fermentų, inkstų funkcijos, elektrolitų kiekio, bei elektrokardiograma buvo be patologinių pakitimų. Dariniui patikslinti atlikti krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) bei stuburo krūtininės dalies magnetinio rezonanso tyrimai (MRT), kuriais patvirtintas apie 9 × 6 cm dydžio, aiškių lygių ribų, be aplinkinės audinių reakcijos, netolygiai kontrastinę medžiagą kaupiantis tarpuplaučio navikas. Toliau pacientas tirtas ir gydytas Vilniaus Raudonojo Kryžiaus ligoninėje, atlikta naviko šalinimo operacija. Histologiškai patvirtinta paraganglioma, navikas pašalintas dalimis, todėl operacijos radikalumas buvo abejotinas. 2006 m. sausio ir vasario mėnesiais taikyta išorinė spindulinė terapija ir naviko guolį, iš viso realizuota 50 Gy (25 frakcijos po 2 Gy). Pacientas po operacijos jautėsi gerai, nėra duomenų, ar toliau jis buvo aktyviai stebimas, ar buvo atliktas hormonų ištyrimas dėl galimos piktybinės paragangliomos.

Praėjus šešeriems metams po operacijos, 2011 metų pabaigoje pacientui pasireiškė galvos skausmas, epizodiškai išmatuodavo padidėjusį AKS – iki 180/120 mmHg, neretai jausdavo dažną širdies plakimą. Atlikus viso kūno vėlyvą KT scintigrafiją bei viso kūno somatostatino analogų KT scintigrafiją, nustatytas dešiniojo antinksčio navikas ir metastazės paraaortiniame limfmazgyje, bei dešiniajame šlaunikaulyje. Metastazės ekspresavo somatostatino receptorių, bet metastazių židinių ekspresija buvo nedidelė. Tuo metu antinksčio navikas vertintas kaip neoperuotinas, nes jis buvo įsiskverbęs į apatinės tuščiosios venos sienelę, į dešiniąją diafragmos koją, nustatytas kontaktas su kepenų dešinės skilties kapsule, darinys apgaubė dešiniojo inksto arteriją. Nuspręsta iš darinio antinkstyje biopsijos neimti. Įvertinus ankstesnio histologinio tyrimo duomenis (paraganglioma, neaiškaus piktybinio potencialo navikas), radiologinius vaizdus (darinys antinkstyje būdingas feochromocitomai), predikcinius veiksnius (naviko ląstelių Ki67+ ekspresija iki 5 %, mitozinis aktyvumas mažas – iki 5 mitozijų

10 didelio padidėjimo regėjimo laukuose), prognozuojamą atsaką į chemoterapiją (literatūros duomenimis, jis siekia apie 50 %), nuspręsta, kad paliatyvi chemoterapija derinant ciklofosamidą, vinkristiną ir dakarbaziną (CVD) yra netikslinga. Atsižvelgus į intensyvią ¹²³I-metajodobenzilguanidino (¹²³I-MIBG) telkimąsi dešiniojo antinksčio darinyje, vidutinio intensyvumo radioindikatoriaus telkimąsi sritiniuose limfmazgiuose, dešiniajame šlaunikaulyje, greitą ligos progresavimą, pacientui skirtas gydymas ¹³¹I-MIBG. Pacientas skubos tvarka nusiųstas gydyti į Bazelio universitetinę ligoninę. 2012 m. birželio 20–23 dienomis pirmą kartą gydytas ¹³¹I-MIBG radioterapija Bazelio universitetinėje ligoninėje Šveicarijoje. Praėjus 24 val. po gydymo, kontroliuotame vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos tyrime (SPECT/KT) išryškėjo kaupimas dešiniajame antinkstyje, dešiniuosiuose paraaortiniuose limfmazgiuose bei dešiniojo šlaunikaulio proksimalinėje diafizėje. Pacientas gydymą toleravo gerai. Antaras gydymo ¹³¹I-MIBG kursas skirtas 2012 m. rugsėjo mėnesį.

Praėjus 4 mėnesiams po gydymo, kontroliniu pilvo ir krūtinės ląstos KT tyrimu nustatyta, kad navikinis darinys dešiniajame antinkstyje išliko, taip pat nustatyti nauji nespecifiniai smulkūs židiniai plaučiuose palei tarpuskiltinę pleurą, tikėtina kepenų 8 segmento cista, blužnies kalcinatai ir kairiojo inksto apatinio poliaus cista. Pakartotinai atlikta ¹²³I-MIBG scintigrafija ir patvirtintas ligos progresavimas: pirminis navikas dešiniajame antinkstyje buvo be esminės dydžio (aktyvumo) dinamikos, padidėjo vienas ¹²³I-MIBG telkiantis limfmazgis paraaortiniame tarpe ir židinis dešiniajame šlaunikaulyje. Dėl progresuojančios ligos pacientas aptartas onkologų chemoterapeutų konsiliume. Įvertinus ligos anamnezę bei greitą recidyvą, gerą ligonio funkcinę būklę, gerą kepenų ir inkstų funkciją, rekomenduotas gydymas chemoterapija ciklofosamido, vinkristino ir dakarbazino deriniu iki šešių kursų ar ligos progresavimo kas 4 savaites, kontrolinius tyrimus atliekant po trijų kursų.

Pacientas chemoterapinį gydymą toleravo gerai, gydymas baigtas 2013 m. viduryje. Vaizdiniai tyrimai parodė, kad navikinis darinys dešiniajame antinkstyje sumažėjo ~30 %, sumažėjo patologiniai retrokavaliniai limfmazgiai, tačiau išliko smulkūs plaučių židiniai (rentgenologiškai vertinti kaip fibroziniai), kairiojo inksto apatinio poliaus cista ir kepenų cista. Praėjus pusmečiui, 2014 m. ligos

eiga vertinta kaip stabili, tarpdiscipliniame pacientų aptarime nuspręsta atlikti genetinį ištyrimą bei radikalią chirurginį gydymą etapais: pirmuoju etapu – šalinti antinksčio naviką ir paraaortinius limfmazgius, atlikti kepenų židinio intraoperacinę sonoskopiją su biopsija ir esant galimybei sunaikinti židinį radijo dažnio abliacijos būdu, antruoju etapu – išoperuoti dešiniojo šlaunikaulio metastazę.

Tų pačių metų kovo mėn. pacientui atlikta adrenalektomija ir paraaortinių limfmazgių bei kepenų metastazės ekstirpacija. Pooperaciniu laikotarpiu išsivystė mechaninis žarnų nepraeinamumas, atlikta relaparatomija, žarnų sąaugų išdalijimas. Po kelių savaičių staiga atsiradus peritonito simptomams diagnozuotas tulžinis peritonitas, pašalinta gangrenavusi tulžies pūslė. Morfologinio naviko ištyrimo išvada: piktybinės paragangliomos metastazės paraaortiniuose limfmazgiuose. Po sėkmingo pirmojo etapo 2015 m. vasario mėn. VUL SK Ortopedijos ir traumatologijos skyriuje pašalinta dešiniojo šlaunikaulio paragangliomos metastazė ir atlikta cementoplastika. Pooperacinis laikotarpis buvo sklandus. Praėjus savaitei lipdamas laiptais prie namų pacientas pajuto stiprų dešiniojo klubo skausmą, greitosios medicinos pagalbos atvežtas į VUL SK, kur nustatytas patologinis dešiniojo šlaunikaulio lūžis. Atsivėlgus į patologinius šlaunikaulio pakitimus, konsiliumo sprendimu, pacientui atlikta patologiškai pakitusios šlaunikaulio dalies rezekcija (rezekuota 16 cm ilgio šlaunikaulio proksimalinė dalis distaliau, apie 3 cm nuo pataloginio židinio) ir implantuotas „MEGASYSTEM-C“ klubo-šlaunikaulio proksimalinio segmento endoprotezas.

Atliktuose viso kūno KT tyrimuose 2015 m. spalio mėn. ir 2016 m. birželio mėn. feochromocitomos ir paragangliomos progresavimo nenustatyta. Pacientas aktyviai stebimas – kasmet jam atliekami laboratoriniai ir vaizdiniai tyrimai.

Pacientui, jo tėvui bei jaunesniajam broliui nustatyta patologinė SDHB geno mutacija c716_719del CTCT (p. Ser239Tyrfs*8) 7-ajame egzone bei patvirtintas feochromocitomos ir paragangliomos sindromas. Mutacijos autosominio dominantinio paveldėjimo tikimybė yra 50 %.

Paciento tėvui po genetinio ištyrimo 2014 m. atlikta viso kūno SPECT/KT, pataloginio MIBG telkimosi židinių nerasta. Metanefrinų, normetanefrinų, chromogranino A koncentracija buvo normos ribose. VUL SK 2015 m. atlikta biologinio aortos vožtuvo protezavimo operacija,

iki šiol PHEO/PGL sindromas nepasireiškė.

Jaunesniajam broliui 2014 m. po atlikto SPECT/KT įtarta kairiojo antinksčio feochromocitoma dėl intensyvaus radioindikatoriaus telkimosi. Atlikus pilvo KT, antinksčių projekcijoje darinių nenustatyta, todėl telkimosi židiny vertintas kaip fiziologinė būklė. Metanefrinų, normetanefrinų, chromogranino A koncentracija kraujyje visą stebėjimo laikotarpį buvo normos ribose, AKS padidėjimo epizodų nebuvo.

Pacientas ir jo šeimos nariai nuolat stebimi mūsų gydymo įstaigoje.

LITERATŪROS APŽVALGA

Etiopatogenetiniai PHEO/PGL sindromo veiksniai ir epidemiologija

PHEO/PGL – reta liga, kurios dažnis bendroje populiacijoje siekia 2–8 atvejus 1 milijonui gyventojų [1]. Ji dažniausiai diagnozuojama trečiajame ar ketvirtajame žmogaus gyvenimo dešimtmetyje. Dauguma ligos atvejų yra gerybinės eigos, tačiau iki 20 % atvejų eiga gali tapti piktybine [2]. Mūsų aptariamas pacientas diagnozės nustatyto metu buvo 31 metų amžiaus, vėliau jam patvirtinta piktybinė ligos eiga, tad jis yra vienas iš tų 20 % pacientų, kurie serga piktybine PHEO/PGL. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO)

piktybinę PHEO/PGL apibūdina kaip ligą su metastazėmis ten, kur normaliai chromafininio audinio nėra. Piktybiškumo rizikai nusakyti kartais naudojamos tam tikros skalės, tačiau vieningas kol kas patikimas piktybiškumą prognozuojantis veiksnys yra SDHB geno mutacija. Literatūros duomenimis, metastazių išsivystymas paveldėjus SDHB mutaciją siekia 23–71 % [3–5]. Pacientui ir jo šeimos nariams buvo patvirtinta SDHB mutacija, pacientui rastos metastazės paraaortiniuose limfmazgiuose, šlaunikaulyje. PHEO/PGL yra susijusi su dideliu mirtingumu ir sergamumu kardiovaskulinėmis ligomis dėl uždelsto paciento ištyrimo ar netinkamo gydymo. Katecholaminų ir jų metabolitų (metanefrinų) padidėjusi sekrecija sukelia hipertenziją, širdies ir kraujagyslių ligas ir net mirtį.

Iki 40 % pacientų, sergančių PHEO/PGL, randama mutacijų tam tikruose būdinguose genuose [6–8]. Su kai kurių genų mutacijomis siejami tam tikri sindromai – klasikiniai naviko sindromai (neurofibromatozė 1 (NF1), 2 tipo dauginė endokrininė neoplazija (MEN2), von Hippel–Lindau liga (vHL)), paveldimi paragangliomos sindromai (dėl SDH komplekso mutacijų). Kiti genai (MAX, TMEM127 ir kt.) lemia tik PHEO/PGL. Jų mutacijų sukeliamą ligą yra retai pasitaikanti, dažnis siekia iki 2 % visų atvejų [9–11]. Dažniausios genų mutacijos ir jų nustatyto būdai pateikiami 1 lentelėje [12].

1 lentelė. Dažniausios feochromocitomos ir paragangliomos sindromo genų mutacijos ir jų nustatymo metodai

Table 1. Summary of Molecular Genetic Testing Used in Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes

Pažeidžiamas genas	Paplitimas	Nustatymo metodas
SDHD (PGL1)	~30 % ~40–50 % kaukolės pamato ir kaklo PGL ~15 % krūtinės, pilvo, dubens sričių PHEO/PGL	Geno sekos analizė Delecijų, duplikacijų analizė
SDHB (PGL4)	22–38 % 12–20 % kaukolės pamato ir kaklo PGL 24–44 % krūtinės, pilvo, dubens sričių PHEO/PGL	Geno sekos analizė Delecijų, duplikacijų analizė
SDHC (PGL3)	4–8 %	Geno sekos analizė Delecijų, duplikacijų analizė
SDHA (PGL5)	0,6–3 %	Geno sekos analizė
SDHAF2 (PGL2)	Nežinomas	Geno sekos analizė Pasirinktų geno egzono sekos analizė Tikslinė analizė dėl c.232G>A
MAX	Nežinomas	Geno sekos analizė Delecijų, duplikacijų analizė

SDHA – suksinato dehidrogenazės A subvienetas, SDHAF2 – suksinato dehidrogenazės AF2 kofaktorius, SDHB – suksinato dehidrogenazės B subvienetas, SDHC – suksinato dehidrogenazės C subvienetas, SDHD – suksinato dehidrogenazės D subvienetas, MAX – su transkripcijos faktoriumi c-MYC susijęs baltymas X, PHEO – feochromocitoma, PGL – paraganglioma.

2 lentelė. Biocheminio ligos profilio ir galimų genų mutacijų sąsaja

Table 2. Distinguishing Clinical Features of PGL/PCC by Genetic Etiology

Genas	Klinikiniai aspektai				
	PGL ar PHEO	Abipusė PHEO ar dauginė PGL	Biocheminis fenotipas	Piktybiškumo rizika, %	Paveldimumas
RET	PHEO	~60 % abipusė	Adrenerginis	<5 %	AD
VHL	PHEO	~40 % abipusė	Noradrenerginis	<5 %	AD
NF1	PHEO	~15 % abipusė	Adrenerginis	~9 %	AD
SDHD	PGL (kaukolės pamato ir kaklo)	~50 % dauginė	Noradrenerginis / dopaminerginis	<5 %	Pagal tėvo liniją
SDHB	PGL	~20 % dauginė	Noradrenerginis / dopaminerginis	34–97 %	AD
SDHC	PGL	~20 % dauginė	Noradrenerginis / dopaminerginis	Maža	AD
SDHAF2	PGL (kaukolės pamato ir kaklo)	~90 % dauginė	Tiksliai nežinoma	Maža	Pagal tėvo liniją
SDHA	PGL	Pavienė	Mišrus	Maža	AD
TMEM127	PHEO	~40 % abipusė	Mišrus	<5 %	AD
MAX	PHEO	~60 % abipusė	Mišrus	25 %	Pagal tėvo liniją

RET – pirminis onkogenas, NF1 – neurofibromatozė 1, VHL – von Hippel–Lindau, SDHA – suksinato dehidrogenazės A subvienetas, SDHAF2 – suksinato dehidrogenazės AF2 kofaktorius, SDHB – suksinato dehidrogenazės B subvienetas, SDHC – suksinato dehidrogenazės C subvienetas, SDHD – suksinato dehidrogenazės D subvienetas, MAX – su transkripcijos faktoriumi c-MYC susijęs baltymas X, TMEM127 – transmembraninis proteinas 127, PHEO – feochromocitoma, PGL – paraganglioma, AD – autosominis dominantinis (paveldėjimo būdas).

Paveldimi paragangliomų sindromai gali formuotis mutavus bet kuriam SDH komplekso subvienetui. Suksinato dehidrogenazė yra mitochondrijų fermentas, kuris svarbus energijos gamybai mitochondrijose. SDH svarbus elektronų pernašoje ir Krebso cikle. Galimos mutacijos A, B, C, D subvienetuose ar kofaktoriuje SDHAF2 (dar vadinamas SDH5). Šios mutacijos yra paveldimos autosominiu dominantiniu (AD) būdu. Genas yra 1p36.1-p35 chromosomoje, turinčioje aštuonis egzonus. Pati SDHB veikia kaip navikus slopinantis genas [13, 14]. Su šia mutacija yra siejamas didesnis sergamumas ir mirtingumas nuo PHEO/PGL nei nuo kitų SDH subvienetų mutacijų nulemtų ligų [15]. SDHB mutacija siejama su didžiausia metastazių išsivystymo rizika, siekiančia 23 % (piktybiškumo prognozės veiksnys) [3]. Taip pat stiprus ryšys sieja šio geno mutaciją ir simpatinių paragangliomų susidarymą. Pacientams, kuriems nustatyta SDHB mutacija, šešis kartus dažniau diagnozuojami ektopiniai chromafininio audinio dariniai nei bendrajai populiacijai [16]. Vidutinis PHEO/PGL su SDHB mutacija diagnozės amžius yra 32 metai [17]. SDHD yra antras pagal dažnumą mutuojantis subvienetas, tačiau piktybiškumo rizika yra mažiau nei 5 % [3]. Kitų komplekso subvienetų mutacijos yra daug retesnės.

Pagal biocheminį aktyvumą navikai yra skirstomi į sekretuojančius ir nesekretuojančius. Tam tikri biocheminiai navikų profiliai ir jiems tikėtinos genų mutacijos pateikiamos 2 lentelėje [18, 19].

Klinikiniai simptomai

Feochromocitomos ir paragangliomos simptomai paprastai atsiranda dėl katecholaminų ir jų metabolitų pertekliaus organizme ir kiekvienam pacientui gali pasireikšti skirtingai. Kaukolės pamato ir kaklo paraganglijai yra siejami su parasimpatine nervų sistema. Didžiausios sancaupos supa karotidinį kūną, klajoklį nervą ir jugulotimpaninę sritį. Čia susidariusios paragangliomos dažniausiai katecholaminų nesekretuoja ir retai būna piktybinės [20]. Jų dažniausiai sukeliami simptomai susiję su masės efektu dėl jų dydžio. Karotidinio kūno paragangliomos paprastai yra besimptomės ir didinančios kaklo apimtį. Toliau augant navikui gali pasireikšti neuropatijomis dėl galvinių nervų simpatinės nervų sistemos grandinės kompresijos. Klajoklio nervo paragangliomos panašios į karotidinio kūno. Požymiai ir simptomai apima darinius kaklo srityje, silpnumą, pilnumo jausmą ryklėje, disfagiją, disfoniją, skausmą, kosulį ir aspiraciją. Disfonija gali atsirasti tiek dėl masės efekto, tiek dėl balso klostės ar liežuvį inervuojančių nervų spaudimo. Jugulotimpaninės PGL gali pasireikšti spengimu ausyse, klausos sutrikimu ir kitų galvinių nervų pažeidimu. Šias mases galima aptikti už būgnelio membranos atliekant otoskopiją [20].

Krūtinės, pilvo ir dubens sričių paraganglijai paprastai siejami su simpatine nervų sistema, o čia susidariusios paragangliomos gali gaminti katecholaminus. Kadangi pacientas tirtas keliuose medicinos įstaigose, nėra duomenų, patvirtinančių, kad jam

diagnozuota paraganglioma buvo sekretuojanti, tačiau pirmosios hospitalizacijos VUL SK metu tipinių katecholaminų hipersekrecijos simptomų pacientas nejuto. Antinksčių šerdyje simpatinių paraganglijų ląstelių yra daugiausia. Išskirta būdingiausia simptomų triada: galvos skausmas (60–90 %), prakaitavimas (55–75 %) ir širdies plakimai (50–70 %). Ši triada pacientui pasireiškė praėjus 6 metams po pirmosios operacijos, o netrukus nustatytas antinksčių navikas. Kiti taip pat pasitaikantys simptomai yra tachikardija, hipertenzija (nuolatinė ar epizodinė), sinkopės, nerimas, tremoras, naujai atsiradusi hiperglikemija ar pablogėjusi cukrinio diabeto kontrolė, svorio pokyčiai. Pasitaiko besimptomio ligos atvejų [21].

Feochromocitomos ir paragangliomos diagnostika

PHEO/PGL diagnozuojama remiantis laboratoriniais tyrimais, vaizdiniais metodais ir genetiniu ištyrimu. PHEO/PGL patvirtinti atliekami paros šlapimo ir kraujo plazmos metanefrino ir normetanefrino kiekio tyrimai, kurių jautrumas yra daugiau nei 90 %. Plazmos metanefrino tyrimas yra pirmo pasirinkimo, nes turi didesnę specifiskumą (nuo 79 iki 98 %) nei metanefrino tyrimas paros šlapime (nuo 69 iki 95 %) [22]. Klaidingai teigiami rezultatai galimi net ir dėl menkos stimuliacijos (pavyzdžiui, streso), o klaidingai neigiami – dėl daugelio vaistų vartojimo (pvz.: alfa adrenoblokatorių, beta adrenoblokatorių, triciklių antidepresantų, acetaminofeno ir kt.) [23]. Paciento broliui kas dvejus

metus atliekami metanefrinų tyrimai serume, tačiau iki šiol padidėjusios katecholaminų sekrecijos nebuvo. Prieš atliekant tyrimą, jei įmanoma, reikia šių vaistų nevartoti nuo 10 iki 14 dienų, o jei neįmanoma (dėl paciento sveikatos būklės), rekomenduojama naudoti vaizdinius diagnostikos metodus.

Vaizdiniais metodais nustatoma naviko lokalizacija, dydis, struktūra, funkcinis aktyvumas. Juos rekomenduojama taikyti po hormonų ištyrimo. Jie visada atliekami po biocheminių kraujo tyrimų (nebent jų atlikti neįmanoma). Taip pat vaizdiniais tyrimais nustatomi nesekretuojantys navikai, parasimpatinės paragangliomos [24]. Pirmos eilės tyrimas yra kompiuterinė tomografija naudojant kontrastinę medžiagą. Modernūs aparatai gali aptikti navikus nuo 5 mm. Pirmiausia skenuojama pilvo ir dubens sritys, nes tai dažniausia PHEO/PGL lokalizacija. Metodo jautrumas yra 88–100 % [25]. Aprašytuoju atveju tarpuplaučio darinys pirmą kartą nustatytas atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą, vėliau atlikus KT patikslinta naviko lokalizacija, dydis. Magnetinio rezonanso tomografija atliekama pacientams, turintiems metastazių, siekiant nustatyti kaukolės pamato ir kaklo paragangliomas, bei pacientams, kuriems KT vaizduose dėl ankstesnių operacijų yra matomi artefaktai, trukdantys objektyviai įvertinti tyrimą, ar siekiant išvengti apšvitos, kurią gautų atliekant KT (nėščiosioms, vaikams). Metodo jautrumas kaukolės pamato ir kaklo paragangliomoms aptikti yra 90–95 % [25]. MIBG scintigrafija naudojama, kai pacientas ruošiamas gydymui ¹³¹I-MIBG radioterapija ar nepavykus rasti naviko kitais metodais [25]. Mūsų pacientui MIBG scintigrafija atlikta siekiant nustatyti metastazes prieš gydymą radioterapija Šveicarijoje, o vėliau buvo atliekama vertinant ligos progresavimą, gydymo efektyvumą. Pacientams, kuriems nustatyta PHEO/PGL su metastazėmis, tikslingiau atlikti fluordeoksigliukozės (¹⁸F-FDG) PET/KT nei ¹²³I-MIBG scintigrafiją [22]. Šis diagnostinis tyrimas idiegtas per pastaruosius kelerius metus ir šiuo metu naudojamas net trijose Lietuvos ligoninėse – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikoje, VUL SK, Nacionaliniame vėžio institute. *Shulkin* ir bendraautorių pradinėse studijose bendras ¹⁸F-FDG PET/KT jautrumas buvo 76 %, bet tyrimo jautrumas esant metastazių nustatytas didesnis (88 %) nei esant gerbybinės eigos (58 %) PHEO/PGL. Ši ir kitos vėliau atliktos studijos parodė

minėtojo tyrimo pranašumą aptinkant ligą su metastazėmis, palyginti su ¹²³I-MIBG scintigrafija. Bendras nustatytas ¹⁸F-FDG PET/KT jautrumas yra 74–100 % su geriausiais rezultatais esant metastazavusiai PHEO/PGL, ypač susijusiai su SDHB mutacija [22].

Diagnozavus feochromocitomą ir paragangliomą pacientui, rekomenduojamas genetinis jo ir šeimos narių ištyrimas. Kaip jau minėta, iki 40 % atvejų genų mutacijos paveldimos autosominiu dominantiniu būdu, o tikimybė perduoti mutaciją vaikams yra 50 %. Genetinis ištyrimas siekiant anksti aptikti genų mutaciją rizikos grupių šeimų nariams pagerina ligos diagnostiką ir sumažina profilaktinių apžiūrų, radiologinių tyrimų poreikį tiems šeimos nariams, kurie genų mutacijų nepaveldėjo. Ankstyva ligos diagnostika padidina radikalių operacijos tikimybę, sumažina ligos progresavimo ir potencialių būklių, susijusių su vėlyvu ligos aptikimu, riziką [26]. Reguliari patikra yra svarbi visiems asmenims, jeigu jiems ar giminaičiams buvo aptikta būdingų genų mutacija.

Feochromocitomos ir paragangliomos gydymas

Feochromocitoma ir paraganglioma gydomos konservatyviu ir operaciniu būdu. Pirmiausia pacientams, kuriems įrodyta katecholaminų hipersekrecija, taikomas medikamentinis gydymas nepriklausomai nuo to, ar liga gerbybinė ar piktybinė. Šiuo metu geriausio gydymo rezultatai yra naudojant alfa adrenoreceptorių blokatorius [27, 28] – neselektyvius (fenoksibenzaminą, fentolaminą), selektyvius alfa-1 (doksazosiną, prazosiną, terazosiną). Mūsų pacientui prieš adenalektomiją skirtas gydymas doksazosinu 4 mg vieną kartą per dieną, kraujospūdis visą laikotarpį iki operacijos buvo normalus, sistolinis AKS 100–120 mmHg, diastolinis – 60–80 mmHg, ŠSD apie 60–80 k/min. Minėti vaistai dažnai derinami su kalcio kanalų blokatoriais (nikardipinu, amlodipinu). Po efektyvios katecholaminų blokados pacientams gali atsirasti ortostatinė hipotenzija ir tachikardija, tačiau joms pasireiškus nereikėtų suskubti mažinti vaistų dozęs, rekomenduojama esant tachikardijai gydymą papildyti beta adrenoblokatoriumi, o ortostatinės hipotenzijos prevencijai vartoti daugiau skysčių ir daug druskos turintį maistą. Beta adrenoblokatoriai skiriami tik po visiškos katecholaminų blokados alfa blokatoriais, nes gali sukel-

ti adrenerginės sistemos stimuliaciją, dėl kurios atsiranda stipri vazokonstrikcija ir hipertenzinė krizė. Vaistai vartojami 10–14 dienų iki numatomos operacijos ar kitokios procedūros.

Pagrindinis PHEO/PGL gydymas yra operacinis. Katecholaminų hipersekrecija neretai tampa mirties priežastimi dėl kartais pasitaikančio staigaus didelio kiekio hormonų išskyrimo. Bendras ligos mirtinumumas siekia 30–45 %, tačiau operacinis ligos gydymas, pritaikius šiuolaikinę chirurginę techniką, modernią įrangą bei tinkamą medikamentinį gydymą, mirties riziką gali sumažinti iki 2,9 % [29]. Jeigu įmanoma, visada rekomenduojama rinktis minimaliai invazinę laparoskopinę operaciją [30]. Dažniausiai atliekama visiška adenalektomija. Literatūroje aprašyta atvejų, kai kruopščiai atrinktiems pacientams po vienos pusės adenalektomijos dėl paveldėtos PHEO atlikta antinksčių žievės atskiriamoji operacija, nustačius didelę abipusės PHEO riziką ir mažą piktybiškumo riziką. Jeigu operacija atlikta sėkmingai, pacientai išvengia pakaitinio gydymo dėl pooperacinio antinksčių nepakankamumo.

Po operacijos dar vieną dvi savaites yra stebimas metanefrinų ir katecholaminų kiekis paros šlapime ir (ar) plazmoje. Jei kiekis normos ribose, operaciją galima laikyti sėkminga, o sekretuojantį naviką – visiškai pašalintu. Jei hormonų kiekis išlieka padidėjęs, reikėtų įtarti esant dar vieną naviką ir (ar) metastazes. SDHB geno mutaciją turinčių asmenų gydymas turėtų būti pradamas kuo greičiau. Kadangi mūsų aprašytu atveju pacientui jau buvo nustatytos metastazės vaizdiniais tyrimais, nuspręsta hormonų ištyrimą atlikti po antrosios operacijos – šlaunikaulio metastazės pašalinimo.

Esant simpatinei paragangliomai, greita naviko rezekcija yra svarbi dėl didelės piktybiškumo rizikos. Iki ketvirtadalio PHEO/PGL atvejų randamos tolimosios metastazės. Dažniausiai naviko išplitimas nustatomas kepenyse, plaučiuose, kauluose ir limfmazgiuose. Metastazių išsivystymo laikas nuo pirminio naviko diagnozės gali trukti net iki 20 metų [31]. Mūsų aprašytu atveju – 8 metus. Pacientų, sergančių metastazine PHEO/PGL, 5 metų išgyvenamumas siekia 50 % [31]. Maždaug pusė piktybinės ligos atvejų yra dėl paveldimos SDHB mutacijos. Įprastai PHEO/PGL su metastazėmis yra sunkiai išgydoma, yra žinomi tik keli išskirtiniai atvejai, kai operaciniu būdu buvo sėkmingai pašalintos visos metastazės. Gydymui dažniausiai naudojama chemoterapija

(ciklofosfamido, vinkristino ir dakarbazino derinys), ^{131}I -MIBG ir (ar) radioterapija siekiant suvaldyti ligą. Taip pat skiriamas alfa adrenoblokatorius siekiant užkirsti kelią hipertenzinei krizei nuo katecholaminų pertekliaus dėl naviko ląstelių lizės gydymo metu [32]. Mūsų pacientui taikytas gydymas radioterapija, vėliau metastazių augimas kontroliuotas CVD chemoterapija, gautas geras atsakas, po chemoterapijos atliktos radikalios naviko ir metastazių šalinimo operacijos. Pritaikius visas rekomenduojamas gydymo priemones, pavyko pasiekti ligos remisiją.

Pacientų stebėseną ir patikrą

Stebėseną ir patikrą yra reikalinga asmenims, kuriems yra diagnozuotas paveldimas feochromocitomos ir paragangliomos sindromas, kuriems kliniškai liga nepasireiškusi, tačiau yra žinoma, kad pacientas turi SDHA, SDHB, SDHC, SDHAF2 ar MAX geno mutaciją, ir giminaiciams, turintiems teigiamą šeiminių anamnezę, bet neatlikusiems genetinių tyrimų. Paciento artimiesiems rekomenduotas visų giminačių onkogenetinis predikcinis SDHB geno tyrimas. Pacientams, kuriems patvirtinta SDHB geno mutacija, rekomenduojama kasmet atlikti metanefrinų ir normetanefrinų koncentracijos tyrimus plazmoje, esant pasidėjusiai katecholaminų koncentracijai – atlikti krūtinės, pilvo ir dubens vaizdinius tyrimus, taip pat krūtinės, pilvo ir dubens skenavimą 1–2 kartus per metus dėl galimų navikų, kas 4–5 metus – ^{123}I -MIBG dėl ga-

limų nematomų PHEO/PGL. Rekomenduojamas reguliarus būklės stebėjimas dėl paveldimos PHEO/PGL rizikos jau nuo 10 metų amžiaus ar bent 10 metų iki jauniausio giminaičio ligos diagnozės nustatymo amžiaus. Kadangi pacientui paraganglioma nustatyta 31 metų amžiaus, jo jaunesnis brolis buvo iškart tiriamas dėl galimų navikų. Jaunesniajam broliui mutacija patvirtinta 26 metų amžiaus. Po atliktos SPECT/KT buvo įtarta kairiojo antinksčio feochromocitoma, tačiau laboratoriniai metanefrinų, normetanefrinų, chromogranino A tyrimai bei kiti vaizdiniai tyrimai naviką paneigė. Benn ir bendra autoriai tvirtina, kad pradėjus stebėti rizikos asmenis nuo dešimties metų amžiaus, liga diagnozuojama visiems asmenims, turintiems SDHD geno mutaciją, ir 96 % asmenų, turinčių SDHB geno mutaciją. Patikros tyrimai ir jų dažnis nėra nustatyti. Stebėseną apima jau minėti biocheminiai plazmos ir paros šlapimo tyrimai, vaizdinius metodus, KT, MRT ir kitus, jei buvo rasta pokyčių atlikus biocheminius tyrimus. Asmenims, turintiems SDHD ar SDHC mutaciją, periodiškai (pavyzdžiui, kas dvejus metus) atliekama kaukolės pamato ir kaklo srities KT ar MRT, siekiant aptikti paragangliomas, bei viso kūno KT ar MRT ir ^{123}I -MIBG scintigrafija, siekiant aptikti paragangliomas ar metastazes, esančias ne kaukolės pamato ir kaklo srityse. Asmenims, turintiems SDHB mutaciją, periodiškai (pavyzdžiui, kas dvejus metus) atliekama krūtinės, pilvo ir dubens srities KT ar MRT paragangliomoms aptikti bei ^{123}I -MIBG scintigrafija, sie-

kiant aptikti paragangliomas ar metastazes, kurių aptikti naudojant KT ar MRT gali nepavykti. Paciento artimiesiems taikomi visi šie rekomenduojami tyrimai. Taip pat asmenis, patiriantčius nepaaiškinamus gastrointestinius simptomus, žarnų obstrukciją ar anemiją, reikėtų ištirti dėl galimo virškinimo trakto naviko. Taip pat reikėtų atsižvelgti ir į kitus galimus navikus, kuriuos lemia minėtų genų mutacija (pavyzdžiui, SDHB geno mutacija yra susijusi su papildinio skydliaukės vėžio, neuroblastomos, inkstų karcinomos rizika) [22].

IŠVADOS

Visiems pacientams, kuriems diagnozuota paraganglioma, reikėtų įtarti PHEO/PGL sindromą. Sergančius šiuo sindromu pacientus svarbu visapusiškai ištirti, reguliariai stebėti ir gydyti specializuotuose centruose. Pacientai ir jų šeimos nariai turi būti tiriami dėl genetiškai paveldimų genų mutacijų, kad ankstyva diagnostika leistų išvengti piktybinės ligos ar sumažinti ligos progresavimą. Vaizdiniais ar kitais metodais nustatčius paragangliomą, būtina atlikti hormonų ištyrimą padidėjusiai katecholaminų sekrecijai nustatyti. Skretuojančių navikų šalinimą galima atlikti tik po medikamentinio paciento paruošimo. Piktybinė PHEO/PGL gydoma derinant chemoterapinį, radioterapinį ir operacinį gydymą. ♦

Gauta: 2018 02 10
Priimta spaudai: 2018 03 12

Summary

HEREDITARY PHEOCHROMOCYTOMA–PARAGANGLIOMA SYNDROME: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Agnė Žutautaitė, Greta Jagučianskaitė, Kristina Švaikevičienė, Rasa Žiukaitė, Žydrūnė Visockienė

Background. Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome is characterized by paragangliomas (tumors that arise from neuroendocrine tissues symmetrically distributed along the paravertebral axis from the base of the skull to the pelvis) and by pheochromocytomas (paragangliomas that are confined to the adrenal medulla). Sympathetic paragangliomas hypersecrete catecholamines and are located in the lower mediastinum, abdomen, and pelvis. Germline pathogenic variants in SDHB are generally associated with higher morbidity and mortality than pathogenic variants in the other SDHx genes. They are strongly associated with extra-adre-

nal sympathetic paragangliomas with a high risk of malignancy. The diagnosis of hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome is based on physical examination, family history, imaging studies, biochemical testing, and molecular genetic testing. Treatment includes antagonism of catecholamine excess with pharmacologic adrenergic receptor blockade followed by surgery.

Clinical case. We present the patient with hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome diagnosed 8 years after surgical paraganglioma removal. At that time typical pheochromocytoma symptoms developed and imaging studies showed adrenal pheochromocytoma with

metastases in paraaortic lymphnodes and right femur. Patient was treated with radiotherapy, chemotherapy, surgery, and prosthesis of right femur with unique endoprosthesis was performed after metastases removal. SDHB mutation was detected in patient, patient's father and younger brother and they are currently enrolled in lifelong surveillance.

Conclusions. Patients with paraganglioma-pheochromocytoma should be tested for gene abnormalities as soon as possible. Patients with paraganglioma-pheochromocytoma should be evaluated and treated by multidisciplinary teams at centers with appropriate expertise to ensure a favorable outcome. Early diagnosis, treatment and lifelong surveillance could prevent disease progression and complicated treatment.

Keywords: pheochromocytoma, paraganglioma, diagnosis, management, surveillance.

LITERATŪRA

1. WHO classification of tumours of endocrine organs – NLM Catalog – NCBI [Internet]. [cited 2018 Feb 6]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101717741
2. Plouin PF, Fitzgerald P, Rich T, Ayala-Ramirez M, Perrier ND, Baudin E, et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab* 2012; 44(5): 390–9.
3. van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Hes FJ, Smit JWA, Corssmit EPM. Risk of malignant paraganglioma in SDHB-mutation and SDHD-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *J Med Genet* 2012; 49(12): 768–76.
4. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Lalloo F, Izatt L, et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat* 2010; 31(1): 41–51.
5. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(10): 3822–8.
6. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti S, Giachè M, Mori L, et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(5): 1541–7.
7. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo A-P. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(2): 101–11.
8. Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(5): 1444–50.
9. Buffet A, Mbrati S, Mansuy L, Ménara M, Lebras M, Heymann M-F, et al. Mosaicism in HIF2A-related polycythemia-paraganglioma syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(2): E369–73.
10. Zhuang Z, Yang C, Lorenzo F, Merino M, Fojo T, Kebebew E, et al. Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia. *N Engl J Med* 2012; 367(10): 922–30.
11. Comino-Méndez I, de Cubas AA, Bernal C, Álvarez-Escobedo C, Sánchez-Malo C, Ramírez-Tortosa CL, et al. Tumoral EPAS1 (HIF2A) mutations explain sporadic pheochromocytoma and paraganglioma in the absence of erythrocytosis. *Hum Mol Genet* 2013; 22(11): 2169–76.
12. Kirmani S, Young WF. Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al, eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2018 Feb 6]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/
13. Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001; 69(1): 49–54.
14. Gimenez-Roqueplo A-P, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Kerlan V, Plouin P-F, et al. Functional consequences of a SDHB gene mutation in an apparently sporadic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4771–4.
15. Gimenez-Roqueplo A-P, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003; 63(17): 5615–21.
16. Van Nederveen FH, Dinjens WNM, Korpershoek E, De Krijger RR. The occurrence of SDHB gene mutations in pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073: 177–82.
17. Pasini B, Stratakis CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes. *J Intern Med* 2009; 266(1): 19–42.
18. Eisenhofer G, Lenders JWM, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem* 2011; 57(3): 411–20.
19. Eisenhofer G, Lenders JWM, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer* 2012; 48(11): 1739–49.
20. Gujrathi CS, Donald PJ. Current trends in the diagnosis and management of head and neck paragangliomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13(6): 339–42.
21. Cohen DL, Fraker D, Townsend RR. Lack of symptoms in patients with histologic evidence of pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073(1): 47–51.
22. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(6): 1915–42.
23. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma – don't be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med* 2011; 364(23): 2268–70.
24. Timmers HJLM, Pacak K, Huynh TT, Abu-Asab M, Tsokos M, Merino MJ, et al. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(12): 4826–32.
25. Lumachi F, Tregnaighi A, Zucchetto P, Cristina Marzola M, Cecchin D, Grassetto G, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl Med Commun* 2006; 27(7): 583–7.
26. Young AL, Baysal BE, Deb A, Young WF. Familial malignant catecholamine-secreting paraganglioma with prolonged survival associated with mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4101–5.
27. Conzo G, Musella M, Corcione F, Depalma M, Stanzione F, Della Pietra C, et al. Role of preoperative adrenergic blockade with doxazosin on hemodynamic control during the surgical treatment of pheochromocytoma: a retrospective study of 48 cases. *Am Surg* 2013; 79(11): 1196–202.
28. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg* 2002; 26(8): 1037–42.
29. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland THN, van den Meiracker AH, van Eijck CHJ, Lange JF, et al. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2): 678–85.
30. Agarwal G, Sadacharan D, Aggarwal V, Chand G, Mishra A, Agarwal A, et al. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397(7): 1109–16.
31. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): 717–25.
32. Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Corssmit EPM. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81(5): 642–51.