

# Háþrýstingur með kalíumbresti: óvenjuleg sýnd litfíklaæxlis. Sjúkratilfelli

## Sjúkratilfelli

Gísli Björn Bergmann<sup>1</sup>

Margrét Oddsdóttir<sup>2</sup>

Rafn Benediktsson<sup>1,3</sup>

Bergmann GB Oddsdóttir M Benediktsson R

**Hypertension with hypokalemia: unusual presentation of pheochromocytoma – case report**

Læknablaðið 2002; 88: 733-6

**Key words:** pheochromocytoma, hypertension, hypokalemia, adrenaline, noradrenaline.

Þrjátíu og sjö ára gömul kona leitaði endurtekið til heimilislæknis á rúmu hálfu ári. Færslur í sjúkraskrá hennar frá þeim tíma einkennast af kvörtunum um höfuðverki, svima og brjóstverki. Þessi einkenni voru í fyrstu talin upprunnin í stoðkerfi og fékk hún meðal annars ávísað bólgueyðandi lyfjum (NSAID). Greiningin obs. pericarditis er nefnd. Blóðþrýstingur reyndist hækkaður á bilinu 140-200/70-110 mmHg þrátt fyrir að lyfjameðferð væri hafin með amlodipine 5 mg daglega (fimm árum áður hafði blóðþrýstingur í þungun mælst 125/75 mmHg). Endurteknar mælingar án lyfja staðfestu kalíumbrest í sermi (s-K<sup>+</sup> 3,2 & 3,3 & 3,4 mmól/l) sem brugðist var við með ávísun á kalíum klóríð 750 mg tvisvar á dag. Hjartarafrit og lungnamynd voru eðlileg. Aldósterón var mælt í sermi í tvígang og talið eðlilegt (646 og 650 pmol/l). Þessu næst voru katekólamin í þvagi mæld (tafla I) og í fyrra skiptið án lyfja var um að ræða noradrenalin hækkingu sem nam 2,4 sinnum efri vikmörkum en í seinna skiptið (nýhafin meðferð með amlodipine) nam noradrenalin hækkingunin 5,3 földum efri vikmörkum. Heilsufarssaga var annars ómarkverð og konan neytti hvorki áfengis né reykti. Ættarsaga var jákvæð með tilliti til hjartasjúkdóma og háþrýstings.

söfnun staðfesti hækkingu á noradrenalin (nú 5,7 sinnum efri vikmörk) en adrenalin var eðlilegt (tafla I). Tölvusneiðmynd leiddi í ljós 3,4 sm fyrirferð í hægri nýrnahettu.

Ákvörðun var tekin um að fjarlægja æxlið. Til undirbúnings heima í héraði var konan fyrst meðhöndluð með doxazosin forðatöflum í hækkingu skömmum en síðan bætt við atenolol. Samkvæmt skýrslum heilsugæslulæknis var blóðþrýstingur 105-110/70 mmHg á doxazosin 10mgx1 og atenolol 25mgx2. Hægri nýrnahettan var síðan fjarlægð með aðstoð kviðsjár og reyndist fyrirferðin vera við neðri pól hægri nýrnahettunnar. Vel gekk að fjarlægja nýrnahettuna og engir fylgikvillar komu upp í eða eftir aðgerð þó blóðþrýstingur hafi verið í lægra lagi. Meinafræðirannsókn staðfesti að æxlið var utan hinnar eiginlegu nýrnahettu, hafði hýði og var vel æðanært. Smásjárskoðun sýndi útlit og vefjagerð einkennandi fyrir litfíklaæxli (myndir 2 og 3). Nýrnahettan sjálf reyndist án sjúklegra breytinga. Eftir aðgerð hefur hún haft eðlilegan blóðþrýsting án lyfjameðferðar, einkenni eru horfin og katekólamin í þvagi hafa mælst innan vikmarka (noradrenalin 227 nmol/l og adrenalin 32 nmól/l).

**Tafla I.** Katekólamin í þvagi.

Þvagmælingar (24 klukkustundir)	Heima í héraði		Á sjúkrahúsi	Vikmörk
	Mæling 1	Mæling 2	Mæling 3	
Þvagmagn (ml)	1250	1500	2520	–
Noradrenalin (nmol)	965	2126	2293	100-400
Adrenalin (nmol)	25	131	28	5-80
Dóþamín (nmol)	1463	1242	1902	760-2400

Þessu næst var konan lögð inn á sjúkrahús til frekari rannsóknar. Við innlögn hafði hún verið lyfjalaus í fjórar vikur og greindi hún frá að minnsta kosti ársögu um tíða höfuðverki og mæði á stundum. Við kerfakönnun gekkst hún við svimaköstum, brjóstverkjum og doða í höndum auk sjóntruflana sem erfitt var að henda reiður á. Hún greindi einnig frá nýlegu mjög slæmu hjartsláttarkasti („þungur og ákafur“). Konan neitaði lakkrísneytslu. Líkamsskoðun var ómarkverð ef frá er talinn háþrýstingur; 24 klst blóðþrýstingsmæling var framkvæmd og sýndi hún dæmigerða dægursveiflu (mynd 1). Styrkur salta í sermi reyndist nú eðlilegur og blóðþrýstingur staðfestu afleitt (secondary) aldósterónheilkenni. Þannig var plasmarenín eftir rúmlegu yfir nótt 47 mEin/l (vikmörk 8,8-36) og plasma aldósterón 1050 pmól/l (vikmörk 38-490). Sólarhringsútskilnaður á natríum í þvagi var 77 mmól/l og kalíumútskilnaður var 47 mmól/l. Þvag-

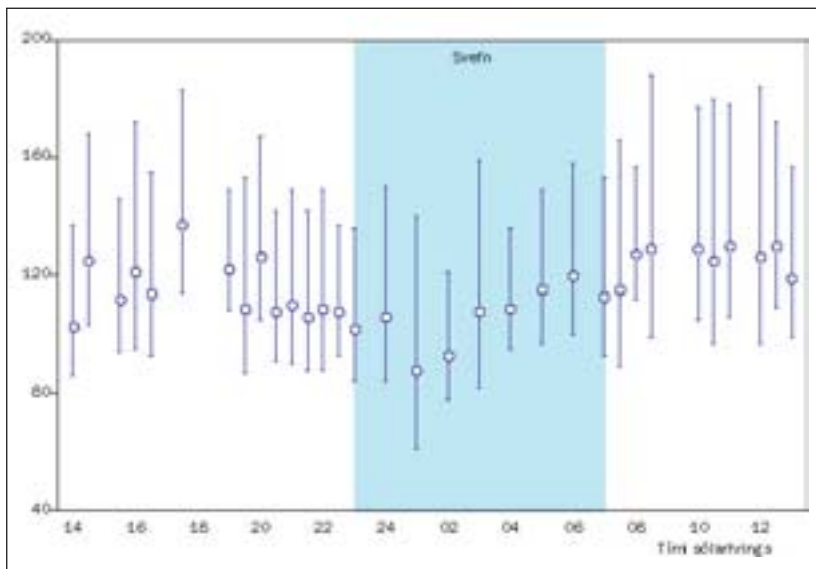
## Umræða

### Háþrýstingur með kalíumbresti

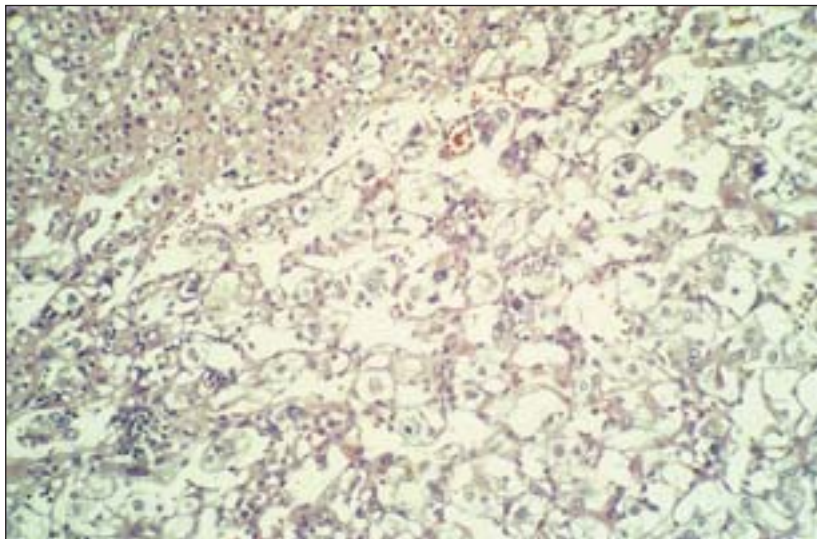
Renín-aldósterón kerfið stjórnar salt- og vökvabúskap líkamans (mynd 4). Eðlilegt er því að beina sjónum að því í tilfellum eins og þessu sem hér er lýst. Upp í huga flestra kemur þá líklegast heilkenni kennt við Conn sem orsakast af góðkynja aldósterón-framleiðandi æxli í nýrnahettu. Stjórnlaus offramleiðsla og seyting á aldósteróni (prímer aldosteronismus) kemur einnig fyrir í hnókrastækkun á nýrnahettuberki (bilateral nodular adrenal hyperplasia) og í sjaldgæfum arfgengum kvilla þar sem ACTH yfirtekur stjórn saltsteramyndunar vegna genaumröðunar í stýriröð ensímsins aldosterone synthase (Glucocorticoid Suppressible Hyperaldosteronism). (1) Flestir en þó ekki allir telja saltsteraofgnótt mjög sjaldgæfa orsök háþrýstings (0,5-2,0%) (1, 2). Hins vegar er nú viðtekið að kalíumbrestur þarf ekki alltaf að vera til staðar í þessum tilfellum þó hulunni sé auðveldlega svipt af brestinum með þvagrásilyfjum. Það er hins vegar deginum ljósara að fæstir þeirra sem hafa kalíumbrest vegna til dæmis þíasíðnotkunar hafa stjórnlausu offramleiðslu saltstera. Í stuttu máli er líklegt að sem oftast séu mörkin milli hins eðlilega og sjúkdóms óskýr, og um að ræða samfelld róf: Eðlilegt →

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands, <sup>2</sup>Skurðlækningadeild Landspítala Hringbraut, <sup>3</sup>Lyflækningadeild Landspítala Fossvogi. Fyrirspurnir og bréfaskipti: Rafn Benediktsson, lyflækningadeild (E7) Landspítala Fossvogi, 108 Reykjavík. Sími: 543 1000, rafn@efnaskipti.com

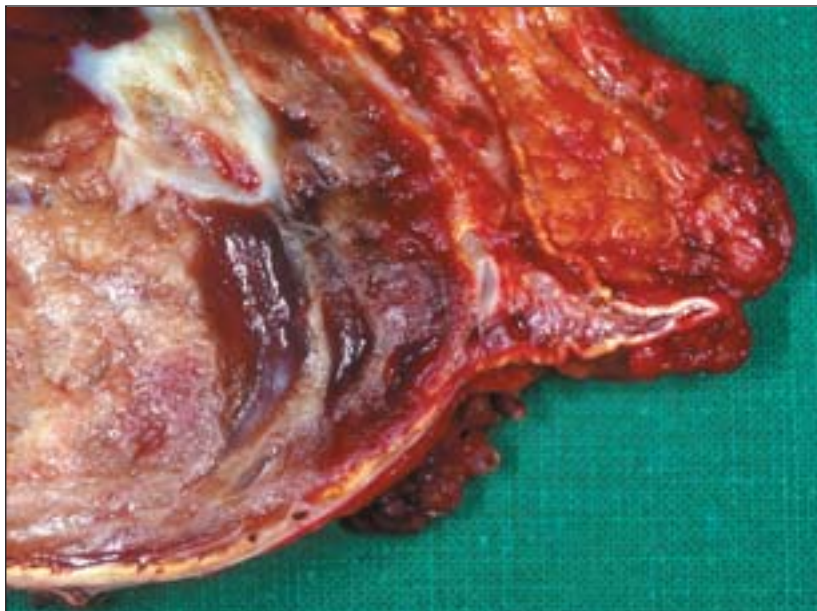
**Lykilorð:** litfíklaæxli, háþrýstingur, kalíumbrestur, adrenalin, noradrenalin.



Mynd 1.



Mynd 2.



Mynd 3.

háþrýstingur með lágu renín → hnökrastækkun → Conns æxli. Ýmis skimpróf eru nefnd til sögunnar en ekkert þeirra hefur reynst óbrigðult (1).

Eins og sést af mynd 4 hlýtur styrkur reníns í sermi að vera lágur ef um er að ræða stjórnláusa framleiðslu aldósteróns. Hins vegar er það einnig ljóst að ýmislegt annað hefur áhrif og að í þessu sem og ýmsum öðrum innkirtlaæxlum er framleiðsla viðkomandi hormóns ekki fullkomlega stjórnláus. Því er mikilvægt að meta kerfið í heild við staðlaðar og þekktar aðstæður. Þannig var ekki ljóst í ofanefndu tilfelli hvenær dags eða við hvaða líkamsstöðu aldósterón hafði verið mælt heima í héraði, né hvort kalíumgildi í sermi hafi verið eðlilegt eða hvernig saltneyslu var háttað. Enn fremur er óvenjulegt að kalíumbrestur fylgi offramleiðslu katekólámína af völdum litfíklaæxlis og ýmis lyf, þar með taldir kalsíumblokkar, geta truflað mat á framleiðslu katekólámína (3).

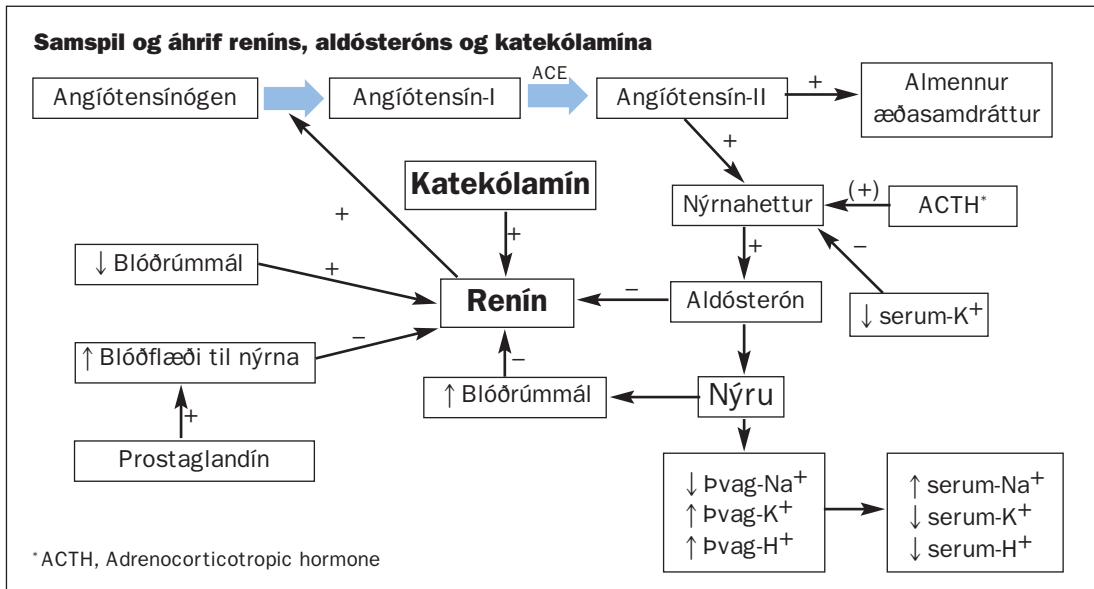
Enn er þó ótalin algengasta orsök háþrýstings með kalíumbresti, en það er lakkrisneysla sem kalla mætti saltsteralki. Lakkris inniheldur virka efnið glycyrrhetic sýru sem hefur þann eiginleika að hemja virkni ensímsins  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. Hlutverk þessa ensíms er meðal annars að sjá til þess að saltsteraviðtakinn geri greinarmun á aldósteróni og kortísóli in-vivo. Hömlun á virkni  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase leiðir því til þess að kortísól virkjar saltsteraviðtakann í óleyfi með augljósum afleiðingum. Í því tilfelli má því búast við að ekki bara aldósterón, heldur einnig renín sé bælt (1) (tafla II).

#### Litfíklaæxli

Litfíklaæxli er upprunnið í semjuhluta sjálfvirka taugakerfisins (sympathetic nervous system) og er því æxli er seytir katekólámínum (oftast noradrenlín og adrenalín). Samkvæmt hefðbundnum greiningar- aðferðum meinafræði er vefurinn krómsækinn (chromaffin tissue). Sjúkdómurinn er lífshættulegur en horfur eru góðar ef hann greinist snemma. Tíðni sjúkdómsins er svipuð í báðum kynjum og talið að hann valdi tæplega 0,1% þekkra háþrýstingstilfella. Algengasta staðsetning litfíklaæxlis er í nýrnahettum en 10% reglan gildir um þessi æxli: 10% utan nýrnahettna, 10% eru ættgeng og 10% eru illkynja. Sjúkdómurinn hrjáir fólk á öllum aldri en flestir greinast á tvítugs- og þrítugsaldri. Rúmlega 50% tilfella greinast við krufningu (4).

Megineinkenni litfíklaæxlis er háþrýstingur. Flestir halda að hann komi í köstum en þegar betur er að gáð reynist helmingur sjúklinga hafa viðvarandi háþrýsting og fimmtungur eðlilegan blóðþrýsting (okkar sjúklingur fékk ekki slík köst, samanber mynd 1). Sjúklingar fá hins vegar tiltekin köst sem bera með sér þrjú megininkenni; höfuðverk, sláttarónot (palpitations) og mikla og óeðlilega svitamyndun (5). Köstin geta varað frá nokkrum mínútum til nokkurra klukkustunda og á milli þeirra geta liðið allt frá nokkrum dög-

Mynd 4.



um til margra mánaða. Köst þessi eru lífeðlisfræðilegar afleiðingar mikillar og skyndilegrar katekóláminlosunar æxlisins og örvarar adrenvirkra viðtaka um allan líkamann. Ýmis áreiti geta komið slíkum köstum af stað en yfirleitt koma þau án nokkurs áreitiss (4).

Önnur einkenni eru meðal annars fölví í andliti, brjóst- og kviðverkir, svimi og harðlífi. Auk þessa eru sjaldgæfari einkenni: kvíði, skjálfti, ógleði (með eða án uppkasta), örmögnun, þreyta, andnaud og þreifanleg fyrirferð í kvið (6, 7). Fylgikvillar litfíklaæxlis eru meðal annars lost, flog, rákvöðvaleysing (rhabdomyolysis), skyndileg nýrnabilun og jafnvel dauði. Hjartakvillar eru einnig algengir; allt frá smávægilegum breytingum á hjartalínuriti til hjartadreps (myocardial infarction). Enn sjaldgæfara er afleitt aldósterónheilkenni, réttstöðulágþrýstingur (orthostatic hypotension), taugrænn lungnabjúgur (neurogenic pulmonary oedema), hitaóþol, skert sykurla, hátt kalsíum í blóði og hækkuð hematókrít (4, 6).

Ef lítið er til sjúkratilfellisins sem lýst er hér að ofan má sjá að konan hafði sem aðalkvartanir höfuðverki, brjóstverki, svima og mæði eða úthaldsleysi sem væntanlega hefur verið kveikjan að katekóláminmælingum heilsugæslulæknisins. Einnig er vert að minnast þess að niðurgangur og roði í andliti (flushing) eru ekki algeng einkenni litfíklaæxlis, gagnstætt því sem margir virðast halda (3, 4).

Eins og að ofan er getið myndi háþrýstingur og kalíumbrestur að öllu jöfnu leiða hugann að ofgnótt saltstera. Í þessu tilfalli reyndist renínframleiðsla hins vegar ekki vera bæld þrátt fyrir hækkað aldósterón. Hér var því um 2° aldósterónheilkenni að ræða. Klassísk orsök þessa er þrænging á nýrnaslagæð sem veldur lágþrýstingi í nýra og því aukinni renínframleiðslu en litfíklaæxli getur þó í undantekningartilfellum valdið þessu. Noradrenalín örvar þá renínlosun í nýrum með því að tengjast β1-viðtökum (8).

Vakni grunur um litfíklaæxli samkvæmt sjúkra-

**Tafla II.** Renín og aldósterón við ýmsar aðstæður.

	p - Renín	p - Aldósterón	Dæmi
Frumheilkenni aldósteróns	↓	↑	Heilkenni Conns Hnókrastækkuð nýrnahetta
Afleitt aldósterónheilkenni	↑	↑	Þvagræsilyf Þrængslí í nýrnaslagæð Litfíklaæxli
Aldósterónlíki	↓	↓	Lakkrisneysla

sögu er rétt að framkvæma þvag- og/eða blóðprufur til að staðfesta greininguna. Eins og ætíð er mikilvægt að biða með myndgreiningu þar til efnafræðileg greining liggur fyrir þar sem allt að 5% heilbrigðra hafa saklausar fyrirferðir í nýrnahettum (9). Til efnafræðilegrar greiningar eru nokkrar leiðir:

1. Söfnun þvags í sólarhring með tilliti til katekóláminna (adrenalín, noradrenalín, dópamín): Sértekni og næmi fer að nokkru eftir rannsóknastofum og vali á vikmörkum en er af flestum nú talið næmasta og sértækasta prófið, með næmi allt að 100% ef sjúklingur er með einkenni. Sértekið er meira en 95% ef tvö eða fleiri sýni eru mæld.
2. Söfnun þvags í sólarhring með tilliti til umbrotsefna katekóláminna (VMA, normetadrenalín, metadrenalín): Söfnun þvags með tilliti til vanillínmöndlusýru (VMA) er nú hvorki talið nógu næmt né sértækt til þess að hægt sé að mæla með því auk þess sem fleiri lyf, efni/matvæli trufla þessa mælingu en 1 hér að ofan (4, 5, 6). Mat á útskilnaði metanefrína (normetadrenalín, metadrenalín) er víða notað og hefur gefist vel með næmi og sértækni lítið verri en 1 (5, 6).
3. Mæling katekóláminna í sermi: Hefur 95-100% næmi og 95% sértæki (4). Varast þarf að nálarstunga getur valdið losun katekóláminna þannig að setja þarf upp nál talsvert löngu áður

(15-30 mínútum) en blóð er dregið auk þess sem æskilegt er að sjúklingur sé í kasti (þó ekki talið nauðsynlegt). Þetta er ekki sérlega hentugt nema um inniliggjandi sjúklinga sé að ræða. Sumir höfundar tala um að mæling katekólámína í blóðvökva/þvagi henti best ef um meiri einkenni er að ræða (oft lítil æxli) en mæling á umbrotsefnum katekólámína í þvagi henti betur ef um er að ræða lítil einkenni (oft stærri æxli). Skýringin er talin sú að stór æxli hafi tiltölulega hægan útskilnað (perfusion) og því hafi katekóláminin tíma til umbrots. Litlu æxlin hafi hins vegar hraðari útskilnað og seyti því frekar katekóláminum en umbrotsefnum, það er hlutfall umbrotsefna og katekólámína er lágt (5).

#### 4. Bælipróf og egnipróf (suppressive and provocative tests).

Alþekkt er gráa svæðið hvar niðurstöður hvorki hrekja né færa sönnur á tilvist sjúkdóms. Því hafa verið lögð til bæði bæli- og egnipróf. Egniprófið gefur óásættanlegan fjölda falsk jákvæðra og/eða neikvæðra niðurstæðna og getur auk þess verið hættulegt. Í bæliprófinu er clonidine eða pentolinium sprautað í æð og ef styrkur katekólámína í blóði fellur ekki er um æxli að ræða (4).

#### 5. Önnur próf.

Ýmislegt annað hefur verið kannað eins og til dæmis mælingar á krómógranín A í blóðvökva en hefur ekki rutt sér til rúms enda ekki betra en fyrrnefnd próf með tilliti til næmis og sértækis (3).

Ef efnafræðileg greiningarpróf benda til litfíklaæxlis er næsta skref að staðsetja æxlið með myndgreiningartækni. Þrjár aðferðir eru gagnlegar; Tölvusneiðmynd (CT), segulómun (MRI) og MIBG-skann. Skiptar skoðanir eru um hvort tölvusneiðmynd eða segulómun sé betri. Tölvusneiðmynd gefur 93-98% næmi en segulómun næstum 100%. Sértæki beggja aðferða er um 70% en deilt er um hvor hefur vinninginn. Segulómun hefur líklega vinninginn þar sem hún greinir vefi almennt betur í sundur og geislun er minni. MIBG-skönnun er tímafrek rannsókn sem hentar fyrst og fremst ef segulómun og tölvusneiðmynd bregðast eða ef grunur er um litfíklaæxli utan nýrnaheitta. Næmi MIBG-skanna er 78-90% en sértæki tæplega 100% (4, 5, 10). Bláæðasýni (Venous sampling) gefur endanlega staðfestingu á því að grunsamleg fyrirferð sé í raun það sem seytir katekóláminum (4).

Einkenni litfíklaæxlis má meðhöndla með lyfjum en eina þekkta lækningin er brottnám æxlisins með skurðaðgerð (5, 6). Undanfarið hafa rutt sér til rúms aðgerðir með kviðsjá sem hér á Íslandi hafa tekist með ágætum. Kviðarholsjá veldur minni blæðingum og óþægindum, en áður var blóðtap í opinni skurðaðgerð verulegt vandamál samanber umfjöllun hér á eftir um blóðrúmmál. Sjúklingar eru yfirleitt fljótari að ná sér og rannsóknir hafa sýnt að það eru ekki meiri líkur á vandamálum en í venjulegri aðgerð (11).

Hætta er á svænum lágþrýstings- og háþrýstingsköstum auk hraðtakts við aðgerð, einkum ef undirbúningur hefur ekki verið sem skyldi. Háþrýstiköstin og hraðtaktinn er auðvelt að skýra með skyndilegri losun æðavirkra katekólámína og misvægi í hömlun  $\alpha$ - og  $\beta$ -viðtaka. Því er mikilvægt að fyrir aðgerð sé viðkomandi vel haminn með bæði  $\alpha$ - og  $\beta$ -blokka. Hefðbundin  $\alpha$ -hömlun hefur verið með fenoxibenzamíni eða fentólámíni en nýrri blokkar eins og doxazosin virðast jafngóðir (3, 5). Helsta aukaverkun einhliða  $\alpha$ -hömlunar fyrir aðgerð er sinus hraðtaktur vegna örvunar  $\beta$ -viðtaka í hjarta sé hart gengið fram, einnig réttstöðulágþrýstingur eins og vera má að hafi verið vandamál í tilfellinu að ofan. Hins vegar er meiri hætta á skyndilegum svænum blóðþrýstingsföllum í aðgerð ef  $\alpha$ -hömlun fyrir hana hefur ekki verið fullnægjandi (5). Lífeðlifraðileg skýring er talin sú að þegar katekóláminframléiðsla minnkar skyndilega og vöðvar í æðaveggjum slaka á aukist rýmd æðanna hraðar en blóðrúmmál. Horfur eftir aðgerð eru góðar og ná um 75% sjúklinga eðlilegum blóðþrýstingi og einkenni hverfa hjá flestum (4). Ef einkennin og þrýstingurinn lagast ekki getur ástæðan verið sú að ekki hefur náðst að fjarlægja allt æxlið, að sjúklingurinn hefur einhvern kvilla í nýrnaæðum eða að sjúklingur hefur eðlislægan háþrýsting. Ef um viðvarandi lágþrýsting er að ræða kemur ýmislegt til greina, þar á meðal blæðing, skyndileg aukning bláæðarýmdar (þegar styrkur katekólámína minnkar), ónóg vökvauppbót eða að leifar séu af áhrifum  $\alpha$ -hemils (endast 48-72 klukkustundir) (5). Um 90% sjúklinga með góðkynja æxli kenna sér ekki sambærilegs meins frammar, það er fá lækningu (4, 5). Rétt er að meta útskilnað katekólámína nokkrum vikum eftir aðgerð til staðfestingar á árangri aðgerðarinnar (5).

#### Heimildir

1. Stewart, PM. Mineralcorticoid hypertension. *Lancet* 1999; 353: 1341-7.
2. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosterism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315-8.
3. Young Jr. WF, Kaplan NM. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma. UpToDate, 2001.
4. Bouloux PG, Fakeeh M. Investigation of phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 657-64.
5. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15: 356-69.
6. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma. Update on diagnosis, localization and management. *Med Clin North Am* 1995; 79: 131-53.
7. Bravo EL, Gifford RW. Current concepts. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. *N Engl J Med* 1984; 311: 1298-303.
8. Berne RM, Levy MN. *Physiology*. 4th. edition. Mosby, 1998. 959-60.
9. Bertherat J, Mosnier-Pudar H, Bertagna X. Adrenal incidentalomas. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 58-63.
10. Kailasam M.T, O'Connor DT, Parmer RJ. The Regulation and Role of Catecholamines in Hypertension and Pheochromocytoma. *Current Science*, 1994: 135-41.
11. Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, Waibel UG, Peschel R, Bartsch G, et al. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol* 1998; 160: 330-4.