
Marija Miletić¹, Miloš Stojanović¹, Milina Tančić Gajić¹,
Svetlana Vujović¹

FEOHROMOCITOM KAO POTENCIJALNI UZROK NAPADA EPILEPSIJE

Sažetak: Epileptični napadi se definišu kao prolazna pojava znakova ili simptoma usled prekomerne ili sinhronne neuronske aktivnosti u moždanoj kori. Feohromocitomi i paragangliomi (PPGL) su tumori hromafinih ćelija koji nastaju iz medule nadbubrežne žlezde kod 80–85% pacijenata i iz ekstraadrenalnog simpatičkog tkiva abdomena, karlice i grudnog koša kod 10–20% pacijenata. Klinička slika PPGL je varijabilna i kreće se od odsustva simptoma do teške kliničke slike, u zavisnosti od biohemijskog profila. Najčešće se manifestuju paroksizmalnom hipertenzijom, praćenom epizodama jake glavobolje ili dijaforeze, dok su epi napadi retki. Neurološki simptomi su prisutni kod mnogih pacijenata sa PPGL. Takođe, opisana su paroksizmalna neurološka stanja, kao što su vazodilatirajuća glavobolja, intrakranijalni tumori, diencefalno-autonomna epilepsija, hipertenzivna encefalopatija, fokalna arterijska bolest mozga i stanje anksioznosti, koja mogu imati slične kliničke manifestacije sa feohromocitomima. Prikazujemo ženu uzrasta 44 godine, kod koje postoji mogućnost da je dijagnostikovani feohromocitom u etiološkoj osnovi epileptičnih napada. Feohromocitom, uz njegovu nisku incidenciju i klinički spektar „kameleona“ treba posmatrati kao potencijalni etiološki faktor konvulzija.

Ključne reči: epileptični napadi, feohromocitom, norepinefrin

Uvod

Epileptični napadi se definišu kao prolazna pojava znakova ili simptoma usled prekomerne ili sinhronne neuronske aktivnosti u moždanoj kori (1). International League Against Epilepsy (ILAE) je naglasila značaj etiološke komponente u cilju rasvetljavanja komplikovanog spektra uzroka epi napada (2). Feohromocitomi i paragangliomi (PPGL) su tumori hromafinih ćelija koji nastaju iz medule nadbubrežne

¹ Marija Miletić, Univerziteteska klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, drmariamiletic@gmail.com

žlezde kod 80–85% pacijenata i iz ekstraadrenalnog simpatičkog tkiva abdomena, karlice i grudnog koša kod 10–20% pacijenata (3). Klinička slika PPGL je veoma varijabilna i kreće se od odsustva simptoma do teške kliničke slike, u zavisnosti od biohemijskog profila. Najčešće se manifestuju paroksizmalnom hipertenzijom, praćenom epizodama jake glavobolje ili dijaforeze (4, 5), dok su epi napadi retki (6, 7). Neurološki simptomi su prisutni kod mnogih pacijenata sa PPGL. Takođe, opisana su paroksizmalna neurološka stanja, kao što su vazodilatirajuća glavobolja, intrakranijalni tumor, diencefalno-autonomna epilepsija, hipertenzivna encefalopatija, fokalna arterijska bolest mozga i stanje anksioznosti, koja mogu imati slične kliničke manifestacije sa PPGL-om (8). S obzirom na širok spektar kliničke slike, klinička sumnja na PPGL na osnovu neuroloških manifestacija je izazovna (9).

Prikaz slučaja

Žena, uzrasta 44 godine, upućena je od strane radiologa u Univerzitetsku kliniku za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma. Dve godine ranije imala je sinkopalne krize tokom kojih je upućena specijalisti interne medicine. Žalila se na glavobolju, lupanje srca i malaksalost, povremeno je imala osećaj lupanja srca i umora pri naporu, kao i paroksizmalnu hipertenziju. Maksimalni samostalno izmeren krvni pritisak bio je 160/100 mmHg, puls 90–100 otkucaja u minuti, praćen lupanjem srca, znojenjem i osećanjem panike. Urađena je UZ vizuelizacija abdomena, kada je uočena hiperehogena promena prečnika 76 x 65mm, opisana u desnom režnju jetre, subkapsularna, benignih karakteristika. Učinjen je 24h monitoring krvnog pritiska (dnevni ritam očuvan, maksimalna vrednost TA tokom dana 141/100 mmHg, tokom noći najveća vrednost 128/81 mmHg). Savetovana je terapija inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, koju nije redovno uzimala. Tokom naredne godine imala je dve komocionalne krize svesti u kojima je imala grčeve ekstremiteta sa ugrizom jezika. Na prijemu u Urgentni centar UKCS bila je konfuzna i nije se sećala pada. Vitalni znaci na prijemu: TA 140/80 mmHg, puls 102 u minuti, temperatura 36,9 C, frekvencija disanja 21 u minuti. Biohemijske analize su bile u referentnom opsegu. Fizički pregled je bio normalan, osim morsus linguae na desnoj strani. Th: Fenobarbiton amp I i. m. Hitna magnetna rezonanca endokranijuma pokazala je supratentorijalne mikroangiopatske promene. Kompjuterska tomografija (MSCT) endokranijuma nije pokazala lezije mozga. Naknadni EEG i EEG nakon deprivacije sna rađeni su u nekoliko navrata – nespecifično usporavanje FC desno 1–2 sekunde. Lamictal je uveden prema šemi sa postepenim povećanjem do 2 x 100 mg. UZ abdomena je pokazao kružnu, jasno ograničenu, hipoehogenu, nehomogenu promenu u desnoj nadbubrežnoj žlezdi veličine 119 x 94 mm sa perifernom i centralnom vaskularizacijom. MSCT abdomena: u desnoj nadbubrežnoj žlezdi masa veličine 124 x 90 mm, jasnih granica, pritiska jetru i desni bubreg, u širokom kontaktu sa VCI. U Univerzitetskoj klinici

za endokrinologiju učinjeno je kompletno funkcionalno testiranje koje je isključilo autonomnu hipersekreciju kortizola ili funkcionalne tumore kore nadbubrežne žlezde. Biohemijski markeri za tuberkulozu i sarkoidozu su bili negativni. Sakupljen je 24h urin, nakon odgovarajuće dijeta, što je potvrdilo hipersekreciju norepinefrina u 3 uzorka. Adrenalin 48,3... 24,6... 39,9 nmol/24h (< 150), noradrenalin 957,2... 902,8... 944,3 nmol/24h (< 570), dopamin 21,9... 1900,5... 2296,7 nmol/ (< 3240) metanefrin 0,10... 0,13... 0,10 μmol/24h (< 1,4), normetanefrin 2,78... 9,14... 3,27 μmol/24h (< 3,45), 3 metoksitriptamin 1,27... 1,0... 1,27 μmol/24h (< 1,0). Kalcitonin (CT): 7 ng/l; Karcinoembrionalni antigen (CEA): < 1,73; Hromogranin A: 1342.6 ng/ml. Ostale hormonske analize urednog nalaza. Uzorak krvi upućen je na genetsku analizu za multiplu endokrinu neoplaziju. Radiografija srca i pluća: uredan nalaz. MR pregled abdomena urađen je u aksijalnoj, koronarnoj i sagitalnoj ravni uz primenu iv. kontrasta. U desnom hemiabdmenu uočava se tumorska promena porekla desne nadbubrežne žlezde, dimenzija 96 x 90 x 140mm, sa kompresijom na okolne strukture koje potiskuje. Utisnuta je u desni režanj jetre, komprimuje VCI u segmentu od oko 80 mm, ali bez MR znakova infiltracije okolnih struktura. Perifokalno oko same promene je laminarni sloj slobodne tečnosti. Leva nadbubrežna žlezda ima normalne karakteristike MR tkiva. Ostali nalaz uredan. Postavljena je dijagnoza noradrenalin sekretujućeg feohromocitoma. Preoperativno pripremana dugo delujućim alfa blokatorima, uz terapiju beta blokatorima nakon postizanja preoperativno adekvatnih parametara srčane frekvencije i krvnog pritiska. Kompletna hirurška ekscizija mase desne nadbubrežne žlezde urađena je otvorenim zadnjim pristupom. Postoperativni tok je protekao bez komplikacija. Makroskopski nalaz: Tumor desne nadbubrežne žlezde, mase 440 g, dimenzija 140 x 100 x 70 mm, braon boje, čvrste površine reza, meke konzistencije. Dimenzije nadbubrežne žlezde 40k25k3mm. Mikroskopski nalazi: Tumor se sastoji od poligonalnih ćelija, eozinofilne citoplazme, koje su raspoređene u gnezda odvojena delikatnom fibrovaskularnom stromom. Tumorske ćelije: hromogranin A +, S100 +, SDHB + S. Sustentakularne ćelije su retke, pojedinačne. Nadbubrežna žlezda bez značajnih promena PH. Velika gnezda ili difuzni tip rasta (> 10% zapremine tumora). Ocena na skali nadbubrežne žlezde (PASS): 5. Proliferativni indeks Ki67: 5%. Patohistološka dijagnoza: Pheochromocitoma glandulae suprarenalis. Tokom praćenja, 2 meseca nakon operacije, urađena je scintigramska vizuelizacija abdomena i male karlice 24 sata nakon i.v. aplikacije 140,6 MBk Mi (J123) BG. Dobijeni scintigrami pokazuju fiziološku distribuciju. Kateholamini u uzorcima urina bili su negativni, hromogranin A u referentnom opsegu. FDG PET: Fokalne zone povišenog metabolizma glukoze nisu prikazane, što bi pouzdano ukazivalo na FDG-aktivnu bolest. Poslednji EEG nakon deprivacije sna urađen 3 meseca postoperativno je opisan kao normalan. Pacijentkinja je negirala prethodne tegobe. Neurolog je predložio da se nastavi sa terapijom koju uzima, Lamictal 100mg+0+100mg. Analize genetskog ispitivanja nisu pristigle. Endokrinološko praćenje je planirano na 3 meseca tokom prve godine nakon operacije.

Diskusija

PPGL imaju značajnu sposobnost sistemskog povećanja nivoa norepinefrina (NE). Štaviše, hipertenzija, najčešći znak PPGL-a, može per se povećati propustljivost krvno-moždane barijere za NE (10). Clinckers i kolege su jasno pokazali da $\alpha 1A$ -AR stimulacija i antagonizam $\alpha 1D$ -AR mogu inhibirati napade povezane sa značajnim povećanjem GABA u hipokampusu i smanjenjem GLU (11). Inhibicijski efekti NA na epileptogenezu dalje su potvrđeni u studijama na malim životinjama (12). Postoje i indirektni dokazi: stimulacija vagusnog nerva (VNS), koja ostvaruje svoj antikonvulzivni efekat kroz povećanje nivoa NA u hipokampusu kod limbičkih napada (13). Pored toga, istovremena primena β -AR liganda može povećati efekte tradicionalnih antiepileptičkih lekova kao što su diazepam, fenobarbital, lamotrigin i valproat (14–16).

Kontroverzno, sve više i više studija potvrđuje prokonvulzivni efekat NE, što je prikazao u recenziji Paul J. Fitzgerald (17). Niz studija o beta-blokatorima, koje su sprovedli različiti istraživači, mogu se posmatrati kao jasan dokaz koji podržava prokonvulzivni efekat NE. Neki beta-blokatori, kao što je metoprolol, pokazali su protektivne efekte u slučajevima zvučno provociranih konvulzija (14). Odgovor na pitanje kako NE ostvaruje prokonvulzivnu ulogu nalazi se u nekoliko značajnih mehanizama. Kao klasični „stresogeni faktor“, NE može snažno agitirati kortikalne neurone na dva načina (18). NE aktivira $\alpha 2$ -adrenergičke receptore u prefrontalnom korteksu i hiperpolarizacijom aktiviranim cikličnim nukleotidnim kanalima (HCN) zatvorenim smanjenim nivoom intracelularnog cikličnog adenozin monofosfata (cAMP), što smanjuje prag potencijala neuronske membrane (19, 20). S druge strane, NE suprimira Ca^{2+} aktivirane K^{+} kanale i njihovu provodljivost nakon hiperpolarizacije u cAMP i PKA (protein kinaza A) zavisnom putu vezujući se za β -adrenergički receptor, koji pomaže širenju akcionih potencijala neurona (21–24). Pošto NE igra moćnu aktivirajuću ulogu na neuronima, razumljivo je da prekomerno povećanje neuralne aktivnosti deluje proepileptogeno.

Studija koju su sprovedli Szot et al. sugerše da $\alpha 2$ -AR agonizam ostvaruje svoj prokonvulzivni efekat preko presinaptičkog $\alpha 2$ -AR, a svoj antikonvulzivni efekat kroz postsinaptički $\alpha 2$ -AR (25). Što se tiče antikonvulzivnih efekata na $\beta 2$ -AR, koji nisu potvrđeni u svim relevantnim studijama, razumno objašnjenje bi bilo da endogeni NE ne aktivira $\beta 2$ -AR u fiziološkim uslovima, dok egzogeni NE aktivira $\beta 2$ -AR, proizvodeći njegov antikonvulzan efekat (26). Kao što je Paul J. Fitzgerald predložio, nakon ispitivanja stotina studija, postoji mogućnost da NE ostvaruje svoje antikonvulzivno svojstvo u odgovarajućoj koncentraciji, ali ima prokonvulzivni efekat u previsokim ili preniskim koncentracijama (27). Krajnji zaključci različitih studija zavisili su od životinjske vrste, soja, korišćenog modela epilepsije i lokacije receptora (27).

Zaključak

Definitivni patogenetski mehanizmi koji objašnjavaju kako PPGL mogu provocirati epileptične napade daleko su od jasnog razumevanja. Li i saradnici, pregledom brojnih studija o slučajevima u ovoj oblasti, pretpostavili su sledeće patološke mehanizme: 1. Hipertenzivna encefalopatija (HTE), zbog povišenih kateholamina koje luči PPGL, igra centralnu ulogu u procesu sindroma zadnje reverzibilne encefalopatije (engl. posterior reversible encephalopathy, PRES), koji je obično praćen generalizovanom toničko-kloničkom aktivnošću; 2. Epileptične konvulzije nisu uobičajena klinička karakteristika, ali postoje kod pacijenata sa sindromom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (RCVS), koji je usko povezan sa prekomernom aktivnošću simpatikusa uzrokovanom različitim faktorima, uključujući PPGL; 3. Tokom procesa cerebralne ishemije ili cerebralnog infarkta izazvanog PPGL-om, poremećaj jona usled inaktivacije ATP-zavisnih jonskih pumpi i drugi uzroci, uključujući hipoksiju, metaboličku disfunkciju, globalnu hipoperfuziju, ekscitotoksičnost glutamata i poremećaj BBB imaju ulogu u hipersinhronim pražnjenjima neurona; 4. NE ostvaruje svoje ekscitatorne efekte na neurone modulacijom SK ili HCN kanala i prekomerno povećanje neuralne aktivnosti može dovesti do konvulzija (28). Feohromocitom, uz njegovu nisku incidenciju i klinički spektar „kameleona“ treba posmatrati kao potencijalni etiološki faktor konvulzija.

Literatura

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizure and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470–2.
2. Ingrid E, Scheffer. Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla et. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 512–21.
3. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004, pp. 147–66.
4. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997; 47(4–6): 279–83.
5. Kebebew E, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. *Arch Surg* 2002; 137(8): 948–53.
6. Anderson NE, Chung K, Willoughby E, Croxson MS. Neurological manifestations of pheochromocytomas and secretory paragangliomas: appraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(4):452–7.

7. Scully RE, Mark EJ, McNeely WV, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital, Case 15-1988. *N Engl J Med* 1988; 318: 970.
8. Thomas JE, Rooke ED, Kvale WF. The neurologist's experience with pheochromocytoma. A review of 100 cases. *JAMA* 1966; 197: 754-8.
9. Manger WM. The vagaries of pheochromocytomas. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1266-70.
10. Hardebo JE, Owman C. Barrier mechanisms for neurotransmitter monoamines and their precursors at the blood-brain interface. *Ann Neurol* 1980; 8: 1-31.
11. Clinckers R, Zgavc T, Vermoesen K, Meurs A, Michotte Y, Smolders I. Pharmacological and neurochemical characterization of the involvement of hippocampal adrenoceptor subtypes in the modulation of acute limbic seizures. *J Neurochem* 2010; 115: 1595-607.
12. Micheletti G, Warter JM, Marescaux C, Depaulis A, Tranchant C, Rumbach L, et al. Effects of drugs affecting noradrenergic neurotransmission in rats with spontaneous petit mal-like seizures. *Eur J Pharmacol* 1987; 135: 397-402.
13. Raedt R, Clinckers R, Mollet L, Vonck K, El Tahry R, Wyckhuys T, et al. Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. *J Neurochem* 2011; 117: 461-9.
14. De Sarro G, Di Paola ED, Ferreri G, De Sarro A, Fischer W. Influence of some beta-adrenoceptor antagonists on the anticonvulsant potency of antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol* 2002; 442: 205-13.
15. Fischer W. Anticonvulsant profile and mechanism of action of propranolol and its two enantiomers. *Seizure* 2002; 11: 285-302.
16. Luchowska E, Luchowski P, Wielosz M, Kleinrok Z, Czuczwar SJ, Urbanska EM. Propranolol and metoprolol enhance the anticonvulsant action of valproate and diazepam against maximal electroshock. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 223-31.
17. Fitzgerald P. Is elevated norepinephrine an etiological factor in some cases of epilepsy? *Seizure* 2010; 19: 311-8.
18. McCormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 212-23.
19. Barth AM, Vizi ES, Zelles T, Lendvai B. Alpha2-adrenergic receptors modify dendritic spike generation via HCN channels in the prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 2008; 99: 394-401.
20. Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, Shu Y, Simen A, Duque A, et al. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell* 2007; 129: 397-410.
21. Haas HL, Rose GM. Noradrenaline blocks potassium conductance in rat dentate granule cells in vitro. *Neurosci Lett* 1987; 78:171-4.
22. Sah P, French CR, Gage PW. Effects of noradrenaline on some potassium currents in CA1 neurones in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* 1985; 60: 295-300.
23. Sah P, Isaacson JS. Channels underlying the slow after hyperpolarization in hippocampal pyramidal neurons: neurotransmitters modulate the open probability. *Neuron* 1995; 15: 435-41.

24. Pedarzani P, Storm JF. PKA mediates the effects of monoamine transmitters on the K⁺ current underlying the slow spike frequency adaptation in hippocampal neurons. *Neuron* 1993; 11: 1023–35.
25. Szot P, Lester M, Laughlin ML, Palmiter RD, Liles LC, Weinshenker D. The anticonvulsant and proconvulsant effects of alpha2-adrenoreceptor agonists are mediated by distinct populations of alpha2A-adrenoreceptors. *Neuroscience* 2004; 126: 795–803.
26. Weinshenker D, Szot P, Miller NS, Palmiter RD. Alpha (1) and beta (2) adrenoreceptor agonists inhibit pentylenetetrazole -induced seizures in mice lacking norepinephrine. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 1042–8.
27. Fitzgerald P. Is elevated norepinephrine an etiological factor in some cases of epilepsy? *Seizure* 2010; 19: 311–8.
28. Li Y, Zhang B. Seizures in patients with a phaeochromocytoma/paraganglioma (PPGL): A review of clinical cases and postulated pathological mechanisms. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Oct;175(9): 495–505.