

Pheochromocytoma in dogs and cats – clinical findings, diagnosis and treatment

Aniołek O.^{1,2}, Nowicka K.², Michajłow M.²,
Division of Internal Diseases, Department of Large
Animal Diseases, Faculty of Veterinary Medicine,
Warsaw University of Life Sciences – SGGW¹,
Veterinary Surgery "Przy Bażantarni" in Warsaw²

The aim of this paper was to present current approach to the clinical findings, diagnostic procedures and methods of treatment of pheochromocytoma (PCC) which is a rare endocrine tumor derived from chromaffin cells of the adrenal medulla. Functional tumors produce, store and secrete catecholamines causing arteriolar sclerosis and medial hyperplasia and clinical signs of hypertension: tachycardia, edema and cardiac hypertrophy. Pheochromocytoma occurs most often in dogs and cattle. It is very rare in cats and in other species of domestic animals. There is no sex or age predilection in the case of PCC in dogs. Diagnosis of PCC however, is a real challenge to the veterinarian because of the non-specific clinical findings changing periodically. This review is presenting some important measures leading to the accurate diagnosis and the treatment of choice of PCC in small animals.

Keywords: pheochromocytoma, catecholamines, clinical signs, diagnosis, treatment.

Guz chromochłonny (guz z komórek chromochłonnych, barwiak chromochłonny, *phaeochromocytoma*, *chromaffinoma*) jest nowotworem najczęściej wywodzącym się z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy (rzadziej są to guzy pozanadnerczowe zwojów nerwowych), zdolnym do produkcji, magazynowania i wydzielania katecholamin. Zdara się, że guz może produkować steroidy, ACTH bądź somatostatynę. Występuje u psów (0,13–0,01% przypadków; 1), rzadko u kotów i jeszcze rzadziej u innych gatunków zwierząt domowych (2, 3, 4). Nie stwierdzono predylekcji płciowej ani wiekowej, choć częściej występuje u psów

Guz chromochłonny u psów i kotów – objawy, rozpoznawanie i leczenie

Olga Aniołek^{1,2}, Karolina Nowicka², Monika Michajłow²

z Zakładu Chorób Wewnętrznych Katedry Chorób Dużych Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie¹ oraz Przychodni Weterynaryjnej „Przy Bażantarni” w Warszawie²

w starszym wieku (średnio 11 lat). Guz może rozwijać się w jednym lub obu nadnerczach, być tworem pojedynczym bądź mnogim, łagodnym lub złośliwym, aktywnym wydzielniczo bądź nie (2, 5). Zazwyczaj są to guzy wolno rosnące, o średnicy od 0,5 do 10 cm. Ze względu na liczne przypadki naciekania żyły głównej doogonowej i przerzuty (stwierdzone podczas sekcji) guz ten wstępnie powinien być uważany za złośliwy (6). Możliwe jest również naciekanie ściany i/lub zwężenie światła aorty, naczyń nerkowych, nadnerczowych i wątrobowych. Przerzuty nowotworowe obserwuje się w regionalnych węzłach chłonnych (12%), wątrobie, płucach, nerkach, kościach, śledzionie, trzustce, sercu i ośrodkowym układzie nerwowym. U połowy psów stwierdza się obecność innych nowotworów (m.in. guzów nadnerczy i innych nowotworów endokrynych).

Przyżyciowe rozpoznanie guza chromochłonnego stanowi wyzwanie dla lekarza weterynarii ze względu na występujące napadowo nieswoiste objawy kliniczne, będące wynikiem oddziaływania okresowo uwalnianych z guza katecholamin lub zaatakowania przez guz struktur otaczających.

Patofizjologia

Adrenalina i noradrenalina są wydzielane przez rdzeń nadnerczy. W badaniach przeprowadzonych u ludzi stwierdzono, że guz chromochłonny wydziela najczęściej samą

noradrenalinę lub noradrenalinę i adrenalinę (choć niektórzy badacze donoszą również o sekrecji dopaminy). Dotychczas nie przeprowadzono tak szczegółowych badań u zwierząt (6). Synteza katecholamin zarówno w normalnym, jak i zmienionym nowotworowo rdzeniu nadnerczy zostaje zainicjowana poprzez hydroksylację aminokwasu tyrozyny do dihydroksyfenyloalaniny (DOPA), katalizowaną przez hydroksylazę tyrozynową. DOPA ulega następnie dekarboksylacji do dopaminy, która jest transportowana i gromadzona w ziarnistościach cytoplazmatycznych komórek chromochłonnych. Dalszy szlak przemian obejmuje hydroksylację dopaminy do noradrenaliny, a ta ostatnia może być w niektórych przypadkach przekształcana w adrenalinę. Noradrenalina może hamować syntezę katecholamin poprzez wpływ na hydroksylazę tyrozynową (dodatnie sprzężenie zwrotne).

W przypadku guza chromochłonnego proces sprzężenia zwrotnego zostaje zaburzony na skutek zbyt szybkiego rozpadu noradrenaliny. Może również dochodzić do zwiększonej aktywności hydroksylazy tyrozynowej. W sekrecji katecholamin w zdrowych nadnerczach pośredniczą impulsy nerwowe. W przypadku kiedy mamy do czynienia z nieunerwionymi guzami chromochłonnymi, uwalnianie katecholamin może zostać zainicjowane poprzez zwiększony przepływ krwi przez guz, bezpośredni ucisk lub różnorodne substancje chemiczne i leki. Objawy kliniczne związane z obecnością guza chromochłonnego są rezultatem oddziaływania katecholamin poprzez swoiste dla nich receptory, znajdujące się w tkankach docelowych (tab. 1). Noradrenalina i adrenalina łączą się z dwoma rodzajami receptorów: α i β . Neuronalna inaktywacja lokalnie wydzielanych katecholamin odbywa się poprzez zakończone nerwowe. Poza układem nerwowym za inaktywację odpowiedzialne są nerki i wątroba. Katecholaminy są przekształcane przez MAO (monoaminooksydazę) i COMT (katecholotlenometylotransferazę) do nieaktywnych metabolitów, które są wydalane przez nerki. Poziom tych metabolitów może zostać zmierzony i wykorzystany do oceny ilości katecholamin produkowanych i wydzielanych przez

Tabela 1. Odpowiedź tkanek i narządów docelowych na działanie katecholamin

Narząd docelowy	Typy receptorów adrenergicznych	Efekt działania
Serce	β_1 β_2	zwiększenie siły skurczu, przyspieszenie częstości skurczu
Naczynia krwionośne	α_1 β_2	zwężenie lub rozszerzenie
Nerka	β_2	wzrost wydzielania reniny
Przewód pokarmowy	α_1 β_2	zmniejszenie motoryki, skurcz mięśni zwieraczy
Wyspy Langerhansa	α_1 β_2	hamowanie wydzielania insuliny i glukagonu, stymulacja wydzielania insuliny i glukagonu
Wątroba	α_1 β_2	zwiększenie glikogenolizy
Tkanka tłuszczowa	β_1	zwiększenie lipolizy
Oskrzela	β_2	rozszerzenie
Mięśnie szkieletowe	β_2	zwiększenie glikogenolizy

zdrowy rdzeń nadnerczy, jak i guz chromochłonny.

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne związane z guzem chromochłonnym są zwykle nieswoiste, o charakterze napadowym, przypominające wiele innych powszechnie występujących zaburzeń, takich jak: hiperadrenokortycyzm, cukrzyca, choroby nerek i wątroby lub inne nowotwory. Dlatego istnieje ryzyko pominięcia tego guza podczas diagnostyki różnicowej, zwłaszcza jeśli objawy kliniczne przemawiają za częściej występującymi i łatwiej rozpoznawalnymi zaburzeniami. Ostateczna diagnoza stawiana jest najczęściej *post mortem*.

Objawy kliniczne w przypadku obecności guza chromochłonnego wynikają z ucisku mas guza na okoliczne struktury (np. nerki), jego lokalnej inwazji (np. naciekanie żyły głównej doogonowej) oraz nadmiernego wydzielania katecholamin. Charakterystyczne dla pheochromocytomy są sporadyczne objawy kliniczne wynikające z okresowego wydzielania katecholamin, poprzedzielane okresami bez żadnych objawów. Uważa się, że symptomy związane z nadmierną sekrecją katecholamin występują dopiero w momencie rozwinięcia się nadciśnienia ogólnego (6). Nadciśnienie i jego objawy mogą mieć charakter stały bądź napadowy, mogą zostać wywołane przez stres, wysiłek fizyczny, zmianę postawy ciała i palpację okolicy guza. Objawy mogą występować przez kilka godzin, a czasem nawet przez kilka miesięcy czy lat.

Najczęściej obserwowane objawy kliniczne są następujące:

- ogólne osłabienie,
- okresowa utrata przytomności,
- utrata łaknienia,
- przyspieszenie oddychania,
- niepokój, nerwowość,
- depresja i ospałość
- wielomocz i zwiększone pragnienie.

Do rzadziej występujących objawów należą:

- biegunka,
- zmniejszenie masy ciała,
- obrzęki kończyn miednicznych,
- powiększenie jamy brzusznej,
- krwawienia z nosa,
- nagła ślepota,
- dyszenie,
- ataki drgawek.

Do lekarza weterynarii najczęściej trafiają psy w starszym wieku (średnio 11 lat). Objawy stwierdzone podczas badania klinicznego są zróżnicowane, ponieważ wydzielanie katecholamin jest okresowe, zależne od aktywności sekrecyjnej guza w momencie badania, jego rozmiarów i objawów innych współistniejących

chorób i zaburzeń. Wiele zwierząt podczas badania zachowuje się normalnie, podczas gdy u niektórych może rozwinąć się wstrząs, kończący się śmiercią podczas wizyty lub kilka godzin po niej. Do najczęściej obserwowanych zaburzeń będących następstwem oddziaływania katecholamin należą:

- tachykardia,
- arytmie (np. przedwczesne skurcze komorowe, blok przedsionkowo-komorowy, częstoskurcz przedsionkowy),
- dyszenie,
- osłabienie,
- niepokój.

Podczas osłuchiwania serca mogą być słyszalne szmery skurczowe. U niektórych pacjentów można zaobserwować zaczerwienienie błon śluzowych i podwyższoną temperaturę ciała. Inne objawy kliniczne wynikają z nadciśnienia. Osłuchowo możemy stwierdzić zaostrozony szmer oskrzelowy i pęcherzykowy jako następstwo choroby zatorowo-zakrzepowej oraz obrzęk jako wynik nadciśnienia płucnego (7). Rozszerzenie źrenic, wylewy w siatkówce i jej odklejenie, prowadzące do ślepoty, mogą rozwinąć się u psów z ciężkim nadciśnieniem. Podwyższenie ciśnienia krwi przez nagły wyrzut katecholamin może doprowadzić do ostrej niewydolności serca, obrzęku płuc, zawału mięśnia sercowego, migotania komór bądź wylewu krwi do mózgu (6). Wśród innych objawów klinicznych można zaobserwować uporczywe krwawienia z nosa czy z ran chirurgicznych. Wśród zaburzeń neurologicznych spowodowanych nadciśnieniem rozróżnia się: drgawki, skrócenie szyi, oczopląs i zez. Dodatkowo możliwe jest wystąpienie postępującego niedowładu kończyn miednicznych na skutek ucisku rdzenia kręgowego (6). Jednym z częściej spotykanych zaburzeń, wynikających z istnienia guza, jest częściowa bądź całkowita niedrożność żyły głównej doogonowej. Stwierdzana jest ona w 15–38% przypadków. Jej konsekwencją jest zastój krwi doogonowo od niedrożności, prowadzący do wodobrzusza i obrzęków obwodowych części kończyn miednicznych. Czasami guz chromochłonny może pękać samistnie i powodować krwotok zaotrzewnowy lub wybroczyny wokół pępka. Jednocześnie występujący hiperadrenokortycyzm stwierdza się w 12% przypadków (6). W przypadku obecności guza chromochłonnego może pojawić się również wtórna cukrzyca, maskująca objawy choroby podstawowej. Wynika ona ze zwiększonej glikogenolizy i zahamowania wydzielania insuliny. Zaburzenia w gospodarce węglowodanowej mogą obejmować nieprawidłową tolerancję glukozy, nieprawidłowy poziom glukozy na czczo, aż po pełnoobjawową cukrzycę.

Rozpoznawanie

Diagnostyka laboratoryjna

Wyniki podstawowych badań hematologicznych i biochemicznych krwi są mało specyficzne. W badaniu morfologicznym krwi możemy zaobserwować nieznacznie niedokrwistość nieregeneratywną, jako skutek toczącego się przewlekłego procesu chorobowego oraz przewlekłego, niewielkiego krwawienia. Najczęstszą zmianą w leukogramie jest leukocytoza wynikająca z neutrofilii. W badaniu biochemicznym można zaobserwować nieznaczne podwyższenie enzymów wątrobowych: ALT, AST, ALP, GGTP (bez wyraźnej zależności między zwiększeniem aktywności tych enzymów a istnieniem przerzutów nowotworowych w wątrobie). Przy podejrzeniu guza chromochłonnego zasadne jest oznaczenie stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego, ponieważ stosunkowo często dochodzi do hipokalcemii, spowodowanej nadmierną sekwestracją tego jonu. Stosunkowo często obserwowane jest podwyższenie stężenia cholesterolu oraz hipalbuminemia. Skutkiem glomerulopatii wywołanej wysokim ciśnieniem krwi, podwyższeniu ulegają parametry oceniające funkcjonowanie nerek: azot mocznikowy (BUN), kreatynina i fosforany. Glomerulopatia może być również przyczyną białkomoczu.

W rozpoznawaniu guza chromochłonnego u ludzi podstawą diagnostyki laboratoryjnej jest określenie stężenia katecholamin: epinefryny (adrenaliny), norepinefryny (noradrenaliny), dopominy oraz ich nieaktywnych metabolitów: pochodnej adrenaliny – metanefryny, noradrenaliny – normetanefryny, kwasu wanilinomigdałowego (VMA) oraz pochodnej dopaminy – kwasu homowanilinowego (HVA) w surowicy, osoczu oraz moczu. Wzrost stężenia amin katecholowych i ich metabolitów we krwi ma charakter okresowy, dlatego też większe znaczenie ma oznaczenie tych związków w zbiórce 24-godzinnej moczu. Trudność w przeprowadzeniu dobowej zbiórki moczu u zwierząt, stres związany z pobieraniem próbek do badań i koszty testów, powodują, że oznaczanie katecholamin i ich metabolitów w moczu są badaniami mało praktycznymi (4). U ludzi za najlepszy parametr do diagnostyki uważana jest metanefryna i normetanefryna (8, 9, 10). Obecność guza chromochłonnego uważa się za prawdopodobną przy wartościach dla metanefryny >500 pmol/l lub normetanefryny >1400 pmol/l. Związki te oznacza się przy użyciu chromatografii cieczowej HPLC (rozdziela ciecza pod wysokim ciśnieniem), która jest złotym standardem diagnostycznym, a także z zastosowaniem spektrometrii masowej

(LC-MS/MS), metody radioimmunologicznej (RIA) lub immunoenzymatycznej (EIA) (11, 12). Oznaczanie tych związków wymaga odpowiedniego przygotowania pacjenta, sposobu pobierania, przechowywania i transportowania materiału biologicznego. Dieta, wysiłek fizyczny, stres, niektóre leki, mogą w istotny sposób wpływać na poziom katecholamin, dlatego konieczne jest przestrzeganie pewnych zasad, by próbka odzwierciedlała rzeczywisty metabolizm pacjenta, a nie wpływ czynników interferujących.

Stwierdzono, iż metanefryny wydzielane przez guz chromochłonny są mniej podatne na wahania krótkoterminowe, w tym napadowe wydalanie katecholamin oraz działanie krótkoterminowych czynników stresogennych, takich np. jak pobieranie próbek (13). W diagnostyce weterynaryjnej oznaczenia te nie są rutynowo wykonywane z powodu trudności technicznych, kosztów, ograniczonej dostępności do odpowiednich metod badawczych oraz brakiem opracowanych norm referencyjnych dla psów i kotów. W ostatnich latach wykonywano prace doświadczalne na temat oznaczania tych związków w osoczu u psów i kotów (14). Wykazano, że oprócz HPLC, RIA może być metodą stosowaną do oznaczania katecholamin i metanefryny psów, po wcześniejszej walidacji metody (14). Do niedawna w literaturze fachowej brak było informacji na temat oznaczania tych związków w osoczu u kotów.

W jednym z doświadczeń przebadano grupę 13 kotów i oznaczono w ich osoczu metanefrynę i normetanefrynę przy użyciu chromatografii cieczowej (HPLC); metody te zostały wcześniej

opisane (15). Zakresy metanefryny u zdrowych kotów wynosiły 250–3300 pmol/l, ze średnią 1103 pmol/l, w grupie sześciu kotów z chorobami niezwiązanymi z nadnerczami 710–4110 pmol/l i średnią 1548 pmol/l. W badaniu tym nie wykazano istotnych statystycznie różnic między tymi grupami ($p=0,58$). Dla normetanefryny wartości te wynosiły w grupie zdrowych kotów 1160–6280 pmol/l i średnią 3511 pmol/l i w grupie sześciu kotów chorobami niezwiązanymi z nadnerczami 3250–11860 pmol/l i średnią 7662 pmol/l, różnice w wartościach w obu grupach były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Wartości dla kota z potwierdzonym histopatologicznie guzem wynosiły dla metanefryny 1600 pmol/l i normetanefryny 15430 pmol/l. Wyniki badań wskazują na zasadne oznaczanie stężenia normetanefryny w osoczu kotów (13). Poziom normetanefryny w osoczu zdrowych kotów były znacznie niższe niż chorych. Ponadto poziomy normetanefryny w osoczu u kotów z podejrzeniem guza chromochłonnego był wyższy niż u któregośkolwiek z kotów z grupy zdrowej i kotów z chorobami pozanadnerczowymi. Wyniki tych doświadczeń dają możliwość ustalenia pierwszych zakresów wartości referencyjnych metanefryny i normetanefryny w osoczu kotów, ale z całą pewnością wymagają jeszcze dalszych badań w celu określenia dokładności i precyzji tych oznaczeń. Reasumując, aminy katecholowe i ich metabolity z całą pewnością można oznaczać w osoczu psów i kotów nie tylko przy użyciu chromatografii cieczowej, ale również bardziej dostępnej metody radioimmunologicznej, po wcześniejszej walidacji metody, co zostało potwierdzone w pracach badawczych (14).

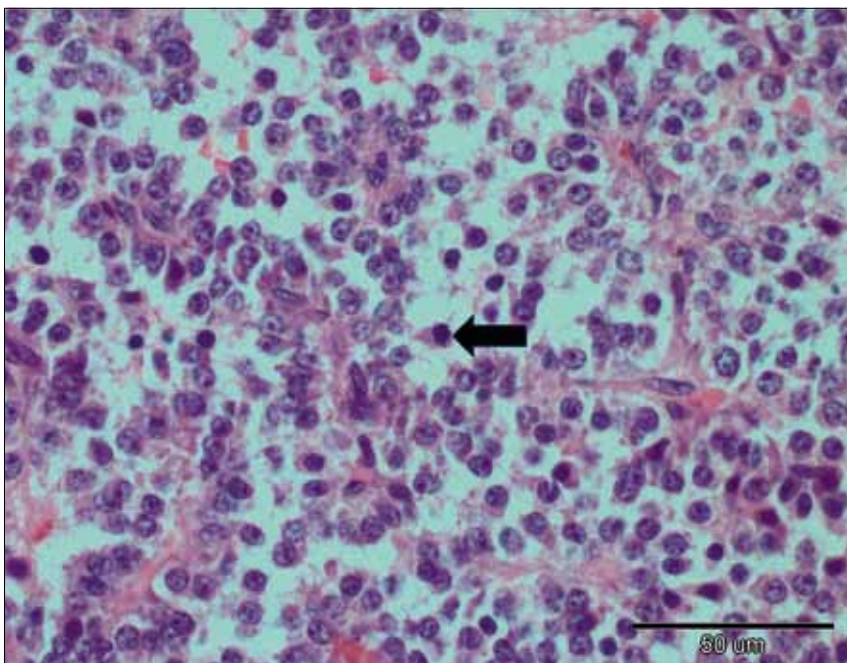
Diagnostyka obrazowa

Najlepszym badaniem przesiewowym przy podejrzeniu guza jest ultrasonografia jamy brzusznej. W badaniu tym możemy stwierdzić powiększenie jednego i lub obu nadnerczy. Zmiany pojawiające się w nadnerczach pojawiają się najczęściej jednostronnie i mają mieszaną echogenność (16). W literaturze opisano wymiary prawidłowych nadnerczy psów i kotów (17,18). Należy mieć na uwadze fakt, iż prawidłowa wielkość gruczołów nadnerczowych nie wyklucza istnienia guza chromochłonnego oraz innych guzów kory nadnerczy, mogących występować łącznie z barwiakiem. Za pomocą ultrasonografii dodatkowo możemy ocenić z wysoką czułością stopień naciekania żyły doogonowej tylnej i innych sąsiadujących tkanek oraz obecność przerzutów nowotworowych (19). Zanim zaczęto wykorzystywać badanie ultrasonograficzne, stosowano badanie kontrastowe żyły doogonowej w celu wykrycia zatorów. Pomocne w postawieniu rozpoznania może być wykonanie zdjęcia radiologicznego jamy brzusznej i klatki piersiowej. Badaniem radiologicznym możemy potwierdzić obecność guza, czasem z widocznymi miejscami mineralizacji, najczęściej w przedniej części jamy brzusznej; dotyczy to może nawet 56% przypadków. Do mineralizacji prawidłowego lub przerośniętego nadnercza dochodzi u psów bardzo rzadko (20, 21). Częstotliwość mineralizacji w przypadku guzów nadnerczy u kotów nie jest poznana, natomiast wiadomo, że do 30% prawidłowych nadnerczy u kotów może być zwapniałych (22).

W klatce piersiowej nierzadkimi zmianami opisywanymi są: powiększenie lewej lub prawej komory serca, zastój krwi w naczyniach płucnych, czasem obrzęk płuc i przerzuty nowotworowe. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny to kolejne techniki, które z dużą czułością potwierdzą nam obecność guza i naciekanie tkanek okolicznych czy też obecność przerzutów nowotworowych (20, 23). Największą czułością i swoistością cechują się jednak techniki scyntygraficzne, polegające na ocenie budowy i czynności różnych narządów i układów za pomocą związków radioaktywnych. Niewielką ilość tych związków podaje się najczęściej dożylnie, np. metajodobenzylguanidyny – MIBG (24), a następnie za pomocą gammakamery rejestruje się obraz badanego narządu, co pozwala na wykrycie przerzutów.

Badanie ciśnienia tętniczego krwi i elektrokardiografia

Badanie ciśnienia krwi powinno być wykonane metodą Holtera. Należy pamiętać, iż wzrost ciśnienia skurczowego >160 mm Hg i ciśnienia rozkurczowego >100 mm Hg



Ryc. 1. Guz chromochłonny. Strzałka wskazuje figurę mitotyczną. Pow. 400×, barwienie H-E

może występować okresowo, a stwierdzenie prawidłowego ciśnienia tętniczego nie wyklucza guza chromochłonnego (7). Najczęstszą zmianą opisywaną w zapisie elektrokardiograficznym jest częstoskurcz zatokowy, rzadziej przedwczesne pobudzenia komorowe. Badania farmakologiczne, takie jak pomiar ciśnienia krwi po podaniu fentoalminy, często wykorzystywane u ludzi, u zwierząt są niewiarygodną i potencjalnie niebezpieczną metodą diagnozowania.

Zmiany anatomopatologiczne

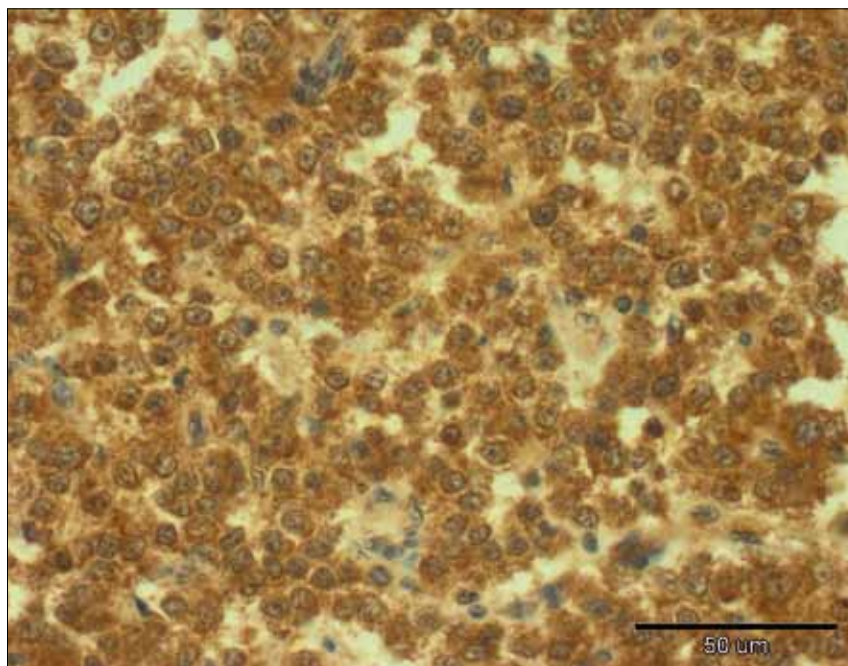
Ostateczne rozpoznanie stawia się na podstawie badania usuniętego guza lub wykonanej śródoperacyjnie biopsji. Makroskopowo guzy te są wieloogniskowe i mają barwę od ciemnoczerwonej do brązowej. Kora nadnerczy na skutek ucisku ulega ścienieniu. Umieszczenie świeżego, nieutrwalonego skrawka guza w roztworze dwuchromianu potasu powoduje zmianę jego zabarwienia na ciemnobrązowe, na skutek utlenienia katecholamin (stąd nazywa guz chromochłonny; 2). Obraz mikroskopowy jest różnorodny. Guz zazwyczaj składa się z wielobocznych komórek tworzących małe gniazda lub pęcherzyki otoczone podścieliskiem bogatym w naczynia (ryc. 1). W cytoplazmie komórek stwierdza się obecność dużej ilości ziarnistości zawierających katecholaminy. Komórki charakteryzują się dużym pleomorfizmem, zwłaszcza w zmianach o budowie pęcherzykowatej (25). Potwierdzenie rozpoznania guzów chromochłonnych możliwe jest dzięki badaniu immunohistochemicznemu za pomocą chromograniny A (ryc. 2) lub synaptofizyny.

Leczenie

Leczeniem z wyboru jest leczenie farmakologiczne, a następnie chirurgiczne usunięcie guza. Leczenie farmakologiczne najczęściej służy stabilizacji stanu pacjenta przed zabiegiem lub stosuje się je u zwierząt, u których zabieg nie może być wykonany (wówczas leczenie ma charakter paliatywny i może być prowadzone w domu). Chemioterapia i radioterapia nie są metodami leczenia guza chromochłonnego, podobnie jak mitotan, który nie jest skuteczny w tym przypadku.

Opieka przedoperacyjna

Przed zabiegiem usunięcia guza wskazana jest blokada α -adrenergiczna, ponieważ u pacjentów z guzem chromochłonnym podczas indukcji znieczulenia ogólnego i usuwania guza, rozwija się znaczny stopień niemierności pracy serca oraz nadciśnienie (ciśnienie skurczowe >300 mmHg), stanowiące bezpośrednio



Ryc. 2. Guz chromochłonny. Obecność chromograniny A w komórkach nowotworowych (brązowe zabarwienie cytoplazmy, tzw. ziarnisty wzór barwienia). Pow. 400 \times , barwienie metodą immunohistochemiczną

zagrożenie życia. Stosuje się fenoksybenzaminę (niekompetencyjny antagonist receptorów α -adrenergicznych). Podawanie rozpoczyna się na 2–3 tyg. przed zabiegiem, początkowa dawka wynosi 0,25 mg/kg m.c., *p.o.*, co 12 godz. Leczenie uznaje się za skuteczne, kiedy zmniejsza się nasilenie objawów klinicznych i ciśnienie tętnicze pozostaje stabilne. Jeżeli po 2 tyg. leczenia nie nastąpi poprawa, dawkę można zwiększać tak, aby kontrolować ciśnienie krwi i objawy kliniczne. Maksymalna dawka u psów wynosi 1,5 mg/kg m.c., co 12 godz. i 0,5 mg/kg m.c., co 12 godz. u kotów. W przypadku występowania tachykardii i arytmii podaje się dodatkowo propranolol (0,5 mg/kg m.c. 3 \times dziennie, *p.o.*, ale dopiero po rozpoczęciu blokady α -receptorów).

Znieczulenie

Indukcję znieczulenia przeprowadza się przy użyciu środków narkotycznych lub propofolu (ostrożnie, ponieważ niekiedy prowadzi do uwolnienia histaminy, która prowadzi do uwolnienia katecholamin z guza). Leki, które mogą być stosowane podczas znieczulenia to: diazepam, midazolam, oksymorfon i acepromazyna (małe dawki) lub połączenie tych substancji. Do podtrzymania znieczulenia stosuje się izofluran, ponieważ w mniejszym stopniu uwrażliwia mięsień sercowy na działanie katecholamin niż halotan. Nie należy używać środków, które mogą bezpośrednio lub pośrednio powodować uwolnienie katecholamin lub uwrażliwić tkanki na ich działanie. Przeciwwskazane leki to metoklopramid (może prowadzić do wyrzutu

katecholamin i spowodować przełom nadciśnieniowy) oraz środki do znieczulenia ogólnego – morfina, meperydyna, ksylazy-na i ketamina. Atropina i glikopiryolat nie są polecane ze względu na możliwość doprowadzenia do zagrażającego życiu częstoskurczu.

Zabieg chirurgiczny

Zabieg powinien być przeprowadzony przez doświadczonego chirurga. Powinien on być przygotowany do usunięcia nadnercza, usunięcia nerki i wycięcia skrzepliny, nawet jeżeli podczas poprzedzającej laparotomii diagnostycznej nie stwierdzono nacieków otaczających tkanek. Podczas manipulacji przy guzie ciśnienie tętnicze krwi zazwyczaj drastycznie się zwiększa i drastycznie zmniejsza po jego usunięciu. Należy uważnie kontrolować zapis elektrokardiograficzny, centralne ciśnienie żyłne oraz ciśnienie krwi. Przed zabiegiem powinno się przygotować w odpowiednich dawkach leki stosowane w nagłych wypadkach (fentolamina, nitroprusydek sodu, propranolol, esmolol, lignokaina). Bardzo częste powikłania to nadciśnienie, znacznego stopnia częstoskurcz (>250 uderzeń/min), inne zaburzenia rytmu serca oraz hipowolemia/niedociśnienie (mogą rozwijać się po usunięciu guza lub na skutek niekontrolowanego krwotoku). Inne powikłania to m.in. zapalenie otrzewnej czy posocznica.

Okres pooperacyjny

W 24–72 godz. po zabiegu należy uważnie kontrolować ciśnienie krwi i centralne ciśnienie żyłne. Niedociśnienie najlepiej

kontroluje się poprzez zwiększenie płynów krążących za pomocą dożylnego podawania płynów. Kontrolę ciśnienia krwi i badanie elektrokardiograficzne wykonuje się przynajmniej raz w miesiącu, w przypadku pacjentów leczonych długoterminowo, z powodu nadciśnienia i zaburzeń rytmu serca.

Leczenie farmakologiczne

Nadciśnienie leczy się fentolaminą (0,02–0,1 mg/kg m.c., *i.v.*, do uzyskania efektu) lub nitroprusydkiem sodu (0,5–15 mg/kg m.c./min w ciągłym wlewie dożylnym), który bezpośrednio rozkurcza naczynia krwionośne, działa szybko i krótko. Zaburzenia rytmu serca i znacznego stopnia częstoskurcz zazwyczaj dobrze reagują na β -blokery, takie jak propranolol (0,03–0,1 mg/kg m.c., *i.v.*, do uzyskania efektu) lub esmolol (0,5 mg/kg m.c. w powolnym bolusie, a następnie 0,05–0,2 mg/kg m.c./min w ciągłym wlewie dożylnym).

Rokowanie

Rokowanie jest ostrożne, a wpływają na nie m.in. współistniejące choroby, rozmiar guza, obecność przerzutów, wystąpienie powikłań okołoperacyjnych. Średni czas przeżycia po zabiegu operacyjnym jest stosunkowo długi i wynosi 3 lata. Niestety w okresie okołoperacyjnym stwierdza się śmiertelność wynoszącą nawet 50%. Psy leczone farmakologicznie przeżywają ponad 1 rok, jeżeli guz jest względnie mały (<3 cm), nie ma nacieczenia naczyń

krwionośnych, a leczenie farmakologiczne skutecznie ograniczy skutki okresowe wydzielania katecholamin.

Piśmiennictwo

- Carvalho C.F. Vianna R.S.: Feocromocytoma em cão – Nota Prévía. *Brazil. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 2004, **41**, 113-121.
- Barthez P.Y., Marks S.L., Woo J., Feldman E.C., Matteucci M.: Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J. Vet. Intern. Med.* 1997, **11**, 272-278.
- Gilson S.D., Withrow S.J., Wheeler S.L., Twedt D.C.: Pheochromocytoma in 50 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1994, **8**, 228-232.
- Maher E.R., McNeil E.A.: Pheochromocytoma in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1997, **27**, 359-380.
- Patnaik A.K., Erlandson R.A., Lieberman P.H., Welches C.D., Marretta S.M.: Extra-adrenal pheochromocytoma (paraganglioma) in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1990, **197**, 104-106.
- Locke-Bohannon L.G., Mauldin G.E.: Canine pheochromocytoma: diagnosis and management. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 2001, **23**, 807-814.
- Rosenstein D.S.: Diagnostic imaging in canine pheochromocytoma. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2000, **41**, 499-505.
- Hickman P.E., Leong M., Chang J., Wilson S.R., McWhinney B.: Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of pheochromocytoma. *Pathology* 2009, **41**, 173-177.
- Lenders J.W., Pacak K.: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?. *J. Am. Med. Assoc.* 2002, **287**, 1427-1434.
- Unger N., Pitt C.: Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur. J. Endocrinol.* 2006, **154**, 409-417.
- Wassell J., Reed P., Kane J., Weinkove C.: Freedom from drug interference in new immunoassays for urinary catecholamines and metanephrines. *Clin. Chem.* 1999, **45**, 2216-2223.
- Lenz T., Zorner J., Kirchmaier C., Pillitter D., Badenhop K., Bartel C., Geiger H., Hasselbacher K., Tuschy U., Westermann J., Salewski L.: Multicenter study on the diagnostic value of a new RIA for the detection of free plasma metanephrines in the work-up for pheochromocytoma. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2006, **1073**, 358-373.
- Wimpole J.A., Adagra C.F., Billson M.F., Pillai D.N., Foster D.J.: Plasma free metanephrines in healthy cats, cats

- with non-adrenal disease and a cat with suspected pheochromocytoma. *J. Feline Med. Surg.* 2010, **12**, 435-440.
- Francis R.C., Pickerodt P.A., Salewski L., Boemke W., Hohne C.: Detection of catecholamines and metanephrines by radio-immunoassay in canine plasma. *Vet. J.* 2010, **183**, 228-231.
 - Urinary Metanephrines by HPLC. Bio Rad Laboratories [Instruction Manual], Richmond, California 1995, 956, 101-104.
 - Poffenbarger E.M.: Gray-scale ultrasonography in the diagnosis of ardenal neoplasia in dogs Six cases (1981-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988, **192**, 228-232.
 - Barthez P.Y.: Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995, **207**, 1180-1183.
 - Grooters A.M.: Ultrasonographic parameters of normal canine adrenal glands: Comparison to necropsy findings. *Vet. Radiol. Ultrasound* 1995, **36**, 126-130.
 - Feldman E.C., Nelson R.W.: Hyperadrenocorticism. W: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 2nd ed., WB Saunders, Philadelphia, Pa. 1996, s. 187-265.
 - Widmeyer R.W., Guptill L.: Imaging techniques for facilitating diagnosis of typer-adrenocorticism in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995, **206**, 1857-1864.
 - Penninck D.G.: Radiographic features of canine hyperadrenocorticism caused by autonomously functioning adrenocortical tumors: 23 cases (1978-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988, **192**, 1604-1608.
 - Myers N.C., Bruyette D.S.: Feline adrenocortical diseases: Part I – Hyperadrenocorticism. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)* 1994, **9**, 137-143.
 - Voorhout G.: Assessment of survey radiography and comparison with x-ray computed tomography for detection of hyperfunctioning adrenocortical tumors in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1990, **196**, 1799-1803.
 - Berry C.R.: Imaging of pheochromocytoma in 2 dogs using p-[18F] fluorobenzyl guanidine. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2002, **43**, 183-186.
 - Szosland K., Kopff B., Lewiński.: Pheochromocytoma-guz chromochlonny. *Pol. J. Endocrinol.* 2006, **1**, 54-62.

Dziękujemy dr Izabelli Dolce i dr Barbarze Osirńskiej za udostępnienie rycin.

Leżark wet. Olga Aniołek, Katedra Chorób Dużych Zwierząt z Kliniki, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 100, 02-797 Warszawa