

# Feokromosytooma ja anestesia

Sari Halonen

Feokromosytooma on harvinainen katekoliamiineja tuottavan kromaffiinisen solukon kasvain, joka sijaitsee lisämunuaisen ytimestä. Tauti on usein parannettavissa, mutta hoitamattomana voi johtaa äkilliseen kuolemaan. Potilasta hoidettaessa olennaista on huolellinen esihoito ja anestesian erityispiirteiden tunteminen.

## Lisämunuainen

### Lisämunuaisen rakenne

Lisämunuaiset muodostuvat kuorikerroksesta ja ytimestä. Toisen raskauskuukauden aikana hermopie-nasta peräisin olevat neuroektodermaaliset solut vaeltavat paikalleen kuorikerroksen läpi muodostaen lisämunuaisen ytimen. Osa soluista jää lisämunuaisen ulkopuolelle kromaffiinisten solujen saarekkeiksi. Näistä voi kehittyä lisämunuaisen ulkopuolisia katekoliamiineja tuottavia kasvaimia. Ytimen neuroektodermaaliset solut kehittyvät katekoliamiineja tuottaviksi kromaffiiniseksi soluiksi ja kuorikerroksen solujen toiminta keskittyy steroidisynteesiin.<sup>1</sup>

### Lisämunuaisen ytimen toiminta

Ihmisen tärkeimmät katekoliamiinit ovat adrenaliini, noradrenaliini ja dopamiini. Adrenaliinia on pääasiassa lisämunuaisytimen kromaffiinisisissä soluissa. Noradrenaliinia on lisämunuaisytimen kromaffiinisten solujen lisäksi runsaasti myös lisämunuaisen ulkopuolisissa kromaffiinisisissä soluissa, keskushermostossa ja sympaattisessa hermostossa. Dopamiinia on eniten aivoissa.<sup>1,2</sup>

Katekoliamiinien synteesi saa alkunsa joko ravinnosta peräisin olevasta tai maksassa syntetisoidusta tyrosiinista. Tyrosiinihydroksylaasi muuttaa tyrosiinin dopaksi. Tämä entsyymi säätelee katekoliamiinien muodostumisnopeutta. Dopa, dopamiini ja noradrenaliini inhiboivat entsyymin toimintaa. Sympaattinen stimulaatio lisää entsyymin toimintaa.<sup>1,2</sup> Aminohappodekarboksylaasi muuttaa dopan do-

pamiiniksi ja dopamiinihydroksylaasi edelleen noradrenaliiniksi. Fenyyletanoli-N-metyylitransferasi (PNMT) katalysoi metyyliiryhmän liittämistä noradrenaliiniin ja näin syntyy adrenaliinia. Glukokortikoidit, angiotensiini II ja kolinerginen stimulaatio aktivoivat PNMT-reaktiota.<sup>1,2</sup>

Kromaffiinisten solujen ja sympaattisen hermoston hermopäätteiden varastojuväset sisältävät suurimman osan katekoliamiineista. Katekoliamiinien varastointi on monimutkainen tapahtuma. Spesifiset kuljetusproteiinit siirtävät amiinit varastojuväsen kalvon läpi. ATP toimii energialähteenä ja myös juvästen sisällä ATP:n, kalsiumin ja katekoliamiinien läheisellä interaktiolla on tärkeä merkitys. Katekoliinit vapautuvat eksosytoosin kautta kolinergisen hermoärsytyksen seurauksena. Asetyylikoliini aiheuttaa nikotiinireseptorien välityksellä kromaffiinisolun depolarisaation, kalsium kulkeutuu solun sisälle ja solunsisäisen kalsiumpitoisuuden suureneminen laukaisee katekoliamiinien vapautumisen. Erilaiset psyykkiset ja fyysiset tekijät voivat laukaista katekoliamiinien erityksen (esim. pelko, kipu, hypoglykemia, hypotensio, hypotermia, hyperkapnia, hypoksemia). Vaikutus väistyy nopeasti katekoliamiinien siirtyessä takaisin hermopäätteisiin tai metaboloituessa maksassa, munuaisissa tai sydämessä inaktiiviseen muotoon ja erittyessä konjugaatteina tai sulfaatteina virtsaan.<sup>1,2</sup>

Katekoliamiinien kardiovaskulaariset vaikutukset sopeuttavat verenkierron elimistön tarpeisiin. Viskeraaliset vaikutukset säätelevät suoliston ja sisäelinten toimintaa, veden ja elektrolyyttien kulje-

tusta, proteiinien eritystä, hemostaasia ja lisääntymistä. Metaboliset vaikutukset siirtävät energiavarastoja käyttöön tarpeen mukaan. Vasteet muodostuvat kohde-elimissä sijaitsevien alfa- ja beetareseptorien mukaan.<sup>1,2</sup>

## Feokromosytooma

Feokromosytooma on katekoliamiineja tuottavan kromaffiinisen solukon kasvain, joka sijaitsee lisämunuaisen ytimestä. Katekoliamiineja tuottavia kasvaimia voi esiintyä myös lisämunuaisen ulkopuolella. Tällöin niitä kutsutaan paraganglioomiksi. Hypertensiopotilailla yleisyys on vähemmän kuin 1 %.<sup>1</sup> Muussa väestössä vaiva on vielä harvinaisempi 0,3–0,95 %. Miehillä ja naisilla tauti on yhtä yleinen.<sup>3</sup> Tauti on usein parannettavissa, mutta hoitamattomana se voi johtaa äkilliseen kuolemaan. 85–90 % kasvaimista on yksittäisiä. Lisämunuaisen ulkopuolella kasvaimet ovat useammin multippeleita ja maligneja kuin lisämunuaisessa. Yli 60-vuotiailla kasvain sijaitsee lähes aina lisämunuaisessa, nuorilla (alle 20 v.) sen sijaan se on useammin lisämunuaisen ulkopuolella. Feokromosytooma voi periytyä ja taustalla voi olla tyypin 2 multipplei endokriininen neoplasia (MEN-2) tai muu periytyvä oireyhtymä (mm. von Hippel-Lindaun tauti, von Recklinghausenin neurofibromatoosi, Carneyn kompleksi). Maligni kasvain voi metastasoida paikallisiin imusolmukkeisiin, maksaan, keuhkoihin ja luustoon. Lisämunuaisen ytimen kasvaimet voivat tuottaa sekä adrenaliinia että noradrenaliinia, mutta noradrenaliinin tuotanto on useimmiten vallitseva. Lisämunuaisen ulkopuoliset kasvaimet lukuun ottamatta Zuckerlandin elintä tuottavat etupäässä noradrenaliinia.<sup>1</sup>

## Diagnoosi

Aiemmin leikkaukseen on liittynyt suuri kuolleisuus (40–60 %).<sup>9</sup> Kuvantamistekniikoiden, lääkehoidon ja anestesiamenetelmien kehittyttyä myös leikkauksitulokset ovat parantuneet (kuolleisuus 0–6%).<sup>4,9</sup> Diagnoosiin tulisi päästä preoperatiivisesti. Tärkein vaihe diagnoosissa on oireiden perusteella heräävä epäily taudista. Katekoliamiineilla on hyvin lyhyt puoliintumisaika ja siksi plasman pitoisuuksien mittaamisella ei ole käytännön merkitystä. Diagnostiikassa tärkeämpi on katekoliamiinien metaboliittien määrittäminen vuorokausivirtsasta. Kuvantamiseen käytetään tietokonetomografiaa tai magneettikuvausta.<sup>1,3,5</sup>

## Oireet

Tavallisin oire on hypertensio (85 %). Muita oireita ja löydöksiä voivat olla päänsärky, hikoilu, sydämen-tykytys, pahoinvointi, vatsakivut, kalpeus, ahdistus, rintakipu, vapina, huimaus, näköhäiriöt, tajunnan menetys, hyperglykemia, lämpöily, laihduminen tai CRP:n nousu. Oireet ovat tavallisemmin kohtauksellisia. Ne voivat muistuttaa sydäninfarktia, kroonista infektiota, maligniteettia tai olla selittämättömän sydämen vajaatoiminnan tai aikuisiän diabeteksen takana. Taudinkuva voi sekoittua myös paniikki-oireyhtymään tai olla siinä määrin vähäoireinen, että se todetaan sattumalta vatsan alueen kuvantamistutkimuksissa. Raskauden aikana feokromosytooman oireet voivat muistuttaa toksemiaa.<sup>1,4,5,7</sup>

## Feokromosytooma ja anestesia

Feokromosytooman hoito on operatiivinen. Pysyvään lääkehoitoon tyydytään ainoastaan, mikäli kasvainta tai sen osia ei voida poistaa kirurgisesti. Kaikkia potilaalle tehtäviä operatiivisia toimenpiteitä edeltää esihoito, koska muutoin anestesia, leikkaus tai muut toimenpiteet voivat laukaista hypertensiivisen kriisin tai rytmihäiriöitä. Esihoidolla voidaan myös vähentää postoperatiivisen hypotension vaaraa, joka johtuu hypovolemiaasta ja verisuonten resistenssistä fysiologisille katekoliamiinipitoisuuksille.<sup>1</sup>

## Preoperatiivinen hoito

Esihoito tapahtuu yhteistyössä sisätautilääkärin ja kirurgin kanssa. Esihoidon tarkoituksena on laukaista verisuonten supistuminen, normalisoida veritilavuus sekä estää verenpaineen ja syketaison rajut heilahtelut.<sup>4,6,8</sup> Esihoito tapahtuu alfa- ja beeta-sympatolyttisillä lääkkeillä, joilla estetään liiallinen katekoliamiinivaikutus. Myös katekoliamiinisynteesin estäjiä voidaan käyttää, mutta yleisimmin niitä käytetään inoperaabelien feokromosytoomapotilaiden pitkäaikaishoidossa.<sup>3,4,6–9</sup>

Suosittelavin vaihtoehto on 2–3 viikkoa kestävä peroraalinen esihoito. Hoidon perusta on alfa-salpaus, millä korjataan verisuonten supistuminen. Hoidon seurauksena tuleva hypovolemia tarvitsee myös korjausta. Yleisimmin käytetty on pitkävaikutteinen fenoksibentsamiini, joka on alfa1- ja alfa2-salpaaja ja aiheuttaa aluksi kilpailevan salpauksen, mutta sen palautumaton kiinnittyminen reseptoriin estää myöhemmin massavaikutuslain mukaisen agonistin ja antagonistin välisen tasapainon. Fenoksibentsamiinin voidaan ajatella vähentävän toimivien alfa-

reseptorien määrää, jolloin katekoliiniamiinien vaikutus estyy samassa suhteessa. Alkuannos aikuisella on 10 mg x 2/vrk p.o. Annosta lisätään 10–20 mg/vrk kunnes verenpaine on hallinnassa. Tarvittava annos on 40–250 mg/vrk. Leikkauspäivän aamuna ei enää p.o. fenoksibentsamiinia anneta.<sup>3,4,6–9</sup>

Esihoito voidaan toteuttaa myös i.v. ns. Rossin kaavion mukaan, jos leikkaukseen on kiire. Ensimmäisen vuorokauden aikana annetaan fenoksibentsamiinia 1 mg/kg i.v. 250 ml:ssa 5 prosenttista glukosia tai 0,9 prosenttista NaCl-liuosta vähintään tunnin kestäväenä infuusiona. Toisen ja kolmannen vuorokauden aikana annetaan fenoksibentsamiinia kuten edellä ja propranololia 40 mg kaksi tuntia myöhemmin. Lisäannoksia propranololia annetaan kunnes pulssi on alle 80/min. Leikkauspäivänä fenoksibentsamiinia ei anneta, jos verenpaine on alle 160/100. Jos verenpaine on yli tämän, annetaan 50 mg edellisten infuusio-ohjeiden mukaan ja propranololia pulssinopeuden perusteella.<sup>8</sup>

Vaihtoehtoisia lääkkeitä ovat pratsosiini, fentolamiini ja alfametyylityrosiini. Pratsosiinilla on suora verisuonia laajentava vaikutus sekä alfa1-reseptoreja salpaava vaikutus. Alkuannos on 0,5–1 mg x 2–3/vrk p.o. Tarvittava annos on yleensä 6–12 mg/vrk. Pratsosiini on hyvä vaihtoehto pääosin adrenaliinia erittävän tuumorin yhteydessä, koska se aiheuttaa vähemmän takykardiaa. Fentolamiinia käytetään yleensä akuutin verenpainekriisin hoitoon feokromosytoomapotilailla, mutta sitä voidaan myös käyttää esihoidossa. Tarvittava annos on yleensä 10–100 mg x 6/vrk p.o.<sup>3,6,8</sup> Afametyylityrosiinin annos on 250 mg x 4/vrk p.o. korkeintaan 4 g/vrk p.o.<sup>6</sup>

Beetareseptorisalpaajaa tarvitaan esihoidossa, jos potilaalla on rytmihäiriöitä, iskemiaa, kardiomyopatiaa, sydämen vajaatoimintaa, pulssi on nopea, tilanne ei normalisoidu pelkällä alfareseptorisalpaajalla tai runsaasti adrenaliinia erittävien tuumoreiden yhteydessä. Beetareseptorisalpaajaa ei saa käyttää ilman edeltävää alfareseptorisalpausta, koska muuten verisuonten laajenemisen estyminen vahvistaisi katekoliamiinien verenpainetta kohottavaa vaikutusta ja saattaisi johtaa verenpainekriisiin. Tavallisimmin käytetään propranololia. Beetareseptorisalpaajaa annetaan vielä leikkauksen aamuna.<sup>3</sup>

Potilaan hoidossa on huomioitava kardiomyopatia (20–30 %), sydämen vajaatoiminta, mahdollinen iskemia, hyperglykemia, hypovolemia ja munuaisten vajaatoiminta. Myös perinnöllisiin syndroomiin kuuluvat muut endokrinopatit voivat vaikuttaa hoitoon.<sup>3</sup> Sedatiivinen esilääke vähentää stressin aiheuttamaa katekoliamiinien vapautumista.

## Perioperatiivinen hoito

Rajuihin verenpaineen vaihteluihin ja rytmihäiriöihin tulee olla varautunut. Käyttövalmiina tulee olla verenpainetta alentavia lääkkeitä (esim. natriumnitroprussidi, fentolamiini), verenpainetta kohottavia lääkkeitä (esim. etilefriini, noradrenaliini) ja rytmihäiriölääkkeitä (esim. beetasalpaaja, lidokaiini). Esihoidon seurauksena sydämen ja verenkierron säätelymekanismit ovat heikentyneet. Kriittisimmät vaiheet ovat intubointi, tuumorin kirurginen manipulointi ja tuumorin veenapuolen verenkierron sulkeminen.<sup>3,4,6,8,9</sup>

Leikkauksalissa potilas siirretään varovasti tasolle ja mittausräätit asennetaan. Potilas tarvitsee invasiivisen verenpaineen mittauksen ja tarvittaessa sentraalisen veenapaineen tai keuhkovaltimopaineen mittauksen. Arteriakanyyli asennetaan ennen induktiota riittävän kivunhoidon turvin. Induktion tulisi olla rauhallinen. Sympaattista hermostoa kiihdyttäviä tai sydämen rytmihäiriöille herkistäviä lääkkeitä tulisi välttää (esim. ketamiini, sukkinyylikoliini, adrenaliini, desfluraani). Droperidolia ei tulisi käyttää, koska se voi aiheuttaa verenpainekriisin. Histamiinia vapauttavia lääkkeitä (esim. morfiini, eräät lihasrelaksantit) ei myöskään tulisi käyttää samasta syystä. Anestesian, kivunhoidon ja relaksaation tulee olla riittävä ennen intubaatiota. Inhalaatioanesteeteilla (sevofluraani, isofluraani) saavutetaan hyvä anestesian ohjattavuus.<sup>3,4,6,8,9</sup>

Kasvaimen käsittelyyn liittyvää verenpaineen nousua käytetään apuna kasvainta etsittäessä. Kasvaimen poiston jälkeen verenpaine laskee kun voimakas katekoliamiinivaikutus häviää ja verisuonet laajenevat. Nestevajaus tulee korjata ja tarvittaessa käyttää vasopressoria. Kortisolin ja mineralokortikoidien korvaus harkitaan potilaskohtaisesti. Molemmipuolisen adrenalektomian jälkeen korvaushoito on tarpeen. Glukoosipitoisuutta on mahdollisen hyperglykemian vuoksi seurattava.<sup>3,4,6,8,9</sup> Yleisanestesia on käytetyin menetelmä. Kirjallisuudesta löytyy argumentteja regionaalisen anestesian puolesta ja vastaan feokromosytoomapotilaan hoidossa.<sup>3,4,7</sup>

## Diagnosoimaton feokromosytooma

Jos leikkauksen tai muun toimenpiteen aikana tulee raju, selittämätön hypertensio- takykardiakohaus, tulee feokromosytooman mahdollisuus pitää mielessä. Oireet hoidetaan kuten edellä ja kirurgin kanssa on päätettävä jatketaanko leikkausta vai lopetetaanko ja jatketaan vasta diagnoosin ja esihoidon jälkeen.<sup>6,8</sup>

## Postoperatiivinen hoito

50 % potilaista on hypertensiivisiä postoperatiivisesti muutaman päivän ajan liittyen suurentuneisiin katekoliamiinivarastoihin adrenergisissä hermopäätteissä. Hypertensio voi aiheutua myös kivusta, hypoksiasta, hypervolemiasta, autonomisten refleksi- en palautumisesta tai diagnosoimattomasta toisesta feokromosytoomasta. Hypotensio voi johtua hypovolemiasta tai alfareseptorisalpauksesta. Verensokeria on seurattava mahdollisen hypoglykemian vuoksi. Steroidikorvaus jatkuu tarpeen mukaan.<sup>3,4,7,9</sup>

## Feokromosytooma ja raskaus

Raskaudenaikainen feokromosytooma tai paragangliooma uhkaa sekä äidin että sikiön hyvinvointia. Äidin vaarana ovat kardiovaskulaariset katastrofit. Sikiön vaarana ovat puolestaan keskenmeno alkuraskauden aikana ja asfyksia loppuraskauden ja synnytyksen aikana. Oireet saattavat sekoittaa toksemiaan. Varhais- ja keskiraskauden aikana kasvain poistetaan keskenmenon uhallakin esihoidon jälkeen. Loppuraskaudessa oireet pidetään hallinnassa salpaushoidolla, kunnes sikiö on elinkelpoinen. Tällöin tehdään ensin keisarinleikkaus, jota jatketaan kasvaimen poistolla.<sup>1,4</sup>

## Lopuksi

Feokromosytooman harvinaisuus, oireiden rajuus, esihoidon ja anestesian erityispiirteet tekevät potilaan hoidosta haasteellista. Vaikka potilaiden diag-

noosi on yleensä tiedossa, on asia hyvä pitää mielessä yllätyksien varalta. □

### Kirjallisuusviiteluettelo

1. Sane T. Lisämunaiset. Kirjassa: Endokrinologia, 1. painos, s. 258–331. Toim. Välimäki M, Sane T, Dunkel L. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2000.
2. The adrenal gland. Kirjassa: Clinical Anesthesiology, 3. painos, s.745–748. Toim. Morgan E, Mikhail M, Murray M, Larson P. McGraw-Hill, 2002
3. Graham G, Unger B, Coursin D. Perioperative management of selected endocrine disorders. *Int Anesthesiol Clin.* 2000 Fall;38(4):31–67.
4. Kinney M, Narr B, Warner M. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002 Jun;16(3): 359–69.
5. Penttilä I. Hormonitasapainon häiriöt ja niiden tutkiminen. Kirjassa: Kliiniset laboratoriotutkimukset, 1. painos, s. 172–196. Toim. Penttilä I. WSOY, Helsinki 2003
6. Salo M, Kentala E, Viikari J. Lisämunaisten sairauksien vaikutus anestesiaan. Kirjassa: Anestesiaopas, 2. painos, s. 51–58. Toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Hendolin H, Jalonen J, Yli-Hankala A. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2002.
7. Prys-Roberts C. Pheochromocytoma-recent progress in its management. *Br J Anaesth.* 2000 Jul;85(1):44–57.
8. Salo M, Viikari J. Endokriinisen potilaan anestesia. Kirjassa: Anestesiologia ja tehohoito, 1. painos, s. 617–640. Toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Kanto J, Takala J. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 1999.
9. Miller R. Adrenal medullary sympathetic hormone excess: Pheochromocytoma. Kirjassa: Anesthesia, 5. painos, s. 924–925. Toim. Miller R. Churchill Livingstone, the United States of America 2000.

---

Sari Halonen

erikoistuva lääkäri

TAYS, anestesiayksikkö

sari.halonen.@pshp.fi