

Particularities of diagnosis and surgical treatment in patients of pheochromocytoma

V. Hotineanu, M. Bujac, *A. Movileanu

Department of Surgery No 2, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: allamovileanu@gmail.com. Manuscript received May 15, 2014; accepted October 01, 2014

Abstract

Background: Our aim is to study the clinical and laboratory features of pheochromocytoma, to develop contemporary diagnostic criteria and to determine the best treatment strategy in patients with pheochromocytoma.

Material and methods: The study included 20 patients that were hospitalized, during the period 2007-2014, in Republican Clinical Hospital with the following diagnosis – pheochromocytoma. The patients were tested for levels of catecholamines and their urinary metabolites, ultrasound, CT and MRI were performed.

Results: In our group of patients we observed that pheochromocytoma commonly affects the rural population, over 51 years old, with predominant location on the right side. Clinical syndromes encountered in pheochromocytoma such as the cardiovascular, astheno vegetative and metabolic are resulting from nonspecific adrenergic system activity. Pathologies associated with pheochromocytoma do not show any specific features compared to the general population. Specific tests used in the diagnosis are: level of catecholamines and urinary metabolites. CT is the most informative in confirming pheochromocytoma that distinguishes it from other tumors with increased density (20.0 UH) and homogeneous structure. Following the comparative analysis of minimally invasive surgery with the traditional, we concluded that the first one is more advantageous by the duration of hospitalization, decreased use of opioids and fewer postoperative complications.

Conclusions: For the diagnosis of pheochromocytoma we use appreciation of urinary catecholamines and their metabolites and imaging tests (ultrasound, CT, MRI). Based on our study and the opinion of many authors, minimally invasive surgery is a preferred method in the treatment of pheochromocytoma.

Key words: pheochromocytoma, catecholamines, minimally invasive surgery.

Particularități de diagnostic și tratament chirurgical al bolnavilor cu feocromocitom

Introducere

Feocromocitomul este o tumoră neuroendocrină a țesutului cromafin, care produce în exces substanțe bio-active (adrenalină, noradrenalină, dopamină), manifestându-se clinic prin HTA de diferit grad de severitate și diverse tulburări metabolice [1].

Feocromocitomul, ca și alte tumori primare adrenale, se întâlnește rar în practica clinică, constituind doar 0,01-0,1% din totalul bolnavilor hipertensivi și fiind depistat ocazional în cadrul diferitor investigații de rutină. Feocromocitomul afectează preponderent populația aptă de muncă, din care cauză, netratat la timp, poate duce la complicații grave invalidizante, cum ar fi accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic sau chiar la deces. Feocromocitomul face parte

din puținele boli care, diagnosticate corect și tratate la timp, asigură un ajutor terapeutic semnificativ, majorând astfel speranța de viață a bolnavilor [6, 7].

Tehnicile chirurgicale asupra suprarenalelor sunt cele mai complicate în chirurgia contemporană. Calitatea efectuării acestor intervenții și probabilitatea apariției complicațiilor intraoperatorii depinde în mare măsură de managementul preoperator, la baza căruia stă definirea corectă a particularităților anatomo-topografice a fiecărui individ în parte [5].

Astfel, cele mai de perspectivă tehnici în chirurgia mini-invazivă se consideră cele endoscopice, care sunt mai bine tolerate de bolnavi, însoțite de sindromul algic postoperator mai puțin pronunțat și un număr neînsemnat de complicații

postoperatorii. Aceste avantaje se completează cu mobilizarea precoce a pacienților, efectul cosmetic mai bun și reintegrarea socio-profesională precoce [2, 4].

Scopul: studierea particularităților clinico-paraclinice, elaborarea criteriilor de diagnostic contemporan și stabilirea tacticii de tratament la bolnavii cu feocromocitom.

Obiective:

- aprecierea valorii diagnostice a testelor hormonale (adrenalinei, noradrenalinei și AVM) și metodelor imagistice;
- managementul preoperator al bolnavilor cu feocromocitom;
- studierea beneficiilor tratamentului chirurgical mini-invaziv.

Material și metode

Lucrarea a fost realizată în cadrul catedrei Chirurgie 2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (secția Chirurgie viscerală și endocrină, SCR nr. 1). Studiul a fost axat pe analiza materialelor de observație clinică, a examenelor paraclinice efectuate, a rezultatelor tratamentului chirurgical într-un lot de 20 de bolnavi cu diagnosticul de feocromocitom, tratați în clinică pe parcursul anilor 2007-2014.

Rezultate obținute

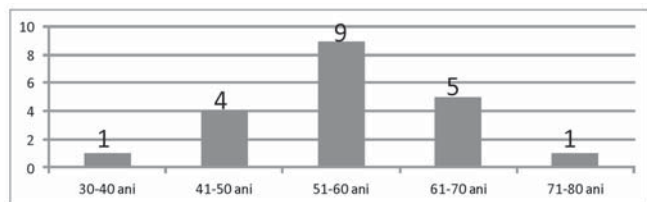


Fig. 1. Repartizarea conform vârstei a pacienților cu feocromocitom.

Vârsta pacienților incluși în studiu este cuprinsă între 33 și 71 de ani. Se observă predominarea acestora în decada a 5-a și a 6-a, vârsta medie constituind 57 de ani (fig. 1).

Conform repartizării pacienților după locul de trai, s-a înregistrat un raport esențial de 3:1 cu predominarea bolnavilor din localitățile rurale. În studiu au fost incluși 5 locuitori ai orașelor și 15 bolnavi din localitățile rurale (fig. 2).

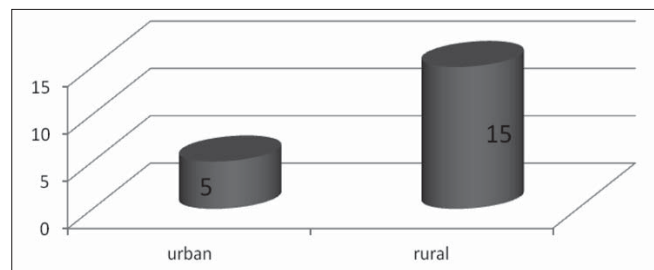


Fig. 2. Repartizarea pacienților în dependență de locul de trai.

În dependență de localizarea feocromocitomului, s-a constatat predominarea acestuia pe dreapta, ceea ce a constituit 15 cazuri, iar pe stânga – doar 5 cazuri (fig. 3).

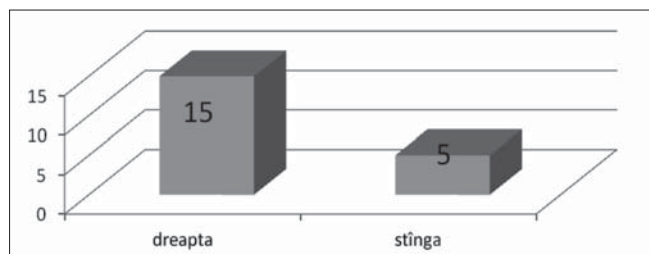


Fig. 3. Repartizarea lotului de pacienți în dependență de localizarea feocromocitomului.

Tabelul 1

Frecvența celor mai importante simptome în crizele hipertensive la bolnavii cu feocromocitom

Sindroame	Simptome	Frecvența simptomelor, n/%
Cardiovascular	Palpitații	7/35,0
	Cardialgii	15/75,0
	Epistaxis	1/5,0
Asteno-vegetativ	Cefalee	16/80,0
	Amețeli	5/25,0
	Lombalgii	5/25,0
	Parestezii	3/15,0
	Hipersudorație	13/65,0
	Paloarea tegumentelor	9/45,0
	Tremor	10/50,0
	Iritabilitate	2/10,0
Metabolic	Slăbiciune generală	14/70,0
	Sete, xerostomie	3/15,0
	Poliurie	4/20,0

Notă: n = numărul de bolnavi.

Cele mai frecvente simptome din cadrul sindromului cardiovascular sunt palpitațiile și cardialgiile, sindromului asteno – vegetativ: cefaleea, hipersudorația, tremorul, paloarea tegumentelor și sindromului metabolic: sete, xerostomie, poliurie. Toate aceste manifestări rezultă din activitatea sistemului adrenergic nespecific (tab. 1).

Durata evoluției HTA până la depistarea feocromocitomului la pacienții, incluși în studiu până la 1 an a constituit 2 cazuri, până la 3 ani – 5 cazuri, până la 5 ani – 4 cazuri, peste 5 ani – 7 cazuri, recidivă – 2 cazuri (tab. 2).

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor cu formațiune suprarenală în dependență de durata evoluției HTA

	Până la 1 an	Până la 3 ani	Până la 5 ani	5 ani ≥
Feocromocitom	2	5	4	7
Recidiva feocromocitomului	1	-	-	1

Din lotul de pacienți studiați cu feocromocitom s-au depistat următoarele patologii concomitente: HTA secundară de gradul II-III – 18 cazuri, angină pectorală de efort –

5 cazuri, obezitate – 4 cazuri, diabet zaharat tip II – 3 cazuri, chist renal – 3 cazuri, pielonefrită – 2 cazuri, sindromul ovarelor polichistice – 2 cazuri, hidronefroză – 1 caz (fig. 4).

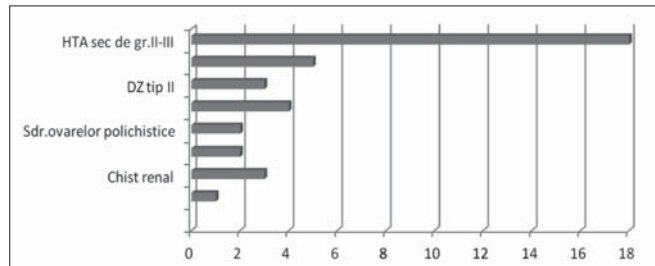


Fig. 4. Patologii concomitente la pacienții cu feocromocitom.

Toți pacienții incluși în studiu au fost supuși investigației nivelului catecolaminelor și a metabolizilor lor în urină. Rezultatele obținute au evidențiat sensibilitatea testului pentru norepinefrină, normetanefrine și AVM în urina de 24 de ore (tab. 3).

Tabelul 3

Valorile medii ale catecolaminelor și ale metabolizilor lor în urină

Testul, σ	Norma
Adrenalina în urină; 12,5 ± 5,0	< 20,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$
Noradrenalina în urină; 134,4 ± 24,6	15-80,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$
Metanefrinele în urină; 325,0 ± 53,5	< 375,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$
Normetanefrinele în urină; 875,7 ± 110,5	< 632,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$
AVM; 17,9 ± 5,4	1-11,0 mg/24h

Notă: σ – deviația standard.

La 14 pacienți cu feocromocitom, cu durata bolii mai mare de 5 ani, pe ECG s-au remarcat semne de hipertrofie a ventriculului stâng: R amplu în derivațiile V_5 și V_6 ; la 2 pacienți s-a depistat hipertrofie a atrului stâng cu următoarele criterii: P lărgit (peste 11 mm), P bifid (P mitral), $P_{I,II,AVL} \geq 3$ mm; tahicardie sinusală – la 1 pacient (tab. 4).

Tabelul 4

Modificări ECG în dependență de tipul de HTA în feocromocitom

Semne ECG	HTA paroxis-mală	HTA perma-nentă	HTA mixtă
Hipertrofie a VS	12	-	2
Hipertrofie a AS	2	-	-
Tahicardie sinusală	-	1	-

Utilizarea metodelor imagistice (USG, CT, RMN) pentru depistarea și confirmarea feocromocitomului au avut următoarele sarcini: localizarea topografică a procesului patologic, relația tumorii cu țesuturile și organele adiacente, caracterul benign sau malign al tumorii, prezența metastazelor.

La etapa diagnosticului imagistic s-a efectuat analiza comparativă a feocromocitomului cu aldosteronul (sin. Boala Conn, hiperaldosteronism primar). Ambele patologii sunt tumori suprarenale, la care cel mai important simptom

clinic este hipertensiunea arterială. În rezultatul examenului ultrasonografic s-a constatat faptul că parametrii, cum ar fi dimensiunea și ecogenitatea glandei, sunt esențiali pentru diferențierea între cele două nosologii (tab. 5).

Tabelul 5

Parametrii studiați la examenul ultrasonografic la pacienții cu tumori suprarenale

Parametri	Feocromocitom	Aldosteron
Dimensiuni (cm)	3,0-8,5	3,0-4,0
Contur	Clar	Clar
Structură	Neomogenă	Omogenă
Formă	Sferică	Sferică/ovală
Ecogenitate	Ecogenitate mixtă	Izoecogenă
Margini	Regulate	Regulate

Tomografia computerizată a permis aprecierea formei tumorii și glandei contralaterale, prezența tumorilor extra-adrenale sau metastazelor, dimensiunilor tumorilor, indicilor densimetrici ai țesutului adrenalian, prezența invaziei în țesuturile și organele învecinate. În urma analizei efectuate, s-a stabilit că structura și densitatea tumorii s-au dovedit a fi criterii majore pentru diferențiere. Formațiunile de volum au variat de la 1,5 cm până la 6 cm în diametru (tab. 6).

Tabelul 6

Parametrii studiați la examenul CT la pacienții cu tumori suprarenale

Parametri	Feocromocitom	Aldosteron
Dimensiuni (cm)	1,5-6,0	1,0-6,0
Contur	Clar	Clar
Structură	Neomogenă	Omogenă
Formă	Sferică	Sferică/ovală
Densitate	20,0 UH	10,8 UH
Glanda contralaterală	Normală/hiperplaziată	Normală/hiperplaziată

Dintre cei 20 de pacienți, 6 au fost operați prin adrenalectomie deschisă, iar prin adrenalectomie laparoscopică – 14 pacienți (fig. 5).

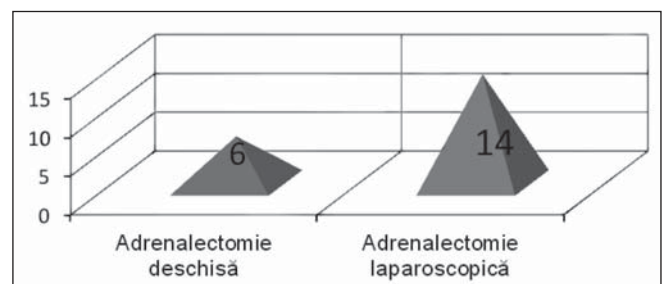


Fig. 5. Repartizarea lotului de pacienți conform tehnicii operatorii.

În urma intervenției chirurgicale, la 15 pacienți perioada postoperatorie a decurs fără complicații, la 2 pacienți a apărut febra, la 1 pacient s-a complicat cu tromboembolie a ramurilor mici ale arterelor pulmonare, la un pacient a suferit de plaga și la un pacient s-a constatat insuficiența cortico-

suprarenală primară acută după adrenalectomia bilaterală, în urma recidivei feocromocitomului. Perioada de aflare în spital a variat de la 10 la 31 de zile. Media a constituit 12,26 de zile. Perioada de internare în secția de reanimare a variat de la o zi până la 7 zile, media a constituit 2 zile.

Tabelul 7

Analiza comparativă între loturile de pacienți tratați tradițional și laparoscopic

Parametri	Nr. pacienților operați tradițional	Nr. pacienților operați laparoscopic
Raportul B: F	1:1,5	1:1
Vârsta medie (ani)	51,5 ± 10	55,0 ± 10
Valorile PA (mm Hg)	158,0 ± 35,5/88,5 ± 15,5 mm Hg	155,0 ± 35/87 ± 15 mm Hg
Valorile catecolaminelor	825,7 ± 110,5 μg/24h (Normetanefrine)	812,0 ± 105,8 μg/24h (Normetanefrine)
Dimensiunile tumorii	4,5 ± 2,5 cm	3 ± 1,5 cm
Durata operației	100 ± 10 minute	120 ± 7 minute
Pierderi de sânge	350 ± 75 ml	120 ± 50 ml
Complicații intraoperatorii (criză hipertensivă: la intubare, la mobilizarea tumorii, la cliparea arterei adrenale)	1 caz	1 caz
Complicații postoperatorii precoce	3 cazuri (2 cazuri de febră și 1 caz de tromboembolie a ramurilor mici ale arterelor pulmonare)	1 caz (insuficiență corticosuprarenală acută primară)
Durata analgeziei cu opioide	48 ore	12 ore
Supurația plăgii	1 caz	-
Durata spitalizării (zile)	7-12	4-6

Complicațiile postoperatorii precoce s-au depistat în 3 cazuri la pacienții operați pe cale laparotomică (2 cazuri de febră și 1 caz de tromboembolie a ramurilor mici ale arterelor pulmonare) și un caz de insuficiență corticosuprarenală acută primară la un pacient după adrenalectomie bilaterală laparoscopică, postrecidiva feocromocitomului. Pacienții operați endoscopic necesită o durată mai mică de analgezie cu opioide – 12 ore, comparativ cu metoda tradițională, care necesită o durată de 48 de ore de analgezie. În studiul nostru, s-a constatat un singur caz de supurație a plăgii postoperatorii în lotul clasic și nu s-au depistat asemenea complicații în lotul celor operați endoscopic. Durata spitalizării a variat la cele două loturi, fiind mai mare la pacienții supuși adrenalectomiei deschise (7-12 zile), comparativ cu metoda laparoscopică, care reduce spitalizarea până la 4-6 zile (tab. 7).

Analiza morfopatologică a feocromocitomului

Macroscopic se prezintă ca tumoră de dimensiuni variate (1,5-8,5 cm în diametru), în medie 5 ± 0,3 cm cu o suprafață netedă, structură lobulară. În secțiune se observă culoare galbenă sau brun – cafenie, cu focare hemoragice, dendritice, uneori cu structuri chistice. Masa variază de la 50 g până la 300 g, în medie 165 g.

S-au constatat 3 forme morfologice ale feocromocitomului:

- feocromocitom cu structură alveolară – 9 cazuri;
- feocromocitom cu structură trabeculară – 4 cazuri;
- feocromocitom cu structură discomplexă – 7 cazuri.

Celulele feocromocitomului cu structură alveolară au formă poligonală, ovală sau fuziformă cu unu sau mai multe nuclee de diferite dimensiuni. Citoplasma este eozinofilă, lucidă sau bazofilă intens colorată. Nucleele au formă rotundă, situate în centru sau la periferia celulei. Celule de formă ovală s-au întâlnit în majoritatea cazurilor și formează grupuri acinoase despărțite prin fibre de țesut conjunctiv și vase sinusoide.

Feocromocitoamele de tip trabecular conțin celule mari, poligonale, impregnate cu pigment de culoare brună și sunt aranjate sub formă de trabecule. Stroma e mai evidentă decât în forma alveolară și e reprezentată de straturi de țesut conjunctiv. Se întâlnesc sectoare de necroză, cavități chistice. Polimorfismul celular și nucleic este mai evident ca în celelalte două forme [5].

La bolnavii cu HTA persistentă și mixtă au predominat celule cu citoplasmă clară, iar în HTA paroxismală – celule cu citoplasmă întunecată.

Două cazuri au fost cu semne de malignizare. Capsula tumorii a fost infiltrată cu celule tumorale și polimorfism evident. Lumenul vascular, în unele sectoare, a fost cu semne certe de invazie tumorală. Vasele au formă sinusoidă, iar în unele sectoare – formă cavernoasă [3].

Concluzii

1. Algoritmul de diagnostic al feocromocitomului include consecutiv și obligatoriu testele hormonale: norepinefrinele urinare și metaboliții săi (metanefrine, normetanefrine,

AVM), care au fost pozitive în toate cazurile; diagnosticul imagistic topic pentru vizualizarea glandelor (USG, CT, RMN); determinarea stării funcționale a tuturor organelor și sistemelor de organe.

2. Pregătirea preoperatorie a pacienților cu feocromocitom este obligatorie și constă în compensarea dereglărilor hemodinamice (inițial cu α -adrenoblocante, ulterior cu β -adrenoblocante) și a patologiilor asociate.

3. Tratamentul miniinvaziv prezintă un șir de avantaje cum ar fi: reducerea numărului de complicații în perioada postoperatorie precoce, scăderea necesității unei analgezii (12 ore) și a duratei de spitalizare (4-6 zile), astfel asigurând recuperarea și reintegrarea socio-profesională precoce.

Recomandări practice

1. Toți bolnavii cu HTA malignă trebuie să fie îndreptați în secțiile de endocrinologie și cardiologie, unde vor fi supuși investigațiilor endocrine cu scopul de a exclude HTA de origine suprarenală.

2. În cazul valorilor înalte ale tensiunii arteriale și neeficacitatea tratamentului medicamentos, este necesară aprecierea excreției catecolaminelor și metaboliților urinari.

3. Depistarea precoce și tratamentul adecvat scade rata complicațiilor cerebrovasculare și cardiovasculare și asigură reconvalescența deplină a bolnavilor cu feocromocitom.

References

1. Daniel Grigore. Endocrinologie clinică. București, 2008;233-244.
2. Hotineanu V. Chirurgia miniinvazivă - metodă de elecție în tratamentul tumorilor glandelor suprarenale [Minimally invasive surgery - a method of choice in the treatment of adrenal tumors]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2012;1(33):243-245.
3. Hotineanu V, Bujac M. Atitudinea diagnostică - curativă în formațiunile de volum ale glandelor suprarenale [Diagnostic-curative attitude in volume formations of adrenal glands]. Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2009.
4. Townsend C, Beauchamp D. The biological basis of modern surgical practice. In: Sabiston Textbook of Surgery. The 19th edition, Elsevier, 2012.
5. Valeri A, Bergamini C. Surgery of adrenal gland. Milano: Springer, 2013;111-120.
6. Dedov II, Melnichenko GA. Feokhromotsitoma [Pheochromocytoma]. Moskva: Meditsina, 2005.
7. Korinteli M. Osobennosti kliniki, diagnostiki i lecheniya bolnykh s khromoffinomoy i giperkotitsizmom [Clinical features, diagnosis and treatment in patients of chromaffinoma and hypercorticism]. Dis. na soiskanie uchenoy stepeni kand. med. nauk [PhD Thesis]. Tbilisi, 2006.