

Valtteri Muroke, Sanna Kaye, Johan Lassus ja Juhani Stewart

Feokromosytooman laukaisema takotsubo-oireyhtymä

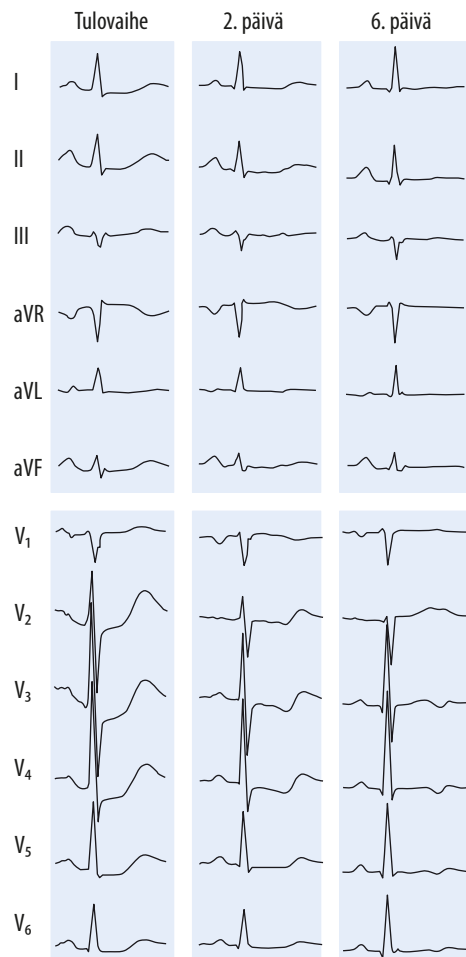
Feokromosytooma on katekoliamiineja erittävä lisämunuaisen ytimen harvinainen kasvain, joka voi harvinaisena ilmentymänä aiheuttaa sydämen ohimenevän supistumishäiriön eli takotsubo-oireyhtymän (ruukkusydän). Kuvaamme 70-vuotiaan naispotilaan, joka saapui päivystykseen voimakkaan rintakivun ja alhaisten verenpaineiden vuoksi. Oireiden taustalta paljastui feokromosytooman laukaisema takotsubo-oireyhtymä, joka ilmeni epätyypillisesti basaaliolosan supistumishäiriönä. Potilas hoidettiin onnistuneesti alfasalpaajan aloituksen jälkeen lisämunuaisen poistoleikkauksella.

Feokromosytooma on lisämunuaisen ytimestä lähtöisin oleva kasvain, joka tuottaa noradrenaliinia, adrenaliinia tai dopamiinia. Lisämunuaisen ulkopuolella sijaitsevaa katekoliamiineja tuottavaa kasvainta kutsutaan paraganglioomaksi. Kasvaimen tuottamat katekoliamiinit voivat aiheuttaa sydänoireita ja muun muassa laukaista sydäninfarktia muistuttavan takotsubo-oireyhtymän (TTO). Kuvaamme potilastapauksen harvinaisen endokriinisen sairauden harvinaisesta ensi-ilmentymästä.

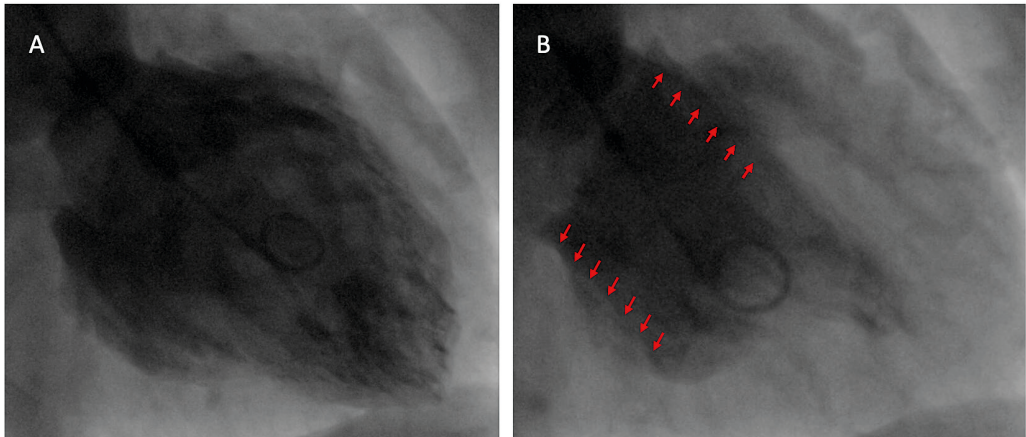
Oma potilas

Verenpainetauti ja tyypin 2 diabetesta sairastava 70-vuotias rouva saapui ambulanssilla yliopistosairaalan päivystykseen. Oireena oli edeltävänä päivänä ilman edeltävää fyysistä tai psyykkistä kuormitusta alkanut puristava rintakipu. Ensihoidon ottamassa EKG:ssa nähtiin globaalin iskemian kuva (V2–6- sekä I-, II- ja aVF-kytkennöissä 1–3 mm ST-laskut ja aVR-kytkennässä 1 mm:n ST-nousu) (KUVA 1). Nitrosuihkeen seurauksena kehittyi oireinen hypotensio (71/45 mmHg), jonka vuoksi aloitettiin noradrenaliini-infuusio verenpainetta tukemaan. Sydämen kaikukuvauksessa nähtiin basaaliolen septumin ja takaseinän hypokinesia, vasemman kammion supistuminen oli muuten lähinnä hyperkiineettinen. Ejektiofraktio arvioitiin normaaliksi (LVEF yli 50 %), eikä merkittäviä läppävikoja todettu. Tulovaiheessa mitattu plasman troponiini I -pitoisuus oli huomattavan suuri, 8 757 ng/l (viitealue alle 45 ng/l).

Potilas siirtyi suoraan sepelvaltimoiden päivystykseen liseen varjoainekuvaukseen. Siinä nähtiin avoimet sepelvaltimot ja vasemman kammion kineangiografiassa



KUVA 1. EKG-muutokset tulovaiheessa ja osastohoidon aikana.

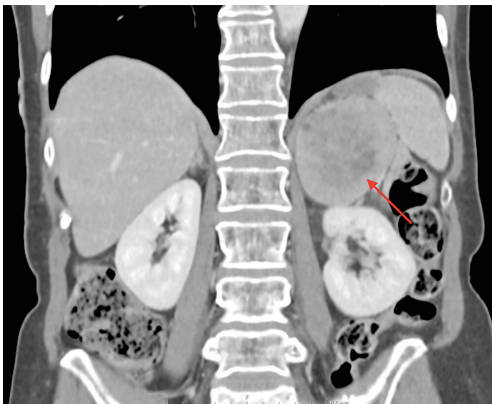


KUVA 2. Vasemman kammion kineangiografiakuvat. A. Kuvassa nähdään sydämen täyttyminen varjoaineella diastolessa. B. Systolessa apikaaliosa supistuu normaalisti, mutta basaali-osassa nähdään laaja-alainen liikehäiriö (nuolet).

(LV cine) edeltävässä kaikukuvauksessakin havaittu basaalin hypokinesia (**KUVA 2** ja **VIDEO**).

Seuraavana päivänä tehtiin vielä aorttadissekation poissulkemiseksi aortan tietokonetomografia (TT). Aortan seinämän repeämää ei todettu, mutta sivulöydöksenä nähtiin vasemmassa lisämunuaisessa kookas 6 x 7 cm:n kasvain (**KUVA 3**). Kokonaisuus herätti epäilyn mahdollisesta feokromosytoomasta ja sen laukaisemasta TTO:sta.

Jatkohoito toteutettiin yliopistollisen keskussairaalan kardiologian vuodeosastolla. Ilman varjoainetta tehdystä lisämunuaisten TT:ssä lisämunuaismuutos oli feokromosytoomalle tyypillinen: se tehostui heterogeenisesti, ja natiivitiheys oli selvästi suurempi kuin tavanomaisessa lisämunuaiskuoren adenoomassa (40 Hounsfieldin yksikköä). Infiltoivaa kasvutapaa tai levinneisyyteen viittaavaa ei kuvantamistutkimuksessa tullut esiin. Osastolla kerätyissä vuorokausivirtsanäytteissä todettiin huomattavasti suurentuneet metanefriini- ja normeta-



KUVA 3. Lisämunuaisten tietokonetomografiassa nähdään heterogeenisesti tehostuva vasemman lisämunuaisten kasvain (nuoli).

nefriinipitoisuudet sekä plasman kromogranini A -pitoisuudet (**TAULUKKO 1**). Endokrinologian poliklinikassa potilaalle aloitettiin pitkävaikutteinen alfareseptoreiden salpaajalääkitys, fenoksibentsamiini, joka suurennettiin portaittain annokseen 10 mg kolmasti päivässä. Verenpaineen hallintaan potilaalla oli käytössään myös spironolaktoni, ramipriili ja amlodipiini. Rintakipuoire väistyi seurannassa, osastohoidon aikana verenpainearvot olivat normotensiivisiä, ja potilas pääsi kotiutumaan kuuden päivän osastohoitojakson jälkeen.

Noin kahden viikon alfasalpauksen jälkeen potilaalle tehtiin vasemman lisämunuaisten laparoskooppinen poisto. Patologin lausunnossa muutos varmistui 8 cm:n läpimittaiseksi kromaffiinisolukon kasvaimeksi eli feokromosytoomaksi, eikä immunohistologisissa tai geneettisissä tutkimuksissa tullut esille syöpään viittaavaa kasvutapaa. Jälkikäteen potilasta haastatellessa kävi ilmi, että edeltävien kuukausien aikana oli ilmaantunut uutena oireena päänsärkykohtauksia ja poikkeuksellista hikoilua. Leikkauksen jälkeen potilaan verenpainelääkitykseksi on toistaiseksi jäänyt amlodipiini. Potilas on seurannassa endokrinologian poliklinikassa.

Pohdinta

TTO on palautuva vasemman kammion toimintahäiriö, jonka laukaisijana on yleensä emotionaalinen tai fyysinen stressi (70 % tapauksista). Ilmiö on kuvattu ensimmäisen kerran Japanissa 1980-luvun loppupuolella (1). TTO:n epäilyn johtuvan katekoliamiinien liikaerittymisen aiheuttamasta vauriosta. Mekanismit on ehdotettu muun muassa suoraa solutoksisuutta, sydänlihaksen lamaantumista ja mikrovaskulaarista spasmia (2).

TAULUKKO 1. Potilaan laboratoriotutkimusten tuloksia.

Arvo (viiterajat)	Tulovaihe	2. osastohoitopäivä	6. osastohoitopäivä
B-hemoglobiini (117–155 g/l)	148	137	116
B-leukosyytit (3,4–8,2 x 10 ⁹ /l)	19,9	13,9	8,2
B-trombosyytit (150–360 x 10 ⁹ /l)	322	305	326
P-kreatiniini (50–90 µmol/l)	56	49	50
P-Na (137–145 mmol/l)	138	135	133
P-K (3,3–4,9 mmol/l)	3,2	4,2	3,7
P-troponiini I (< 45 ng/l)	8757	1487	111
P-CRP (< 4 mg/l)	56	28	< 4
P-glukoosi (4–6 mmol/l)	7,2	8,9	8,8
S-kortisoli (150–650 nmol/l)	–	450	–
S-aldosteroni (< 520 pmol/l)	–	202	–
P-reniini (4,4–46,1 mU/l)	–	67,0	–
S-metanefriini (< 0,5 nmol/l)	–	28,2	–
S-normetanefriini (< 2,4 nmol/l)	–	14,4	–
S-MTA (< 0,1 nmol/l)	–	0,5	–
fP-CgA (< 1,6 nmol/l)	–	21,2	–
dU-metanefriini (< 2 µmol/l)	–	164,3	–
dU-normetanefriini (< 2,4 nmol/l)	–	35,5	–

fP-CgA = plasman kromograniini A (paastoarvo), S-MTA = seerumin metoksytyramiini

TTO oireilee samaan tapaan kuin sydäninfarkti, tyyppioreita ovat rintakipu (76 %), hengenahdistus (47 %) ja pyörtyminen (8 %). EKG on useimmiten poikkeava, tyyppisesti nähdään ST-tason nousuja (44 %), käänteinen T-aalto (41 %) tai ST-tason laskuja (8 %) (3). Sairaalaantulovaiheessa plasman troponiiniipitoisuus on suurimmalla osalla (87 %) potilaista suurentunut. Sydämen kaikukuvauksessa havaitaan usein TTO:lle tyyppinen apikaalinen liikehäiriö, jonka erottaminen etuseinäinfarktin aiheuttamasta hypokinesiaasta voi olla vaikeaa. Yksin kaikukuvauksen perusteella diagnoosia ei siis yleensä voi varmentaa, ja tavallisesti kaikille potilaille tehdään myös koronaariangiografia äkillisen sepelvaltimotautikohtauksen poissulkemiseksi ja vasemman kammion kineangiografia TTO:lle tyyppilisen vasemman kammion liikehäiriön toteamiseksi. Erotusdiagnostisena vaihtoehtona on hyvä pitää mielessä myös tulehdukselliset sydänsairaudet, joita voidaan selvittää lisää sydämen magneettikuvauksella.

Alkuperäisissä TTO:n diagnoosikriteereissä feokromosytoomaa ja TTO:ta pidettiin erillisinä tauteina ja feokromosytooma oli TTO:n pois-

sulkukriteereissä (4). Tuore Euroopan kardiologisen seuran konsensusjulkaisu pitää kuitenkin feokromosytoomaa yhtenä TTO:n laukaisijana, ja plasman metanefriinipitoisuudet kannattavatkin tutkia herkästi TTO-potilailta (2,5).

Feokromosytooman vuosittainen ilmaantuvuus on 6,6 tapausta miljoonaa asukasta kohti (6). Merkittävässä osassa (jopa 40 %) feokromosytoomista tai paraganglioomista taustalla voi olla sairaudelle altistava geenimutaatio, ja nykysuosituksen mukaan kaikille näitä kasvaimia sairastaville suositellaan geenitutkimuksia. Feokromosytooma voi esiintyä muun muassa osana neurofibromatoosi-1- ja von Hippel-Lindaun tautia sekä tyyppin 2 multippelia endokriinista neoplasiaoireyhtymää (MEN-2) (7,8). Syöpää voidaan osittain arvioida leikkauksidoksen immunohistologisen analyysin ja kuvantamistutkimusten perusteella. Ainoa selvä merkki syövästä ovat kuvantaen nähdyt etäpesäkkeet, joita voidaan todeta 5–10 %:lla potilaista diagnoosivaiheessa.

Feokromosytoomaan liittyvät sydänoireet ovat tyyppillisesti tykytyskohtauksia, ja potilaat ovat usein myös hypertensiivisiä. Harvinaisten

TAULUKKO 2. Tavanomaisen takotsubo-oireyhtymän (TTO) ja feokromosytoomaan liittyvän oireyhtymän (Feo-TTO) eroavaisuudet (14,18).

	Feo-TTO	TTO
Keski-ikä diagnoosihetkellä (vuosina)	46	66
Naissukupuoli	61 %	90 %
Ejektiofraktio	31 %	41 %
Rintakipu	42 %	76 %
Sydänperäinen verenkiertovajaus	33 %	10 %
Sairaalakuolleisuus	5 %	4 %

pääasiassa vasodilatoivia katekoliamiineja (L-dopa ja dopamiini) erittävien feokromosytoomien yhteydessä voi esiintyä myös hypotensiota (9,10). Takautuvan aineiston perusteella on arvioitu, että noin 3–11 %:lla feokromosytoomapotilaista on ollut TTO (11,12). Julkaistuja tapausselestuksia ja tapausserjoja feokromosytoomaan liittyvästä TTO:sta (Feo-TTO) on yli sata kappaletta (13–16). Myös Aikakauskirjassa on kuvattu tapaus feokromosytoomaan liittyvästä sepelvaltimospasmista (17).

Basaalinen liikehäiriö on tyyppinen ilmenemä Feo-TTO:ssa. Sitä todetaan noin 30 %:lla potilaista, kuten myös tapausselestuksemme potilaalla. Yleisesti ottaen TTO-potilailla basaalinen supistumishäiriö on verraten harvainen ilmiö (2 % kaikista TTO-potilaista) (3). Feokromosytooman lisäksi basaalista liikehäiriötä on nähty myös lukinkalvonalaisen verenvuodon, anafylaktisen sokin ja masennuslääkeyliannostusten yhteydessä. On ajateltu, että näitä tiloja yhdistää tavanomaista suurempi katekoliamiinipitoisuus. Basaalinen TTO ilmenee samankaltaisin oirein kuin tyyppinen apikaalinen TTO, mutta rintakipu on harvinaisempi ja hengenahdistus tavallisempi ensioire (**TAULUKKO 2**) (13). Vain noin puolella feokromosytoomapotilaista, joilla on basaalinen TTO, todetaan kohonnutta verenpainetta, ja hypotension esiintymistä tulovaiheessa on todettu usein myös muissa tapausselestuksissa (13,18).

TTO:ta on aluksi hoidettava kuten äkillistä sepelvaltimotautikohtausta. Tromboosilääkkeistä voidaan luopua, mikäli sepelvaltimoissa ei todeta ahtaumia. Beetasalpaaja vaikuttaisi loogiselta hoitovaihtoehdolta TTO:n hoitoon. Sen hyötyä ei ole kuitenkaan pystytty osoittamaan tutkimuksissa. On myös muistettava,

että feokromosytoomapotilailla beetasalpaajan aloitus on vasta-aiheista ennen alfasalpaajan aloitusta. ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat saattavat auttaa vasemman kammion toipumisessa ja parantaa pitkäaikaisennustetta (19). Sydämen akuuttia vajaatoimintaa ja keuhkopöhöä hoidetaan tavanomaiseen tapaan diureeteilla, non-invasiivisella ventilaatiolla (NIV) ja tarvittaessa nitroinfusiolla.

Alkuvaiheen Feo-TTO:n hoito on samankaltaista kuin tavanomaisen TTO:n. Parantava hoito on feokromosytooman poistoleikkaus, joka tehdään ensisijaisesti tähystysteitse. Kaikille leikkaukseen meneville potilaille suositellaan vähintään 10–14 vuorokauden alfasalpaajalääkitystä ennen leikkausta. Beetasalpaajan käyttöä alkuvaiheessa ei suositella, mutta beetasalpaus voidaan yhdistää tarvittaessa myöhemmin, jos potilaalla esiintyy sydämen häiritsevää tykytysoiretta. Katekoliamiinien aiheuttaman verivolyymien supistumisen sekä alfasalpaajien aiheuttaman ortostatismien vuoksi potilaille suositellaan myös runsassuolaista ruokavaliota (Na yli 5 g/vrk) ennen leikkausta ja nestetäyttöä leikkauksen aikana (7). Leikkausta edeltävän lääkityksen tavoitteena on vähentää oireita sekä perioperatiivisen hypertensiivisen kriisin ja rytmihäiriöiden esiintyvyyttä. Lisämunuaisen poistoleikkauksen jälkeen kaikkia potilaita seurataan endokrinologian yksikössä. Seurannan tiiviiden ja pituuden määrää muun muassa leikkauksessa poistetun kasvaimen laatu ja se, todetaanko taustalla geneettistä altistavaa mutaatiota (7).

Ohimenevästä luonteestaan huolimatta TTO:ta ei voida pitää täysin hyvänlaatuisena tautina, sillä siihen liittyy samankaltainen sydänperäisen verenkiertovajauksen ilmaantuvuus ja sairaalakuolleisuus kuin äkilliseen sepelvaltimotautikohtaukseen (3). Feo-TTO on vielä tavanomaista TTO:ta huonoennusteisempi tilanne, ja noin 60 %:lle potilaista kehittyy sydänkomplikaatioita verrattuna tavanomaisten TTO-potilaiden 20 %:n komplikaatioesiintyvyyteen (14,15). Sydänperäistä verenkiertovajauksista kehittyy noin 6–20 %:lle kaikista TTO-potilaista ja kolmannekselle Feo-TTO-potilaista (**TAULUKKO 2**) (18,19). Myös keuhkokongestio on yleisempää Feo-TTO-potilailla (20).

Sairaalakuolleisuuden on Feo-TTO:ssa arvioitu olevan noin 5 % ja tavanomaisessa TTO:ssa 1,8–4,1 % (3,18,21). Hieman yli sadan Feo-TTO-potilaan sarjassa sydänpysähdyksen ilmaantuvuus oli jopa 20 % ennen feokromosytoomaleikkausta, ja riski oli erityisen suuri, jos potilaalla oli epättyypillinen liikehäiriö (13).

Lopuksi

Feokromosytooma on hyvä pitää mielessä TTO:n laukaisijana, etenkin jos TTO:hon liittyy basaalin supistumishäiriö tai sydänperäinen verenkiertovajaus. ■

VALTERI MUROKE, LL, erikoistuva lääkäri, sisätaudit
HUS, sisätaudit ja kuntoutus, Jorvin sairaala

SANNA KAYE, LKT, erikoislääkäri, sisätaudit, erikoistuva lääkäri, endokrinologia
HUS, vatsakeskus, Jorvin sairaala

JOHAN LASSUS, dosentti, erikoislääkäri, sisätaudit ja kardiologia

JUHANI STEWART, LKT, erikoislääkäri, anesthesiologia ja tehohoito, kardiologia
HUS, sydän- ja keuhkokeskus, Kardiologia, Jorvin sairaala

VASTUUTOIMITTAJA
Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Valteri Muroke: Ei sidonnaisuuksia

Sanna Kaye: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk), muut sidonnaisuudet (Sanofi Oy)

Johan Lassus: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, RocheDiagnostics, ViforPharma), luottamustoimet (Aluevaltuutettu ja hallituksen jäsen, Länsi-Uudenmaan hyvinvointialue, Arbetande ledamot, Folkhälsan)

Juhani Stewart: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Iga K, Gen H, Tomonaga G, ym. Reversible left ventricular wall motion impairment caused by pheochromocytoma—a case report. *Jpn Circ J* 1989;53:813–8.
- Ghadri JR, Y-Hassan S, Lüscher TF, ym. Pheochromocytoma triggers takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2019;40:1990.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, ym. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929–38.
- Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408–17.
- Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H, ym. Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2007;71:990–2.
- Leung AA, Pasielka JL, Hyrcza MD, ym. Epidemiology of pheochromocytoma and paraganglioma: population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2021;184:19–28.
- Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, ym. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1915–42.
- Neumann HP, Young WF, Krauss T, ym. Genetics informs precision practice in the diagnosis and management of pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:201–19.
- Malindretos PM, Sarafidis PA, Geropoulou EZ, ym. Sustained hypotension complicating an extra-adrenal pheochromocytoma. *Am J Hypertens* 2008;21:840–2.
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, ym. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2068–75.
- Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, ym. Takotsubo-like cardiomyopathy in a large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract* 2017;23:1178–92.
- Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, ym. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart Br Card Soc* 2013;99:1438–44.
- Aw A, de Jong MC, Varghese S, ym. A systematic cohort review of pheochromocytoma-induced typical versus atypical Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2023;371:287–92.
- Y-Hassan S. Clinical features and outcome of pheochromocytoma-induced Takotsubo syndrome: analysis of 80 published cases. *Am J Cardiol* 2016;117:1836–44.
- Agarwal V, Kant G, Hans N, ym. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Int J Cardiol* 2011;153:241–8.
- Battise-Lignier M, Pereira B, Motreff P, ym. Acute and chronic pheochromocytoma-induced cardiomyopathies: different prognoses? *Medicine (Baltimore)* 2015. DOI:10.1097/MD.0000000000002198.
- Kettunen O, Yliaska I. Spasmaavat sepeleväitimo ja kohoava palleankaari. *Duodecim* 2019;135:1863.
- Zhang R, Gupta D, Albert SG. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: analysis and review of the literature. *Int J Cardiol* 2017;249:319–23.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, ym. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047–62.
- Awad HH, McNeal AR, Goyal H. Reverse Takotsubo cardiomyopathy: a comprehensive review. *Ann Transl Med* 2018;6:460.
- Pelliccia F, Pasceri V, Patti G, ym. Long-term prognosis and outcome predictors in Takotsubo syndrome: a systematic review and meta-regression study. *JACC Heart Fail* 2019;7:143–54.