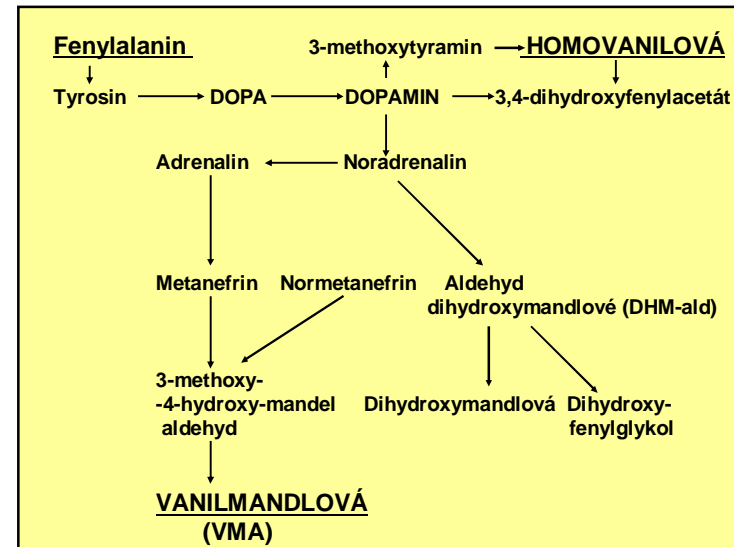


## BIOGENNÍ AMINY a NEUROENDOKRINNÍ TUMORY

- \* Biochemie
- \* Patobiochemie
- Klinický význam
- Laboratorní vyšetření

*J. Masopust*, Univerzita Karlova, 2. Lékařská fakulta, ÚKBP



## APUD

= **A**mine **P**recursor **U**ptake and **D**ecarboxylation

## APUDomy

Neuroendokrinní tumory s vysoce diferencovanou funkcí buněk, *produkující monoaminy (hormony a neurotransmitery) jako*

**SEROTONIN, DOPAMIN, HISTAMIN** a další  
(peptidové hormony: insulin, gastrin, glukagon, VIP, somatostatin, pankreatický polypeptid ..)

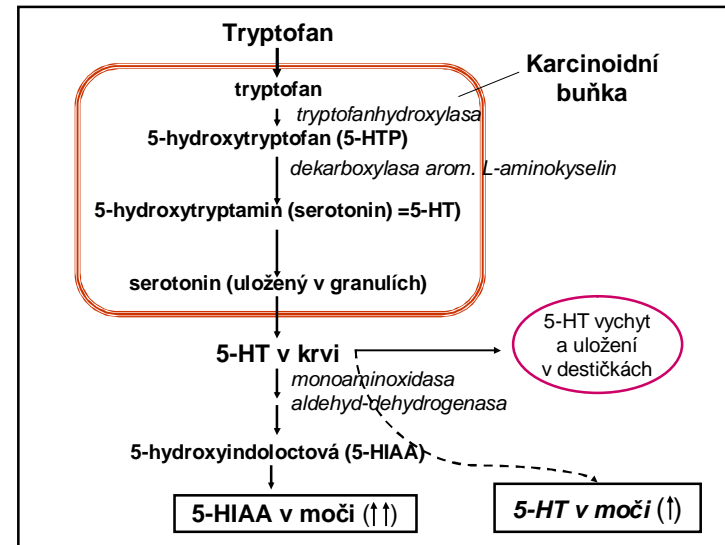
## Lokalizace APUDomů

MÍSTO	TUMOR
* Trávicí trakt	<i>Karcinoid</i>
* Pankreas	<i>Karcinom ostrůvků</i>
* Nervový systém	<i>Ganglioneuroblastom, Neuroblastom, paragangliom, chemodaktom</i>
* Thyreoidea	<i>Medulár. karcinom</i>
* Kůže	<i>Melanom</i>
* Dřeň nadledviny	<i>Feochromocytom</i>
* Plíce	<i>Malobun. CA, karcinoid</i>

## KARCINOID

### VÝSKYT:

* bronchus.....	3,5%	<b>5-HT, (histamin)</b>
* žaludek .....	5%	<b>5-HTP, histamin, (5-HT)</b>
* duodenum, jejunum ..	40%	<b>5-HT</b>
* pankreas, žlučník .....	zřídka	
* appendix .....	40%	<b>5-HT, (histamin)</b>
* ileum .....	1%	
* kolon .....	zřídka	



## Hormonální mediátory karcinoidního syndromu

Symptom	Četnost (%)	Mediátor
Průjem	78	5-HT, histamin, prostaglandiny, VIP, gastrin, kalcitonin
Zčervenání	94	5-HT, 5-HTP, kalikrein, histamin, SK, SP
Teleangiektazie	25	?
Sípnání	18	5-HT, histamin
Abdom. bolest	51	Tumor, hepatomegalie, ischemie střeva
Srdeční obtíže	40	
Pelagra	7	Deplece tryptofanu

Chlapec 16 roků s epizodami záchvatovitých bolestí hlavy, provázené pocením a celkovou slabostí; vše trvající půl roku. Matka se domnívala, že jde o psychickou zátěž (jeho otec zahynul před 12 měsíci při autohavárii - chlapec byl na něho velmi vázán). Před 11 měsíci byl chlapec vyšetřen školním lékařem a shledán zdravý. Pacient neměl zvýšenou chuť k jídlu, jeho tělesná hmotnost byla stabilní. Současné potíže měl 1 až 2 krát do týdne, během bolestí hlavy mu zčervenají a naběhnou ruce a značně se potí.

**Jaká diagnóza při této anamnéze přichází v úvahu ?**

A. thyreotoxikóza  
 B. adolescentní úzkostné reakce  
 C. záchvat hypoglykemie  
 D. feochromocytom  
 E. Nádor CNS

### Fyzikální a klinické vyšetření

Vzhled pacienta přiměřený k věku, není ve stavu akutní zátěže, nevypadá nemocen.  
Teplota: 36,6°C, puls: 96 tepů/min; TK: 21/13,8 kPa (=164/10,6 torr (měřeno na levé paži v sedě); při náhlém posazení TK klesl na 14,8/10,6 kPa (112/80 torr); frekvence dechu: 14/min  
Na očním pozadí není patologický nález, visus normální.  
Není hmatná struma a není protruze očních bulbů.  
Neurologické vyšetření: normální nález  
Při palpaci břicha nejsou hmatné rezistence, ani se při palpaci nezvýšil TK.  
Femorální puls hmatný

**Které z předcházejících diagnóz jsou podle tohoto vyšetření méně pravděpodobné a proč ?**

### Laboratorní vyšetření

Hb: 135 g/l, hematokrit: 0,50, počet leukocytů: 6 500  
S.urea: 3,9 mmol/l; S-kreatinin: 79 μmol/l  
S-Na<sup>+</sup>: 141 mmol/l; S-K<sup>+</sup>: 4,0 mmol/l; S-Cl: 101 mmol/l  
P-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 21 mmol/l  
B-glukosa (nalačno): 7,0 mmol/l  
Vyšetření moče a močového sedimentu: fyziologický nález  
U-hustota: 1,021 g/l

**Které z níže uvedených diagnóz nyní přicházejí v úvahu (proč ano a proč ne) ?**

- A. Hypertenze při chronické glomerulonefritidě
- B. Primární hyperaldosteronismus
- C. Esenciální hypertenze
- D. Feochromocytom
- E. Tumor ledvin produkující renin

### Které z následujících vyšetření jsou vhodná pro potvrzení nebo vyloučení diagnózy feochromocytomu ?

- A. Stanovení katecholaminů v plasmě
- B. Stanovení odpadu katecholaminů a metanefrinu v moči
- C. Stanovení kyseliny vanilmandlové v moči
- D. Stanovení kyseliny homovanilové v moči
- E. Stanovení plasmatického reninu

### Další vyšetření:

dU-katecholaminy: 1,18 mmol (N: do 0,80)  
U-metanefrin: 2,36 mmol/mol kreatininu (N: do 1,3)  
U-vanilmandlová kys.: 5,7 mmol/mol kreatininu (N: do 3,0)

i.v. *pyelografie*: stlačení horního pólu pravé ledviny  
nádorovou masou  
*RTG hrudníku*: bez patologického nálezu

Jaký přípravek(y) se podává jako předoperační premedikace a proč ?

Náhlý pokles TK (kardiovaskulární kolaps) při operaci (po vynětí nádoru) se napraví jak ? (b-blokátory ?)

Předoperační premedikace zahrnuje perorální podávání fenoxybenzaminu (7 – 10 dní) pro snížení TK a uvolnění vazospasmu;  $\alpha$ -adrenergní blokáda fentolaminem zabraňuje prudkému zvýšení TK během chirurgického zákroku nebo u hypertenzivní krize

Kardiovaskulární kolaps (náhlá vazodilatace) se léčí plasmaexpandy nebo transfuzí krve (ne beta-blokátory)

Jaké může být vysvětlení eventuální přetrvávající pooperační hypertenze ?

- pooperační stres
- reziduální tumor (TK neklesá, VMA a katecholaminy a metanefriny v moči neklesají)
- náhodná ligatura renální arterie ((renovaskulární hypertenze)

## FEOCHROMOCYTOM

Vychází z *dřeně nadledvin* a *sympatických ganglií* (paragangliomy)

Chemodektom: z *karotidových tělísek*

Ganglioneurom: z *paragangliových sympatických neuronů*

Secernuje katecholaminy a jejich deriváty (ev. další látky)

Noradrenalin      Adrenalin      Dopamin

Normetanefrin      Metanefrin

Vanilmandlová kyselina      Homovanilová kyselina

(opioidy, adrenomedulin, endothelin, erythropoetin, neuropeptid Y,

PTH-like -protein, chromagranin A )

## Feochromocytom

- nádor vycházející s feochromocytů tj. chromafinních buněk dřeně nadledviny nebo paraganglií sympatiku
- relativně vzácný
- asi u 0,1 % nemocných s arteriální hypertenzí
- v 10 % je maligní
- familiární feochromocytom je součástí mnohočetné endokrinní adenomatózy typu II.

## Feochromocytom - klinický obraz

- dán nadprodukcí katecholaminů (především noradrenalinu)
- stěžejním příznakem je hypertenze
  - asi u poloviny nemocných trvalá
  - jindy záchvatovitá.
- metabolický efekt katecholaminů se může klinicky projevuje váhovým úbytkem, někdy i mírně zvýšenou teplotou

## Feochromocytom - diagnóza

- zjištění zvýšeného výdeje volných (nekonjugovaných) katecholaminů a jejich metabolitů – metanefrinu a normetanefrinu moči za 24 hodin event. v séru
- Regitinový test
- vyšší hodnota hematokritu jako výraz hypovolémie
- abnormální glukózová tolerance
- hyperkalcémie (i bez současného postižení příštítných tělísek)

## Feochromocytom - diagnóza

- stanovení kyseliny vanilmandlové (dU-VMK) je málo citlivé a málo specifické
- dietní opatření nejsou při současných metodách stanovení většinou třeba,
- vysadit pokud možno veškerou terapii, zejména betablokátory, dopegyt, inhibitory MAO, tricyklická antidepresiva

## Feochromocytom - diagnóza

- nemocný může (v krajním případě) užívat diuretika, ACE inhibitory a inhibitory kalciového kanálu
- nemá-li nemocný během sběru záchvat ani hypertenzi, nevylučuje normální výsledek feochromocytom a v takových případech je dobře zahájit sběr moči (sběr moči do 20 ml 8 M HCl) až v době záchvatu (ať je v kteroukoliv denní dobu).

## Feochromocytom - Regitinový test

- intravenózní aplikace 5 mg fentolaminu (Regitine amp 10 mg Novartis)
- měření tlaku každých 30 vteřin po 3 minuty a poté dalších 7 minut každou minutu
- pokles systolického tlaku po tomto alfa blokátoru o více než 35 a diastolického o více než 25 mmHg je suspektní z katecholaminy vyvolané hypertenze a vodítkem k dalšímu vyšetření.

## Feochromocytom - další postupy

- **klonidinový supresní test = cenný test**
  - princip: průkaz nedostatečné suprese plazmatického (event. močového) noradrenalinu perorálně podaným klonidinem
- **dynamické testy** stimulační (glukagonový, histaminový) jsou nebezpečné a dnes se prakticky nepoužívají
- významné jsou zobrazovací metody (CT), <sup>131</sup>I-MIBG (metajodbenzylguaninidin)

## Diferenciální diagnostika

<b>BENIGNÍ</b>	<b>Maligní</b>
zvýšený <b>A, NA</b> ; ne DOPA	zvýšený <b>DOPA</b>
<b>s MEN 2a, 2B</b>	Není s MEN
vychytává méně <sup>131</sup> I-MIBG	<b>vychytává</b> <sup>131</sup> I-MIBG
<b>diploidie</b>	<b>tri- a polyploidie</b>
mRNA pro neuropeptid Y	<b>abnormální Ras- gen</b>

## Feochromocytom - léčba

- bezprostředně po stanovení diagnózy alfa blokátory sympatiku
- pro zvládnutí záchvatů a akutní snížení tlaku je vhodný injekční fentolamin
- betablokátory zásadně až po zahájení terapie alfalytické
- definitivní léčba je chirurgická, před zákrokem minimálně dva týdny konzervativní léčby alfablokátory a dostatečný obsah soli v dietě k doplnění intravaskulárního objemu

## Mnohočetná endokrinní neoplazie (MEN syndrom)

MEN 1 (Wermerův sy.)	MEN 2a	MEN 2b	Smíšená forma
<p><u>Hyperplazie a. adenom parathyreoidey</u> <u>Hyperplazie, adenom, karcinom pankreat. ostrůvků</u> <u>Pituitární adenom, hyperplazie</u> (karcinoid, feochromocytom, lipomy)</p>	<p><u>Medulární karcinom (MTC)</u> <u>Feochromocytom</u> Hyperplazie, adenom parathyr. + kožní amyloidóza + Hirschprung.sy. Famil. MTC</p>	<p>Medulární karcinom <u>Feochromocytom</u> Slizniční a GIT neuromy Marfanoidní vzhled</p>	<p>Famil. feochromocytom a insulinom Von Hippel-Lindau syndrom Neurofibromatóza s rysy MEN 1 n. 2 Myxomy Generalizovaná hormonální hyperaktivita</p>

Mutace v protoonkogenu *c-ret* (Ret-tyrosinkinasa), chr. 10

## Laboratorní vyšetření u MEN-syndromu

\* **medulární karcinom thyreoidey:** kalcitonin

• **hyperparathyroidismus:**

P-Ca<sup>2+</sup>, intaktní parathyrin (hyperkalciurie)  
(dif.dg.: famil. hyperpath. hyperkalcemie, famil. hypokalciurická hyperkalcemie)

• **neoplasma pankreat. ostrůvků**

pankreat. polypeptid, gastrin, insulin, VIP  
(obvykle maligní charakter – metastázy do jater)

• **Zollinger-Ellisonův syndrom:** gastrin, hyper-HCl

• **Insulinom:** hypoglykemie

• **glukagonom:** P-glukagon

• **Verner-Morrisonův syndrom:** VIP (vodnaté průjmy, hypokalemie, hypochlorhydrie, metabol. acidóza)

• **feochromocytom:** katecholaminy

## NEUROBLASTOM

2. Nejčtenější solidní nádor dětí (u kojenců nejčtenější); 9/1 milion Neuroblastom *in situ* u 0,38 – 2,58 % všech kojenců do 3 měsíců

Odvíjí se od **buněk nervové rýhy sympatiku**

Lokalizace: břicho (70% z toho ½ v nadledvině), 20 % v hrudníku (průběh sympatických ganglií)

**Klinika:** průjem (VIP), ataxie, nápadné zvětšení břicha, na kůži červenofialové skvrny, léze (u metastáz), periorbitální ekchymózy (disemin. tumor); hmatné nádorové hmoty v břiše; neurologické příznaky (slabost dolních končetin, kulhání až paréza, bolest)

## Laboratorní vyšetření

**Základní:** úplný krevní obraz (u 50-60 % anemie), FW; Fe, ALT, AST, GMT, ALP, urea, kreatinin, moč+sediment orient. vyš. kys. vanilmandlové v moči

**Speciální biochemické vyšetření:**

dU-homovanilová kys. (konečný metabolit dopaminu)

L-DOPA (3,4-dihydroxyfenylalanin – prekurzor dopaminu),  
(není u feochromocytomu !)

VMA/HVA: vyšší → příznivější prognóza;

noradrenalin (nikoliv adrenalin), dopamin, metanefrin, normetanefrin, dihydroxyfenylacetát (DOPAC) a další

**Tumorové markery:**

Neuron-specifičká enolasa (NSE): až u 90 % (vysoká → horší prognóza, koreluje se *staging* (výskyt i u jiných neuroendokrinních tumorů: feochromocytom, karcinoid, melanom, MTC, malobuněčný karcinom plic ..)

(Tu-markery)

**P-ferritin** (též u jiných TU: lymfomy, leukemie CA-plic, jater, prsu, ale i chron. zánětl. Onemocnění; naopak nižší hodnoty u současné anemie z nedostatku Fe)

Cytologické vyšetření punktátu kostní dřevě:

Přítomnost neuroblastomových buněk (až v 70%)

(shlukování do *neuroblastomových rozeť*)

Cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření

- Delece krátkého raménka chromosomu 1 (band 36) (ztráta tumor-supresorového genu pro neuroblastom) (alterace event. na chromosomu 10, 14, 17 a 19)
- Amplifikace N-myc-onkogenu (produkt reguluje transkripci v jádře): → špatná prognóza
- Ploidie (hyperploidie, aneuploidie)

(molekulárně genetické vyšetření)

**Rezistence vůči chemoterapii**

- multidrug-resistence protein (MRP)
- LRP, glutathion-S-transferasa
- topoisomerasa, thymidylátsynthasa, metalothionein
- zvýšená exprese *bcl-2*

Diferenciace primitivního neuroblastu na zralou gangliovou buňku **nervovým růstovým faktorem (NGF)** (také jako TrkA-receptor)

**Neuroblastom** → **ganglioneurom** (benignější)

**Insulinový růstový faktor 2 (IGF-2)** (nezralejší)

**neu (ErB-2) onkoprotein** (nezralejší)