

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

**Studijní program: Biomedicína**

**Studijní obor: Molekulární a buněčná biologie, genetik a virologie**



**MUDr. Hana Turková**

***Možnosti genetického vyšetření u pacientů  
s feochromocytomem a paragangliomem***

Possibilities of genetic testing in patients with pheochromocytoma  
and paraganglioma

**Disertační práce**

**Školitel: Doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.**

**Konzultant: Prof. MUDr. Karel Pacák, PhD., DrSc.**

**Praha, 2016**



## **Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 10.6.2016

Hana Turková



## **Poděkování:**

Tato práce vznikla v rámci postgraduálního doktorského studijního programu v biomedicíně, v oboru Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie na III. Interní klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Děkuji mému školiteli doc. MUDr. Tomáši Zelinkovi, CSc. za odborné vedení studia a pomoc a především mému školiteli – konzultantovi prof. MUDr. Karlu Pacákovi, DrSc., PhD. za možnost strávení roční stáže v jeho laboratoři v NIH v Bethesdě na oddělení lékařské neuroendokrinologie, kde byly získány hlavní podklady k mé práci, za jeho odborné vedení, všestrannou podporu a pomoc.

Poděkování za podporu patří také přednostovi III. interní kliniky 1. LF UK a VFN prof. MUDr. Štěpánu Svačinovi, DrSc., MBA a všem dalším kolegům ze III. interní kliniky, kteří mi pomáhali v odborné přípravě.

V neposlední řadě děkuji mému manželovi Ing. Miroslavu Turkovi za jeho podporu a trpělivost při mém nikdy nekončícím studiu a také za pomoc při grafickém zpracování této práce.



**Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta  
Kateřinská 32, Praha 2**

**Prohlášení zájemce o nahlédnutí  
do závěrečné práce absolventa studijního programu  
uskutečňovaného na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze**

Jsem si vědom/a, že závěrečná práce je autorským dílem a že informace získané nahlédnutím do zpřístupněné závěrečné práce nemohou být použity k výdělečným účelům, ani nemohou být vydávány za studijní, vědeckou nebo jinou tvůrčí činnost jiné osoby než autora.

Byl/a jsem seznámen/a se skutečností, že si mohu pořizovat výpisy, opisy nebo kopie závěrečné práce, jsem však povinen/a s nimi nakládat jako s autorským dílem a zachovávat pravidla uvedená v předchozím odstavci.

<b>Příjmení, jméno (hůlkovým písmem)</b>	<b>Číslo dokladu totožnosti vypůjčitele (např. OP, cestovní pas)</b>	<b>Signatura závěrečné práce</b>	<b>Datum</b>	<b>Podpis</b>

## **Obsah**

1.	Seznam použitých zkratek	12
2.	Abstrakt	16
3.	Abstract	17
4.	Úvod	18
5.	Feochromocytom a paragangliom	19
6.	Patogeneze nadprodukce katecholaminů a jejich degradace	21
7.	Působení katecholaminů a jejich receptory	25
7.1	Alfa receptory	26
7.1.1	$\alpha$ 1 receptory	26
7.1.2	$\alpha$ 2 receptory	27
7.2	Beta receptory	27
7.2.1	$\beta$ <sub>1</sub> receptory	27
7.2.2	$\beta$ <sub>2</sub> receptory	28
7.2.3	$\beta$ <sub>3</sub> receptory	28
7.3	Dopaminergní receptory	29
7.4	Receptorové poruchy	29
8.	Klinické příznaky a projevy FEO/PGL	33
8.1	Arteriální hypertenze	34
8.1.1	FEO/PGL a těhotenství	36
8.2	Další klinické příznaky a projevy typické pro FEO/PGL	36
8.3	Léky vyvolaná krize	37
9.	Vliv nadprodukce katecholaminů na orgány	38
9.1	Kardiovaskulární systém	38
9.2	Respirační systém	39
9.4	Gastrointestinální trakt	40
9.5	Nervový systém	40
9.6	Urogenitální systém	40
9.7	Zrak	41
9.8	Multiorgánové selhání	41
10.	Diagnostika FEO/PGL	43
10.1	Kdy pomýšlet na přítomnost FEO/PGL?	43
10.2	Diferenciální diagnostika FEO/PGL	44
10.3	Laboratorní diagnostika	44



10.4	Zobrazovací diagnostika	49
10.4.1	Výpočetní tomografie	49
10.4.2	Magnetická rezonance	49
10.4.3	Funkční zobrazení	50
10.4.3.1	Scintigrafie s <sup>123</sup> I-metajodbenzylguanidinem (MIBG)	50
10.4.3.2	Scintigrafie somatostatinových receptorů	51
10.4.3.3	Pozitronová emisní tomografie (PET)	52
10.5	Genetické testování	53
11.	Genetika FEO/PGL	54
11.1	Dědičná predispozice FEO/PGL	62
11.1.1	Syndromové formy FEO/PGL	62
11.1.1.1	Von Hippel-Lindau - VHL	62
11.1.1.2	Mnohočetná endokrinní neoplázie typu 2 - MEN 2	63
11.1.1.3	Neurofibromatóza – typ 1 (= morbus von Recklinghausen)	64
11.1.1.4	Syndrom familiární paragangliomatózy	65
11.1.1.4.1	Syndrom paragangliomu typ 1 – PGL1:	67
11.1.1.4.2	Syndrom paragangliomu typ 2 – PGL2:	68
11.1.1.4.3	Syndrom paragangliomu typ 3 – PGL3:	68
11.1.1.4.4	Syndrom paragangliomu typ 4 – PGL4:	69
11.1.1.4.5	Syndrom paragangliomu typ 5 – PGL5:	70
11.1.2	Další geny související se vznikem FEO/PGL	70
11.1.2.1	Transmembrane protein 127 – TMEM127	70
11.1.2.2	The MYC-associated factor X –MAX – gen	71
11.1.2.3	Endothelial PAS domain-containing protein 1 – EPAS1 = gen kódující hypoxia inducible factor 2 $\alpha$ - HIF2A	72
11.1.2.4	FH – fumarátdehydrogenázu kódující gen	72
11.1.2.5	Gen EGLN1 – Egl nine homolog 1, prolylhydroxyláza 1	73
11.1.2.6	Gen KIF1B $\beta$ – Kinesin family member 1B, transkripční varianta $\beta$	73
11.1.2.7	Gen MDH2 – malate dehydrogenase 2	73
11.1.3	Další náchylné geny	74
11.1.3.1	Gen BAP1 – BRCA1 associated protein-1	74
11.2	Sporadické tumory	74
11.2.1	HRAS gen – virový onkogen Harveyova myšího sarkomu	75
11.2.2	KRAS gen – virový onkogen Kirstenova myšího sarkomu	75
11.2.3	Gen IDH1 – isocitrátdehydrogenáza 1	75

11.2.4	Gen TERT – telomerase reverse transcriptase	75
12.	Terapie FEO/PGL	76
12.1	Medikamentózní terapie	76
12.1.1	Předoperační	76
12.1.2	Perioperační	77
12.1.3	Pooperační	77
12.1.4	Terapie inoperabilního FEO/PGL	78
12.2	Chirurgická léčba	78
12.3	Pooperační sledování + sledování nosičů zárodečné mutace	79
13.	Maligní FEO/PGL	82
13.1	Mutace v genech <i>SDHB</i> , <i>MAX</i> , <i>FH</i>	82
13.2	Další nezávislé faktory asociované s maligním/ metastatickým chováním	82
13.2.1	Velikost primárního tumoru	83
13.2.2	Lokalizace primárního tumoru	83
14.	Cíl práce	83
15.	Metody výzkumu	88
15.1	Měření krevního tlaku	88
15.2	Diagnostika kardiovaskulárních komplikací	88
15.3	24 hodinový sběr moči	88
15.4	Odběr krve k vyšetření plazmatických metanefrinů	89
15.5	Vyšetření katecholaminů a metanefrinů	89
15.6	Další biochemická vyšetření	89
15.7	Genetické vyšetření FEO/PGL	89
15.8	Lokalizace FEO/PGL	90
15.9	Analýza dat	90
16.	Vlastní výsledky výzkumné práce	92
16.1	Vysoká incidence kardiovaskulárních komplikací u feochromocytomu	92
16.2	Feochromocytom a markry oxidativního stresu	100
16.3	Biochemická kontrola po odstranění feochromocytomu: jak brzy?	106
16.4	Charakteristiky a výsledky u metastatického <i>SDHB</i> a sporadického feochromocytomu/ paragangliomu: studie v NIH	111
16.5	Feochromocytom – klinická evidence	126

16.6	Feochromocytom – nádor zajímavý i pro kardiology – klinická evidence	132
16.7	Hereditární feochromocytom a paragangliom	140
16.8	Feochromocytom – fokus na onemocnění	146
17.	Diskuze a závěr	153
18.	Summary	157
19.	Vlastní publikace autora	161
19.1	Publikace s IF, které jsou podkladem disertační práce	161
19.2	Publikace bez IF, které jsou podkladem disertační práce	161
19.3	Publikace s IF, které nejsou podkladem disertační práce	161
19.4	Publikace bez IF, které nejsou podkladem disertační práce	162
19.5	Abstrakta v časopisech s IF	162
19.6	Prezentace a ocenění	162
20.	Seznam použité literatury	164
21.	Přílohy	185
21.1	Seznam obrázků a tabulek	185
21.2	Identifikační záznam	187

## **1. Seznam použitých zkratk**

A	- adrenalin
AADC	- L-aromatic acid decarboxylase – dekarboxyláza aromatických kyselin
ACTH	- adrenokortikotropní hormon
AD	- autosomálně dominantní
ADH	- alkohol dehydrogenáza
AKT	- protein kinase – B (= PKB)
AMP	- adenosin monofosfát
ARDS	- acute respiratory distress syndrome
ATA	- American Thyroid Association
AV	- atrioventrikulární
BAP1	- BRCA 1 associated protein 1
ca	- karcinom
cAMP	- cyklický adenosin monofosfát
CIMP	- CpG island methylator-like phenotype
CMP	- cévní mozková příhoda
CNS	- centrální nervová soustava
CRH	- kortikotropin uvolňující hormon
CT	- výpočetní tomografie
CVD	- cyklofosfamid, vincristin, dacarbazin
DA	- dopamin
DAG	- diacylglycerol
DBH	- dopamin- $\beta$ -hydroxyláza
DHPG	- dihydroxyfenylglykol
DOPA	- 3,4-dihydroxyfenylamin
DTPA-	- $^{111}\text{In}$ -dietyltriaininpentaoctová kyselina
EANM	- Evropská společnost pro nukleární medicínu
EGLN1	- Egl nine homolog prolylhydroxyláza 1
EPAS1	- endothelial PAS domain containing protein 1 = gen kódující hypoxia inducible factor 2 alfa – HIF2A
EPO	- erythropoetin
ERK	- extracellular signal-regulated kinases

FDG	- <sup>18</sup> F –fluorodeoxyglukóza
FDOPA	- <sup>18</sup> F –dihroxifemylalamin
Fen.	- biochemický fenotyp
FEO	- feochromocytom
FH	- fumarát dehydrogenáza
GIST	- gastrointestinální stromální tumor
GIT	- gastrointestinální trakt
GLUT1	- glukózový transportér 1
her.	- hereditabilita = dědičnost
HRAS	- virový onkogen Harveyova myšího sarkomu
chrom.	- chromozom
IDH1	- isocitrát dehydrogenáza 1
IM	- infarkt myokardu
IP3	- inositol trifosfát
KIF1Bβ	- kinesin family member 1B, transkripční varianta β
KOMT	- (COMT) katecholamin-O-methyltransferáza
KRAS	- virový onkogen Kirstenova myšího sarkomu
KV	- kardiovaskulární
MAO	- monoamino oxidáza
MAPK	- mitogen-activated protein kinases = mitogenem aktivované proteinové kinázy (dříve nazývané ERK)
MAX	- MYC associated factor X
MDA	- malondialdehyd
MDH2	- malát dehydrogenáza 2
MEN2	- mnohočetná endokrinní neoplázie typu 2
MHPG	- metoxyhydroxyfenylglykol
MHPG- SO <sub>4</sub>	- metoxyhydroxyfenylglykol sulfát
MIBG	- <sup>123</sup> I –metajodbenzylguanidin
MN	- metanefrin
MR	- magnetická resonance
MTC	- medulární karcinom štítné žlázy
mTOR	- mammalian target of rapamycin
NA	- noradrenalin

NF1	- neurofibromatóza typu 1
NMN	- normetanefrin
NMN-SO <sub>4</sub>	- normetanefrin sulfát
NS	- non-sekretorický (nesečernující, biochemicky němý)
NSTEMI	- non-ST-elevation myocardial infarction = infarkt myokardu bez ST elevací
onem.	- onemocnění
PET	- position emission tomography = pozitronová emisní tomografie
PGL	- paragangliom
PGL1-5	- syndrom familiární paragangliomatózy 1-5
PI3K	- fosfatidylinositol 3-kináza
PIP2	- fosfatidylinositol 4,5-bisfosfát
PMC	- feochromocytomová multisystémová krize
PNMT	- fenyletanolamin-N-metyltransferáza
RAF	- rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	- rat sarcoma virus
RET	- Rearranged during transfection
SA	- sinoatriální
SDH	- succinate dehydrogenase complex subunit A, B, C, D = sukcinát dehydrogenázový mitochondriální komplex – podjednotka A, B, C, D
A,B,C,D	
SDHx	- sukcinát dehydrogenázový komplex
SDNAF2	- succinate dhydrogenase complex assembly factor 2
SOD	- superoxid dismutáza
somat	- somatický
SPECT	- jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SRS	- scintigrafie somatostatinových receptorů
ST	- sporadický tumor
STEMI	- ST -elevation myocardial infarction = infarkt myokardu s ST elevacemi
SULT	- sulfotransferáza typu 1A3
1A3	
TERT	- telomerase reverse transcriptase

TMEM127 - transmembránový protein 127

VEGF - vascular endothelial growth factor = vaskulární endoteliární  
růstový faktir

VHL - von Hippel-Lindau

VMA - kyselina vanylmandlová

WHO - World Health Organization – Světová zdravotnická organizace

zárod. - zárodečný (germinální)

## **2. Abstrakt**

Feochromocytom/ paragangliom (FEO/PGL) může vznikat na podkladě dědičné genetické mutace různých genů, pojí se s vysokým rizikem rozvoje sekundární hypertenze, orgánového postižení a metastatického onemocnění, které může mít fatální následky. Cílem práce bylo zaměřením na možnosti genetického vyšetření u pacientů s FEO/PGL, zejména u pacientů s maligními tumory. Problematika FEO/PGL se ale týká nejen vyšetření a stanovení rizik z něho vyplývajících, ale i další terapie a sledování včetně vhodných doporučení pro klinickou praxi.

Prokázali jsme 20% incidenci kardiovaskulárních (KV) komplikací již před stanovením definitivní diagnózy FEO/PGL, hlavně arytmiických, následovaných komplikacemi při myokardiální ischemii a akcentací aterosklerózy. Vzestup hladiny vitamínu C a pokles hladiny malondialdehydu (MDA) po úspěšném odstranění tumoru pokázal snížení oxidativního stresu pooperačně. Zjistili jsme, že je možné již brzké pooperační testování hladin plazmatických metanefrinů k potvrzení úspěšnosti chirurgického odstranění FEO/PGL, neboť nebyla prokázána signifikantní korelace mezi hladinami plazmatických metanefrinů a pooperačním vyšetřovacím intervalem. Rozložení četnosti metastatických tumorů s mutacemi v *SDHB* genu a sporadických tumorů (ST) je u dospělých pacientů přibližně stejné, u dětí bylo zjištěno 5x více FEO/PGL s mutacemi v *SDHB* genu, ale s delším přežíváním než u dospělých s touto mutací. Nádory nad 4,5 cm byly častěji primárně metastatické a noradrenergní PGL. Naše data neprokázala větší rozdíly mezi nadprodukcí typu katecholaminů či metanefrinů v souvislosti s věkem, metastatické tumory jsou podobně agresivní jak u dětí, tak u dospělých. U dospělých pacientů je lepší 10-leté přežívání u ST. Výsledky naší práce podporují doporučení pro dlouhodobé sledování pacientů: vyšetření *SDHB* mutace u všech pacientů s FEO/PGL diagnostikovaným v dětství, zvýšení frekvence sledování starších pacientů a pacientů s tumory nad 4,5 cm a celotělová zobrazovací vyšetření u pacientů s *SDHB* mutací pro vysokou pravděpodobnost záchytu metastatického onemocnění v kostech již v době diagnózy.

**Klíčová slova:** feochromocytom, paragangliom, metanefriny, genetická mutace, metastatický tumor, oxidativní stres, přežívání



### **3. Abstract**

Pheochromocytoma/ paraganglioma (FEO/PGL) may be developed on the basis of an inherited genetic mutation of different genes. They are associated with a high risk of developing of secondary hypertension, organ damage and metastatic disease that can be fatal. The aim was to focus on the possibility of genetic testing in patients with FEO/PGL, especially in patients with malignant tumors. The issue FEO/PGL, however, concerns not only the examination and assessment of risks arising therefrom, as well as other therapies and monitoring, including appropriate recommendations for clinical practice.

We demonstrated a 20% incidence of cardiovascular (CV) complications before determining the final diagnosis of FEO/PGL, mainly arrhythmic, followed by complications of myocardial ischemia and accentuate atherosclerosis. Elevated levels of vitamin C and decreased levels of malondialdehyde (MDA) following the successful removal of the tumor demonstrated reduction of oxidative stress postoperatively. We found that early postoperative testing of levels of plasma metanephrines to confirm the success of surgical removal of FEO/PGL is already possible, since there was no significant correlation between plasma levels of metanephrines and postoperative examination interval. Distribution of frequency of metastatic tumors with mutations in *SDHB* gene and sporadic tumors (ST) in adult patients is approximately the same, in children we found 5 times more FEO/PGL with mutations in *SDHB* gene, but with longer survival than in adult patients with this mutation. Tumors greater than 4.5 cm were more primary metastatic and noradrenergic PGL. Our data did not show significant differences between overproduction of different types of catecholamines or metanephrines in connection with age. Metastatic tumors are similarly aggressive in both children and adults. Adult patients with ST have better 10-year survival interval. The results of our study support recommendations for long-term follow up of patients, examination of *SDHB* mutations in all tumors diagnosed in childhood, increase the frequency of follow up in elderly and patients with tumors greater than 4.5 cm, whole body imaging in patients with *SDHB* mutations for a high probability of detection of metastatic disease in bone at the time of diagnosis.

**Key words:** pheochromocytoma, paraganglioma, metanephrines, genetic mutation, metastatic tumor, oxidative stress, survival

#### **4. Úvod**

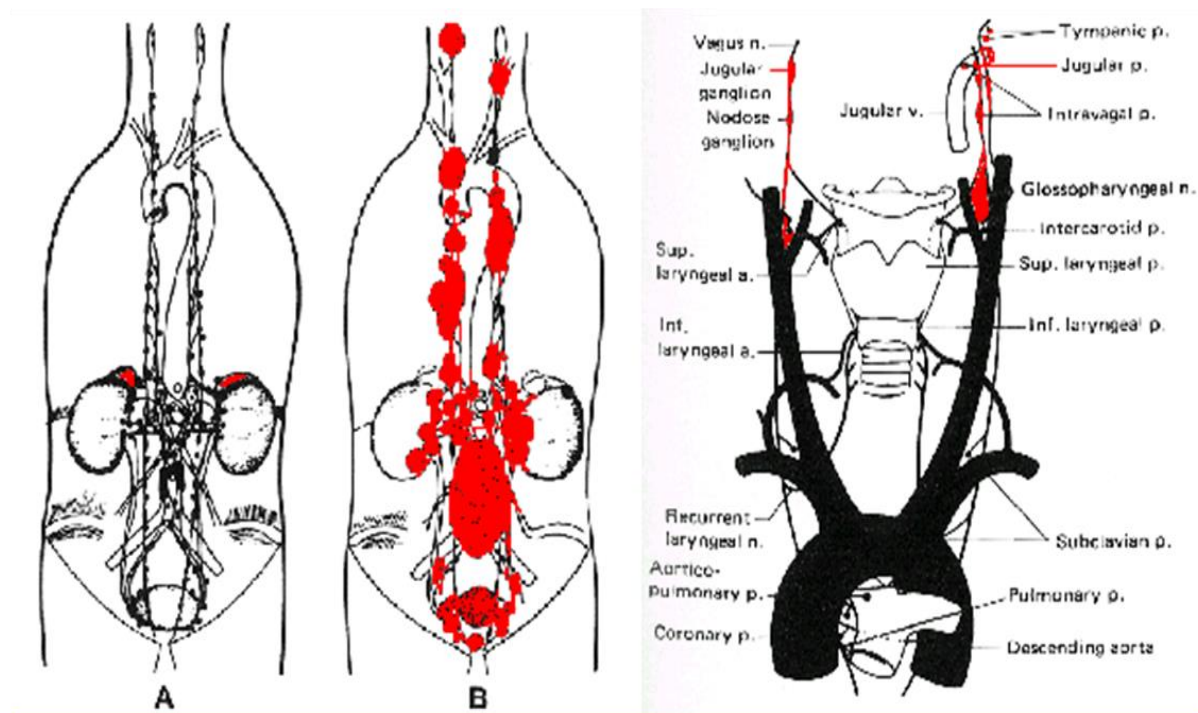
Arteriální hypertenze je hlavním rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních nemocí, které jsou nejčastější celosvětovou příčinou úmrtí (Kaplan & Victor, 2009). Esenciální hypertenze představuje 95% hypertenzní populace, sekundární hypertenze tvoří méně než 5%. Odlišení sekundární hypertenze od primární je důležité pro možnosti specifické léčby, která může vést u odstranitelných příčin k vymizení hypertenze nebo jejímu podstatnému zlepšení a tím i ke snížení rizika rozvoje kardiovaskulárních nemocí (Widimsky Jr., et al., 2008). Feochromocytom nebo paragangliom (FEO/PGL), který je vzácnou příčinou sekundární hypertenze, je nádor z chormafinních buněk, který může vznikat na podkladě dědičné genetické mutace různých genů a vyskytovat se v benigní i maligní formě. Krom arteriální hypertenze může vyvolat závažné až život ohrožující stavy, proto je správná a včasná diagnostika tohoto onemocnění předpokladem úspěšné terapie a prevence fatálních komplikací s ohrožením života pacienta. Vzhledem k dědičnosti lze na základě genetických vyšetření aktivně vyhledávat a pravidelně sledovat doposud zdravé jedince s vysokým rizikem vývoje FEO/PGL (Musil, et al., 2012) (Zelinka, 2016).

Tato práce se zabývá vlivem přítomnosti FEO/PGL celkově na organismus i jednotlivé orgány pacienta a hlavně možnostmi genetického vyšetření pacientů s tímto onemocněním a jejich příbuzných pro včasnou detekci onemocnění a možností prevence rozvoje komplikací s ním souvisejících a v neposlední řadě i doporučeními pro budoucí praxi.

Výsledky práce byly publikovány v domácích i zahraničních časopisech s impact faktorem a byly prezentovány na českých i evropských kongresech zabývajících se problematikou arteriální hypertenze a genetiky nádorových onemocnění.

## 5. Feochromocytom a paragangliom

Feochromocytomy (FEO) a paragangliomy (PGL) jsou nádory vznikající z chromafinních buněk v dřeni nadledvin nebo extra-adrenálních paragangliích (DeLellis & al, 2004).



Feochromocytom Funkční paragangliom Paragangliom hlavy a krku

Obr. 1: Lokalizace feochromocytomu a extraadrenálních paragangliomů (Lips, et al., 2006).

Termín feochromocytom („hnědé barvy“) byl poprvé použit Pickem v roce 1912 a poprvé byl odoperován Rouxem ve Švýcarsku v roce 1926 a C. H. Mayoem v roce 1927 v USA. Termín chromafinní systém a paragangliom použil poprvé Alfréd Kohn, profesor histologie na pražské Karlově univerzitě na přelomu 19. a 20. století (Pacak, 2008). FEO/PGL mohou metabolizovat, skladovat, ale ne vždy vylučovat katecholaminy, 23% tumorů z parasympatických paraganglií vylučují jen dopamin nebo jeho metabolit metoxytyramin (Lehnert, 2004) (van Duinen & al., 2010).

<b>Charakteristika</b>	<b>Sympatoadrenální</b>	<b>Parasympatické</b>
<b>Přítomnost chromafinu</b>	chromafinní PGL	non-chromafinní PGL, často nazývané chemodektomy nebo glomus tumory
<b>Lokalizace</b>	nejčastěji dřeň nadledviny	hlava a krk, horní mediastinum
<b>Distribuce</b>	symetricky podél pre- a paravertebrální osy (thorakoabdominální a pánevní PGL)	nalezeny ve 20 lokalizacích (karotické tělísko – nejčastěji, foramen jugulare, Jacobsenův tympanický plexus, vagální a aortální PGL v horním mediastinu)
<b>Hormonální aktivita</b>	většinou hormon. aktivní (adrenalin, noradrenalin, dopamin, L-DOPA)	Hormonálně inaktivní v 95%, zřídka produkce katecholaminů

**Tabulka 1.** Charakteristika dvou hraničních kategorií paragangliomů dle World Health Organisation (WHO) Classification (DeLellis & al, 2004).

Role paraganglií je homeostáza přímo jako chemických sensorů nebo přímo sekrecí katecholaminů při odpovědi na stres (Baysal, 2002). FEO/PGL krom projevů symptomů jako hypertenze, tachykardie, bolest hlavy, zčervenání, úzkost a panické ataky aj. mohou mít navíc projevy metabolické jako hyperglykémie, laktátová acidóza a ztráta hmotnosti (Tabulka 4 a 6). Nádory bez hormonální nadprodukce se projevují většinou útlakem a bolestí či jako náhodně zjištěná resistance, tympanické PGL pak tinnitem. Normální krevní tlak nebo dokonce hypotenze jsou běžné u pacientů s PGL produkujících dopamin (Erlie & Neumann, 2009) (Lefebvre & Foulkes, 2014).

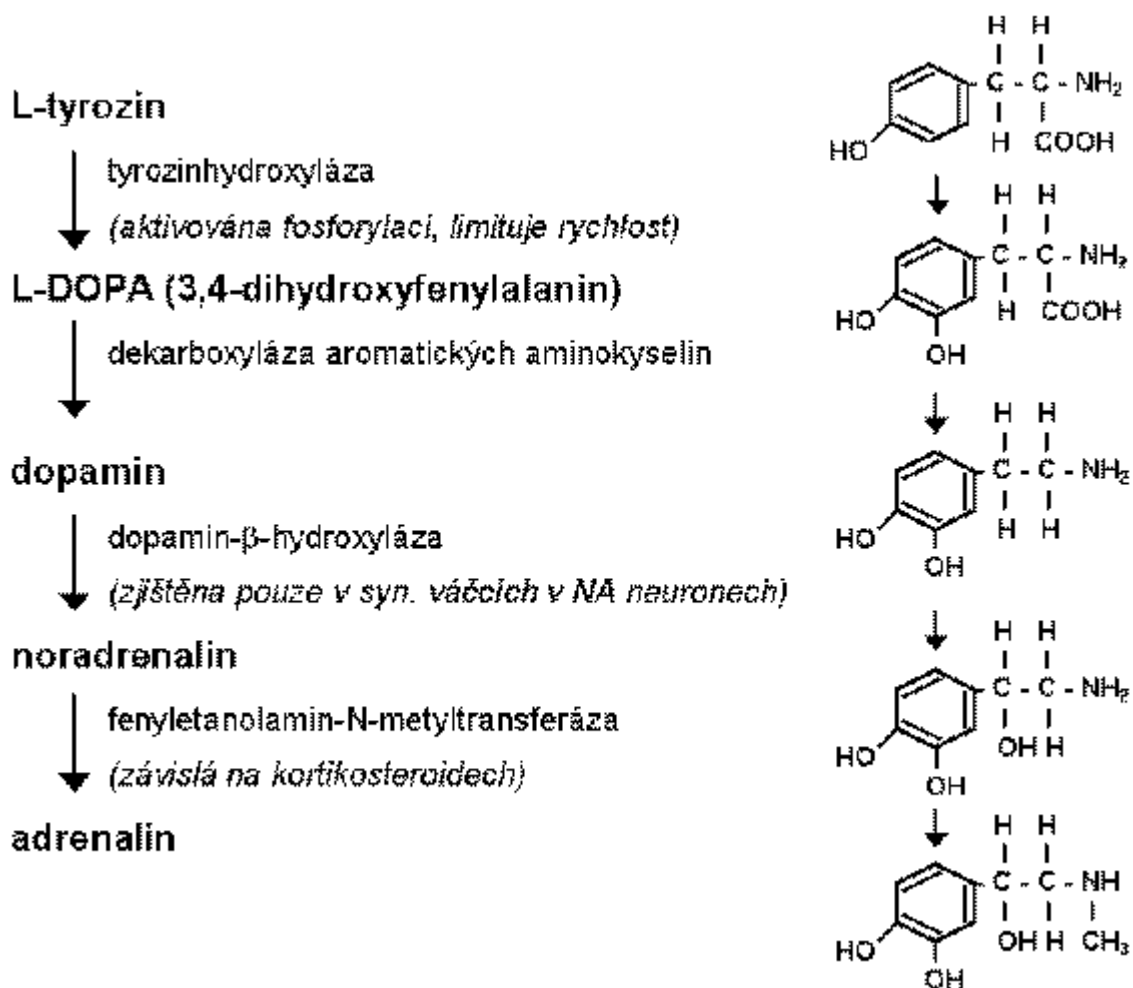
V odborné veřejnosti byly FEO/PGL známy jako nádory 10 %. Do roku 2000 bylo 10 % těchto nádorů považováno za dědičné v rámci genetických syndromů, 10 % pro familiární výskyt stejně jako pro lokalizaci tohoto nádoru (adrenální vs. extraadrenální). Výsledky současných studií ukazují přítomnost kauzálních

mutací u přibližně 35–40 % feochromocytomů nebo paragangliomů. I když se většina FEO/PGL vyskytuje sporadicky, může se až v 25 % jednat o familiární nádory. Familiární formy jsou často multifokální nebo bilaterální a objevují se v mladším věku než sporadické případy (Karagiannis & al, 2007). FEO/PGL se nejčastěji vyskytují ve věku mezi 40 a 50 roky s mírnou převahou u žen, asi v 85% případů pocházejí z chromafinní tkáně dřeně nadledviny a v přibližně 15% případů z extraadrenální chromafinní tkáně (Elder, 2005). FEO bývá často diagnostikován ve 4 – 5% náhodně zjištěných tumorů nadledvin – incidentalomů. Celkový počet takto náhodně objevených FEO/PGL dnes dosahuje až 30% všech těchto diagnostikovaných tumorů. Není vzácností, že FEO/PGL bývají diagnostikovány až při sekci, kdy mohou být i příčinou úmrtí, a to v 0,05% (Zelinka, et al., 2007). Dle lokalizace a počtu tumorů v době diagnózy lze FEO/PGL rozdělit na solitární adrenální nebo extraadrenální, adrenální bilaterální, mnohočetné nebo metastatické (Pacak, 2008). Malignita je u FEO/PGL dle WHO klasifikace definována jen při průkazu metastáz v místech, kde se chromafinní tkáň běžně nevyskytuje, nejčastěji do lymfatických uzlin, kostí, jater a plic, ne tedy při lokální invazivitě (DeLellis, 2004). Prevalence malignity u FEO/PGL je v rozmezí od 2% do 26% (John, et al., 1999) (Korevaar & Grossman, 2011), především v závislosti na genetickém pozadí – maligní nádory se vyskytují především u mutace genu B podjednotky sukcinátdehydrogenázy.

## **6. Patogeneze nadprodukce katecholaminů a jejich degradace**

Chromafinní buňky syntetizují katecholaminy z aminokyseliny tyrozinu převážně ve dřeni nadledvin, dopaminergních a noradrenergních neuronech, dále pak i v periferních buňkách gastrointestinálního traktu a ledvin. Syntéza katecholaminů je primárně regulovaná cytoplasmatickým enzymem tyrozin hydroxylázou, která konvertuje tyrozin na 3,4-dihydroxyphenylalanin (DOPA). V dopaminergních neuronech pokračuje syntéza dekarboxylázou aromatických kyselin (AADC = L-aromatic acid decarboxylase), která přeměňuje L-DOPA na dopamin a tím zde i končí. Dále se dopamin (DA) z cytoplazmy přesune do vezikulárních zásobních granul. Dopamin je v dopaminergních neuronech centrálního nervového systému

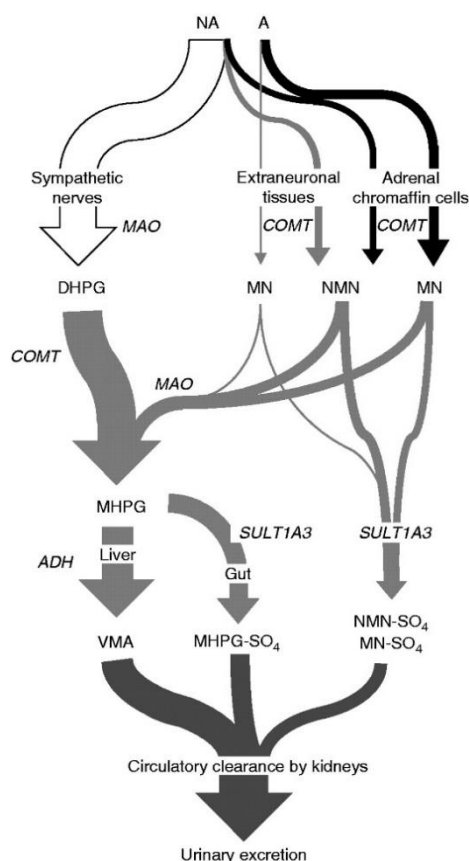
(CNS) konečným produktem, slouží zde jako přenašeč nervového vzruchu. V noradrenergických neuronech pak pokračuje syntetická dráha dál, a to konverzí dopaminu na noradrenalin (NA) pomocí dopamin- $\beta$ -hydroxylázy (DBH). Enzym DBH se vyskytuje pouze v těch buňkách, které syntetizují noradrenalin a adrenalin (A). Noradrenalin je konečným produktem jejich syntézy stejně jako v buňkách nervových zakončení. Výjimku tvoří buňky dřeně nadledvin, kde je noradrenalin metabolizován ze 75% na adrenalin enzymem PNMT (fenyletanolamin-N-metyltransferáza). Vytvořený adrenalin je dále přesunut do chromafinních granul, kde je uchováván až do svého uvolnění (Eisenhofer, et al., 2011). Nadprodukce adrenalinu je tedy typická pro FEO (častěji spolu s noradrenalinem, méně často izolovaně), kdežto funkční PGL produkují především noradrenalin (i v kombinaci s dopaminem). Tumory asociované s von Hippel-Lindau (VHL) onemocněním produkují pouze noradrenalin (Pacak, 2008; Manger & Gifford, 1996). Tumory s mutacemi v genech pro fumarátdehydrogenázu (*FH*), endothelial PAS domain-containing protein 1 = gen kódující hypoxia inducible factor 2 $\alpha$  (*EPAS1* = *HIF2A*) a sukcinátdehydrogenázový komplex (*SDHx*) produkují predominantně noradrenalin s nízkými hladinami adrenalinu. Tumory s mutacemi v genech rearranged during transfection (*RET*), pro neurofibromatóza typu 1 (*NF1*), transmembránový protein 127 (*TMEM127*), MYC associated factor X (*MAX*) a virový onkogen Harveyova myšího sarkomu (*HRAS*) mívají zvýšené hladiny noradrenalinu i adrenalinu (Eisenhofer, et al., 2001) (Eisenhofer, et al., 2011). Dopamin bývá znakem nižší diferenciaci nádorové buňky, která je typická především pro nádory vzniklé na podkladě mutace genu B podjednotky sukcinátdehydrogenázy. Dopamin-produkující tumory jsou nalézány méně často a jsou vždy extraadrenální (Proye, et al., 1986). Tyto tumory mají sníženou expresi DHB, která způsobuje snížení produkce noradrenalinu a akumulaci dopaminu (Yasunari, et al., 2000). U FEO/PGL je korelace mezi genotypem a biochemickým fenotypem – tj. druhem vylučovaných katecholaminů nebo jejich metabolitů a s tím i souvisejícími klinickými příznaky (Tabulka 3) (Pacak, 2007).



**Obr. 2:** Biosyntéza katecholaminů

Zatímco sekrece katecholaminů nádorem bývá velmi variabilní, jejich metabolismus představuje neustálý a na katecholaminech nezávislý proces. Primárně se nejdříve objevuje v buňkách, ve kterých jsou katecholaminy syntetizované (Eisenhofer, et al., 2004b). Nádorové buňky stejně jako normální buňky dřeně nadledvin obsahují katechol-O-metyltransferázu (KOMT), jež metabolizuje noradrenalin na normetanefrin, adrenalin na metanefrin a dopamin na metoxytyramin. Tento metabolismus závisí na uvolňování katecholaminů ze zásobních vezikul do cytoplasmy (Eisenhofer, et al., 2011). Tato metabolická cesta je hlavní cestou metabolismu katecholaminů v nádorové buňce (naproti tomu monoaminoxidázy metabolizují noradrenalin v sympatických nervových zakončeních), jež probíhá konstantně, a proto mívá stanovení metabolitů katecholaminů větší diagnostickou senzitivitu pro diagnózu feochromocytomu

než stanovení vlastních katecholaminů. Téměř všechny extra-adrenální paragangliomy nemají fenylethanolamin-N-methyltransferázu, a proto produkují NA a jeho metabolit normetanefrin (NMN) a ne A a metanefrin (MN) (Pacak, 2008) (Marek, 2004). Plazmatické koncentrace katecholaminů nebo množství močových katecholaminů pouze velmi hrubě koreluje s velikostí nádoru (Eisenhofer, et al., 1998). Naopak plazmatické koncentrace metanefrinů nebo množství vyloučených močových metanefrinů v důsledku metabolismu katecholaminů uvnitř nádoru a nezávislosti tohoto procesu na uvolňování katecholaminů ukázaly výrazně pozitivní korelaci s velikostí nádoru a z tohoto důvodu jsou užitečné k posouzení rozsahu a progresu onemocnění (Eisenhofer, et al., 1999) (Eisenhofer, et al., 2005).



**Obr. 3:** Biodegradace katecholaminů: neuronální, extraneuronální a adrenální cesty metabolismu noradrenalinu a adrenalinu (Eisenhofer, et al., 2011).

**Zkratky:** A: adrenalin; ADH: alkoholdehydrogenáza; DHPG: dihydroxyfenylglycol; MHPG: metoxyhydroxyfenylglycol; MHPG-SO<sub>4</sub>: metoxyhydroxyfenylglycol sulfát; MN: metanefrin; NA: noradrenalin; NMN: normetanefrin; NMN-SO<sub>4</sub>: normetanefrin sulfát; MN-SO<sub>4</sub>: metanefrin sulfát; MAO: monoamin-oxidáza;

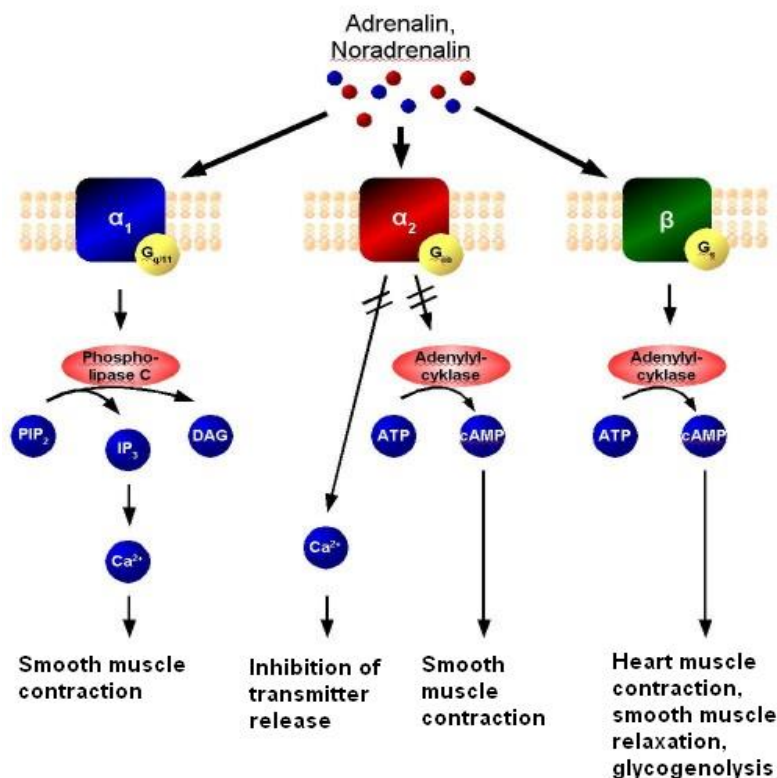


COMT: katechol-O-metyltransferáza; SULT1A3: sulfotransferáza typu 1A3; VMA: kyselina vanillylmandlová.

FEO/PGL mohou produkovat další hormony a peptidy včetně adrenomedulinu, vazoaktivního intestinálního peptidu, adrenokortikotropního hormonu (ACTH), neuropeptidu Y, endotelinu-1, somatostatinu, atrial natriuretického faktoru a paratyreoidního hormon-related peptidu. Klinické projevy nadprodukce těchto působků mohou záviset i na vazokonstrikčních či vazodilatačních schopnostech těchto substancí současně spolu s hyperkatecholaminemií (Manger & Gifford, 1996) (Letizia, et al., 2001) (Sano, et al., 1983) (Nijhoff, et al., 2009) (de Senanayake, et al., 1995) (Oishi, et al., 1994) (Manger & Eisenhofer, 2004).

## **7. Působení katecholaminů a jejich receptory**

Katecholaminy působí na orgánově specifické membránové receptory, což vysvětluje jejich působení na cílové orgány při jejich excesivním uvolňování z FEO/PGL. Přenos signálu dovnitř buňky uskutečňují spojením s regulačními proteiny. Adrenoreceptory rozdělil již v r. 1948 Ahlquist na  $\alpha$  a  $\beta$  typy na základě farmakologických kritérií dle odezvy k selektivním agonistům a antagonistům (Ahlquist, 1948). Receptory skupiny alfa jsou citlivější k adrenalinu než izoprenalinu, beta-adrenoreceptory reagují přesně naopak. V těle se v typickém případě váže noradrenalin spíše na alfa-adrenoreceptory, zatímco adrenalin na adrenoreceptory skupiny beta; existuje však mnoho výjimek. Podrobněji se rozlišují ještě  $\alpha_1$  a  $\alpha_2$  adrenoreceptory, stejně tak  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  a  $\beta_3$  adrenoreceptory; každý se specifickou funkcí (Obrázek 3). Dopaminové receptory se dělí na D1-D5 (Lefkowitz, 1979) (Missale, et al., 2010). Noradrenalin tedy signalizuje cestou  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  a  $\beta_1$  receptorů, adrenalin primárně pouze přes  $\beta_1$  a  $\beta_2$  receptory. Dopamin při normálních hladinách nemá příliš efekt na adrenergní receptory, ale při elevovaných plasmatických hladinách může stimulovat oba  $\alpha$  i  $\beta$  receptory (Manger & Gifford, 1996). Existuje řada léků potencujících či blokujících jednotlivé receptory (Tabulka 2).



**Obr. 4:** Schematické působení na jednotlivých druzích adrenergických receptorů (Sven Jähnichen. Partially translated by Mikael Häggström ).

## 7.1 Alfa receptory

Alfa receptory nacházíme především v hladké svalovině včetně cév. Obecně způsobují zvýšenou glykogenolýzu v játrech, zvýšenou glukoneogenezi a relaxaci hladkého svalstva ve střevech (Silbernagl & Despopoulos, 2004).

### 7.1.1 $\alpha_1$ receptory

Alfa<sub>1</sub> receptory působí přes s proteiny spojené G<sub>q</sub> receptory, které po přijetí signálu aktivují phospholipázu C, která rozštěpí fosfatidylinositol 4,5-bisfosfát (PIP<sub>2</sub>) na inositol trifosfát (IP<sub>3</sub>) a diacylglycerol (DAG), jež spustí signalizační kaskádu (Smith, et al., 2009). Specifické působení  $\alpha_1$  receptorů zahrnuje kontrakci hladkých svalů způsobujících vazokonstrikci v mnoha krevních cévách včetně cév v kůži, gastrointestinálním traktu, renálních arteriích (Schmitz, et al., 1981) a v mozku. Vazokonstrikce způsobí vzestup systémového krevního tlaku a redukuje orgánovou perfuzi. Další oblasti, ve kterých dochází ke kontrakcím hladkých svalů, jsou v ureteru, vas deferens, arrector pili muscles,

v těhotné děloze, uretrálním sfinkteru, urotelu a v lamina propria (Moro, et al., 2013). Dále v malých bronchiolích a v krevních cévách řasnatého tělíska, kde stimulace způsobuje mydriázu. Další efekty zahrnují glykogenolýzu a glukoneogenezi z tukové tkáně a jater, sekreci potních žlaz a reabsorpci sodných iontů v ledvinách (Fitzpatrick, et al., 2004). Alfa<sub>1</sub> receptory nalézáme však i ve svalovině myokardu, jejich stimulace má pozitivní inotropní efekt (Manger & Gifford, 1996). Antagonisté α<sub>1</sub> receptorů mohou být využity v terapii arteriální hypertenze, při anxietě a panických atakách. (Tabulka 3).

### 7.1.2 α<sub>2</sub> receptory

Alfa<sub>2</sub> receptory jsou lokalizované na presynaptickém povrchu v sympatických gangliích, které se pojí s G<sub>i/o</sub> proteiny, po přijetí signálu dochází v cílové buňce k inhibici syntézy adenosin monofosfátu (AMP) (Silbernagl & Despopoulos, 2004). Po uvolnění noradrenalinu do synaptické štěrbiny dojde ke stimulaci α<sub>2</sub> receptoru a tím ke snížení uvolnění noradrenalinu z presynaptických granulí, podporujícímu arteriální vazodilataci a koronární vazokonstrikci (Manger & Gifford, 1996). α<sub>2</sub> receptory nalézáme také na terminální membráně nervu postsynaptického adrenergního neuronu. Rozlišujeme tři podtypy α<sub>2</sub> receptoru: α<sub>2A</sub>, α<sub>2B</sub> a α<sub>2C</sub>. Specifické působení na α<sub>2</sub> receptorech zahrnuje i inhibici uvolňování inzulínu z pankreatu – tedy beta buněk a zvyšuje uvolňování glukagonu z alfa buněk (Fitzpatrick, et al., 2004), způsobuje kontrakci sfinkterů v gastrointestinálním traktu a zvyšuje agregaci trombocytů (Silbernagl & Lang, 2012). (Tabulka 3).

## 7.2 Beta receptory

Beta receptory obecně zvyšují svalovou glykogenolýzu a jaterní glukoneogenezi a glykogenolýzu, mobilizaci zásobního tuku, zrychlení srdeční frekvence a prohloubení stahu myokardu. Po přijetí signálu dochází v cílové buňce ke zvýšené produkci cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) (Silbernagl & Despopoulos, 2004).

### 7.2.1 β<sub>1</sub> receptory

Beta<sub>1</sub> receptory jsou umístěny ve svalovině komorového myokardu a svalovině síní a mohou být stimulovány jak adrenalinem, tak noradrenalinem. Specifické účinky β<sub>1</sub> receptorů zahrnují zvýšení srdečního výdeje zvýšením srdeční

frekvence (pozitivní chronotropní efekt), zvýšení srdeční stažlivosti (pozitivní inotropní efekt), který je silnější, než při stimulaci  $\alpha_1$  receptoru, zrychlení vedení akčního potenciálu (pozitivní dromotropní efekt), zvýšení srdeční dráždivosti (pozitivní bathmotropní efekt) a zrychluje relaxaci (lusitropismus). Dále dochází ke zvyšování sekrece reninu z juxtaglomerulárních buněk ledvin a ghrelinu v žaludku (Silbernagl & Despopoulos, 2004) (Manger & Gifford, 1996). (Tabulka 3).

### 7.2.2 $\beta_2$ receptory

Beta<sub>2</sub> receptory jsou také umístěny ve svalovině myokardu: 14 – 40% ve svalovině komor, v atriální svalovině 20 - 55%, dále také na presynaptických zakončeních sympatických nervů a stimulují uvolnění neuromediátorů. Jsou stimulovány převážně adrenalinem. V hladké svalovině cév vede aktivace beta<sub>2</sub> receptorů se vznikem cAMP k vazodilataci. Navázání adrenalinu na tyto receptory se spolupodílí na odpovědi „fight or flight“ (Liszewski, 2015). Působení cestou  $\beta_2$  receptorů zahrnuje relaxaci hladkých svalů v bronších (Fitzpatrick, et al., 2004), gastrointestinálním traktu (snižují motilitu), vazodilataci cév zejména v kosterních svalech (Klabunde, 2012), lipolýzu v tukové tkáni (Large, et al., 1997), anabolismus v kosterních svalech (Kline, et al., 2007) (Kamalakkannan, et al., 2008), relaxaci netěhotné dělohy, detrusoru močového měchýře, glykogenolýzu a glukoneogenezi, stimuluje sekreci inzulínu, kontrakci sfinkterů gastrointestinálního traktu, snížení sekrece slinných žláz (Fitzpatrick, et al., 2004), inhibici uvolnění histaminu z mastocytů, zvýšení reninové sekrece z ledvin, dále je součástí imunitní komunikace s nervovou tkání mozku (Elenkov, et al., 2000). Stimulace tohoto receptoru vede také ke zvýšenému uvolňování noradrenalinu ze sympatických ganglií (Manger & Gifford, 1996). (Tabulka 3).

### 7.2.3 $\beta_3$ receptory

Působení cestou těchto receptorů zesiluje lipolýzu v tukové tkáni. Léky aktivující tyto  $\beta_3$  receptory by mohly teoreticky být využity ke snížení tělesné hmotnosti, avšak tento efekt je limitován třesem jako vedlejším účinkem (Fitzpatrick, et al., 2004).

### 7.3 Dopaminergní receptory

V současné době je známo 5 dopaminových receptorů D1 – D5, které jsou spřaženy s G-proteinem ovlivňujícím aktivitu adenylátcyklázy. Dělí se do dvou skupin dle toho, zda adenylátcyklázu stimulují prostřednictvím Gs (D1, D5) či inhibují prostřednictvím Gi (D2, D3, D4). D1 a D5 receptory se nalézají v hladké svalovině cév renálních, splanchnických, koronárních a cerebrálních. Jejich aktivace vede ke zvýšení hladiny cAMP a vazodilataci. D2 – D4 receptory propojením s Gi proteinem snižují aktivitu adenylátcyklázy a inhibují uvolňování noradrenalinu ze sympatických zakončení. Aktivace D2 receptoru má mírný negativně inotropní efekt na srdeční svalovinu, což může vysvětlovat klinický fenomén chybění hypertenze a palpitací u pacientů s dopamin secernujícími tumory. Naopak ale farmakologicky navozené vysoké hladiny dopaminu stimulují  $\alpha$  a  $\beta$ 1 receptory a tím způsobují vazokonstrikci a zvýšenou srdeční frekvenci (Manger & Eisenhofer, 2004). Motorické korové oblasti jsou bohaté na D2 receptory, v limbickém systému převládají D3 a D4 receptory. Adrenalin a noradrenalin jsou parciální agonisté většiny dopaminových receptorů (Fontana, et al., 2014).

### 7.4 Receptorové poruchy

Jsou popsány také poruchy funkce receptorů, snížením jejich funkce tedy ubývání odpovědi v čase i přes trvalou stimulaci. Tento jev se nazývá desenzitizace. Ta zahrnuje: odpojení (uncoupling), sekvestraci (internalizace) a down-regula (zničení receptoru) (Fitzpatrick, et al., 2004). Z provedených výzkumů se zdá, že tato desenzitizace je reverzibilní a k opětovné senzitivizaci receptorů dochází po normalizaci hladin katecholaminů (Zuber, et al., 2011).

Receptor	Agonisté dle síly účinku	Medikamentózní agonisté	Medikamentózní antagonisté
$\alpha$ 1	noradrenalin >adrenalin >> isoprenalin	Alfa 1 agonisté	Alfa 1 blokátory
		Noradrenalin	Doxazosin
		Fenylefrin	Fenoxibenzamin
		Cirazolin	Fentolamin

		Midodrin	Prazosin	
		Metaraminol	Tamsulosin	
		Chloretylklonidin	Terazosin	
			Trazodon	
			<b>Tricyklická antideresiva</b>	
			Amitriptyline	
			Clomipramin	
			Trimipramin	
			<b>Typická a atypická antipsychotika</b>	
			<b>H1 antagonisté - antihistaminika</b>	
			Hydroxyzine	
<b>α2</b>	adrenalin ≥ isoprenalin	noradrenalin >>	<b>A2 agonisté</b>	<b>A2 blokátory</b>
			(Chloretyl)klonidin	Fentolamine Yohimbine
			Guanfacin	Trazodone
			Xylazin	<b>Typická a atypická antipsychotika</b>
<b>β1</b>	isoprenalin > noradrenalin	adrenalin =	<b>B1 adrenergní agonisté</b>	<b>Beta blokátory</b>
			Dobutamin	Metoprolol
			Isoprenalin	Atenolol
			Noradrenalin	Bisoprolol
				Propranolol
				Timolol
				Nebivolol
<b>β2</b>	isoprenalin > noradrenalin	adrenalin >>	<b>B2 adrenergní agonisté</b>	<b>Beta blokátory</b>
			Salbutamol	Timolol
			Formoterol	Propranolol
			Isoprenalin	
			Salmeterol	
			Terbutalin	
<b>β3</b>	isoprenalin = adrenalin	noradrenalin >	<b>B3 adrenergní agonisté</b>	<b>Beta blokátory</b>
			L-796568	SR 59230A
			Ami-, Sola-, Mirabegron	

**Tabulka 2:** Adrenergní receptory, jejich agonisté a antagonisté (Fitzpatrick, et al., 2004).

Pro doplnění kapitoly přidávám souhrn jednotlivých orgánů a jejich odpověď na adrenergní stimulaci (upraveno dle (Pacak, et al., 2005)).

<b>Efektorový orgán</b>	<b>Adrenergní impuls přes typ receptoru</b>	<b>Reakce</b>	<b>Symptomatologie</b>
<b>Oko</b>			
Přímý sval, duhovka	$\alpha_1$	Kontrakce (mydriáza) ++	Rozmazané vidění
Hladká svalovina řasnatého tělesa	$\beta_2$	Akomodace do dálky +	
<b>Srdce</b>			
SA uzel	$\beta_1, \beta_2$	Urychlení srdeční frekvence ++	Palpitace, bolest na hrudi
Síně	$\beta_1, \beta_2$	↑ kontraktilita a rychlost vedení ++	Palpitace, bolest na hrudi
AV uzel	$\beta_1, \beta_2$	↑ automacie a rychlost vedení +++	Palpitace, bolest na hrudi
Hisova-Purkyňova vlákna	$\beta_1, \beta_2$	↑ automacie a rychlost vedení +++	
Komory	$\beta_1, \beta_2$	↑ kontraktilita, rychlost vedení a automacie	Palpitace, bolest na hrudi
<b>Tepny</b>			
Koronární	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Konstrikce +, dilatace ++	Bolest na hrudi
Kůže a sliznice	$\alpha_1, \alpha_2$	Konstrikce +++	Zblednutí
Kosterní svalovina	$\alpha, \beta_2$	Konstrikce ++, dilatace ++	Hypertenze
Mozkové	$\alpha_1$	Konstrikce mírná	Cévní mozková příhoda
Plicní	$\alpha_1, \beta_2$	Konstrikce +, dilatace ++	Plicní edém
Viscerální	$\alpha_1, \beta_2$	Konstrikce +++, dilatace +	Střevní ischemie
Slinné žlázy	$\alpha_1, \alpha_2$	Konstrikce +++	
Renální	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Konstrikce +++, dilatace +	Renální selhání
<b>Systémové žíly</b>	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Konstrikce ++, dilatace ++	Ortostatická hypotenze

<b>Plíce</b>			
Svalovina trachey a bronchů	$\beta_2$	Relaxace +	
Bronchiální žlázy	$\alpha_1, \beta_2$	↓ sekrece, ↑ sekrece	
<b>Žaludek</b>			
Motilita a tonus	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	↓ obvykle	Pocit brzkého nasycení, dyskomfort
Sfinktery	$\alpha_1$	Kontrakce (obvykle) +	
<b>Střevo</b>			
Motilita a tonus	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	↓ +	Zácpa, ileus
Sfinktery	$\alpha_1$	Kontrakce (obvykle) +	
Sekrece	$\alpha_2$	Inhibice	Zácpa
<b>Žlučník a žlučovydy</b>	$\beta_2$	Relaxace +	Žlučové kameny
<b>Ledviny</b>			
Sekrece reninu	$\alpha_1, \beta_2$	↓ +, ↑ ++	
<b>Močový měchýř</b>			
Detrusor	$\beta_2$	Relaxace (obvykle) +	Močová retence
Trigonum a sfinkter	$\alpha_1$	Kontrakce ++	Močová retence
<b>Ureter</b>			
Motilita a tonus	$\alpha_1$	↑	
<b>Uterus</b>	$\alpha_1, \beta_2$	Těhotenství: kontrakce, relaxace	
		Mimo těhotenství: relaxace	
<b>Mužské sexuální orgány</b>	$\alpha_1$	Ejakulace ++	
<b>Kůže</b>			
Pilomotorické svaly	$\alpha_1$	Kontrakce ++	
Potní žlázy	$\alpha_1$	Lokalizovaná sekrece +	Pocení
<b>Kapsula sleziny</b>	$\alpha_1, \beta_2$	Kontrakce +++, relaxace +	
<b>Kosterní svalovina</b>	$\beta_2$	↑ kontraktilita, glykogenolýza, vychytávání K+	Hyperglykémie, glykosurie



<b>Slinivka břišní</b>			
Aciny	$\alpha$	↓ sekrece +	
Ostrůvky ( $\beta$ buňky)	$\alpha 2$	↓ sekrece +++	Hyperglykémie, glykosurie
	$\beta 2$	↑ sekrece +	
<b>Tukové buňky</b>	$\alpha 2, \beta 1, \beta 2$	Lipolýza (termogeneze) +++	Pocit tepla
<b>Slinné žlázy</b>	$\alpha 1$	Sekrece vody a $K^+$	
	$\beta$	Sekrece amylázy	
<b>Slzné žlázy</b>	$\alpha$	Sekrece +	
<b>Epifýza</b>	$\beta$	Syntéza melatoninu	
<b>Neurohypofýza</b>	$\beta 1$	Sekrece antidiuretického hormonu	

**Tabulka 3:** Odpověď efektorových orgánů na adrenergní stimulaci.

Míra ovlivnění jednotlivých efektorových orgánů adrenergními impulsy je uvedena od nejvyšší (++++) po nejnižší (+). Není-li znaménko uvedeno, intenzita není specifikována. ↓ -snížení, ↑ -zvýšení. Zkratky: AV – atrioventrikulární, SA – sinoatriální

## **8. Klinické příznaky a projevy FEO/PGL**

Klinické příznaky a projevy jsou způsobeny jednak nadprodukcí katecholaminů a jednak lokálními příznaky při útlaku tumorem, při manipulaci s tumorem či při fyzické aktivitě (Manger & Gifford, 1996) (Bravo, 2004). Útlak ledviny tumorem může být navíc příčinou i sekundárního hyperaldosteronismu s výraznou hypokalémií a těžkou hypertenzí. Typ produkovaných katecholaminů může ovlivňovat klinické projevy – adrenalin více způsobuje záchvatovité příznaky, mezi něž patří triáda bolesti hlavy, pocení a palpitace, které reprezentují klasický klinický komplex projevů u dospělých i dětských pacientů s FEO/PGL (Manger & Gifford, 1996). Mezi další symptomy patří zblednutí, tachykardie a anxieta, ale také ortostatická hypotenze (Pacak, 2008) (Ito, et al., 1992). Extraadrenální tumory mají tendenci predominantně produkovat noradrenalin a dopamin. Pacienti s dopaminergními tumory jsou velmi často normotenzní a tyto tumory jsou pouze extraadrenální (Proye, et al., 1986) (Brown, et al., 1972). Adrenální FEO, převážně asociované s MEN2, primárně secernují adrenalin nebo

kombinaci adrenalinu a noradrenalinu. Tumory asociované s VHL onemocněním produkují pouze noradrenalin (Manger & Gifford, 1996). Naopak ale ani přes výrazné významné zvýšení laboratorních hodnot katecholaminů nemusí mít pacient příznaky žádné. Vysvětlení tohoto jevu je zřejmě v desenzitizaci adrenergických receptorů nebo v současném vyplavování dalších substancí: adrenomedulinu, vasoaktivního intestinálního polypeptidu, kortikotropinu, neuropeptidu Y, endothelinu-1, somatostatinu, atriálního natriuretického faktoru a parathyroid hormone-related peptidu, které způsobují klinické projevy závislé na vazokonstrikčním versus vazodilatačním působení těchto substancí, které je t.č. intenzivnější než působení katecholaminů a které překryjí působení základní hyperkatecholaminemie (Manger & Gifford, 1996) (Letizia, et al., 2001) (Sano, et al., 1983) (Nijhoff, et al., 2009) (de Senanayake, et al., 1995) (Oishi, et al., 1994). Záchvatové příznaky mohou být vyvolány i různými stimuly, jako je anestézie, přímá či nepřímá manipulace s nádorem, močení. Jsou známy i látky, které přispívají k rozvoji katecholaminové krize: glukagon, histamin, metoclopramid, tricyklická antidepresiva, inhibitory monoaminoxidázy, beta-blokátory nebo antiobezitika (Pacak, 2007), z potravin jsou to ty s vysokými koncentracemi tyraminu, jako sýry, pivo a víno (Manger, 2006) (Manger & Eisenhofer, 2004) (Bittar, 1979).

### **8.1 Arteriální hypertenze**

Nejčastějším projevem FEO/PGL je hypertenze, kterou trpí až 80-95% pacientů díky katecholaminové nadprodukci (Calhoun, et al., 2008) (Guerin, et al., 2010) (Zuber, et al., 2011). Asi polovina těchto pacientů trpí hypertenzí setrvalou, dalších 45% hypertenzí paroxysmální (Manger, 2006) dle způsobu vylučování katecholaminů – kontinuálním nebo intermitentním a její detekce je velmi důležitá, neboť bez léčebného zásahu může mít fatální následky. U cca 5-15% pacientů vídáme normotenzi i při kontinuálním vyplavování katecholaminů (Zelinka, et al., 2007) (Manger, 2009). Stupeň arter. hypertenze, stejně jako ostatních příznaků, ale nezávisí na stupni vylučovaných katecholaminů, záleží však na typu vylučovaných katecholaminů. V případě nadprodukce noradrenalinu může převažovat vazokonstrikce zprostředkovaná  $\alpha$  receptory se vzestupem periferní rezistence a se setrvalou hypertenzí a tito pacienti mívají vyšší 24-hodinovou variabilitu krevního tlaku v denních i nočních hodinách než nemocní s tumory s produkcí adrenalinu. Při nadprodukci adrenalinu dochází

prostřednictvím stimulace  $\beta$  receptorů spíše k systolické hypertenzi a také častěji k záchvatovitým obtížím s tachykardií, třesem, pocením. V některých případech dochází u hypertenzních pacientů naopak k hypotenzii, která se objevuje spíše u pacientů se setrvalou hypertenzí, a mnohem méně často u pacientů s paroxysmální hypertenzí či u normotenzních (Manger & Gifford, 1996). U dětí bývá hypertenze v 60-90% setrvalá, v malém procentu paroxysmální a v cca 20% jsou tito pacienti normotenzní (Barontini, et al., 2006). Děti však častěji trpí sekundární hypertenzí při deformatách renálních arterií, onemocnění renálních arterií a při vrozené koarktaci aorty (Londe, 1978). Teprve po vyloučení těchto příčin by měl být prováděn screening na přítomnost FEO/PGL (Ross, 2000). U 80% dětských pacientů dochází ke střídání hypertenzních epizod s ortostatickou hypotenzí (Beltsevich, et al., 2004). Snížený krevní objem způsobený setrvalou vazokonstrikcí a sníženými sympatetickými reflexy může být důležitým faktorem spolupodílejícím se na posturální hypotenzii (Engleman, et al., 1968). Při vertikalizaci pacienta může posturální tachykardie kombinovaná s posturální hypotenzí způsobit závratě, palpitace a synkopu (Streeten & Anderson, 1996).

Paroxysmální hypertenze, která bývá součástí záchvatů, se vyskytuje převážně u pacientů s tumory produkujícími adrenalin a je typická pro MEN2 FEO. Epizody paroxysmální hypertenze jsou způsobovány náhlým uvolňováním katecholaminů z tumorů, které může být vyprovokováno mnoha faktory včetně fyzické aktivity, kouřením, zvýšením nitrobřišního tlaku, změnami polohy, anxietou, příjmem potravin s vysokým obsahem tyraminu, léky či operačními procesy s i bez anestezie u pacientů s FEO/PGL (Manger, 2006) (Manger & Gifford, 1996) (Manger & Eisenhofer, 2004) (Widimsky Jr., 2006) (Bittar, 1979). Epizody paroxysmů hypertenze se ale mnohdy objevují i bez vyvolávajících faktorů s variabilní frekvencí od několika atak denně až po měsíce a epizody mohou trvat několik minut nebo více než hodinu. Sporadické uvolňování adrenalinu se může spolupodílet na fluktuaci krevního tlaku. Při paroxysmální hypertenzi dochází k dramatickým vzestupům jak systolického, tak diastolického krevního tlaku (Manger & Gifford, 1996).

Při atakách hypotenze se předpokládá odpověď baroreceptorů na rychlý vzestup krevního tlaku během paroxysmu s aktivací smyčky negativní zpětné vazby

cestou sympatického i parasympatického systému, jež způsobí rapidní pokles krevního tlaku (Ionescu, et al., 2008) (Kobal, et al., 2008).

Normotenzní bývají většinou pacienti s familiárními FEO/PGL, kteří nemívají typické projevy zmiňované výše. Tumory mohou být zjištěny palpačně při fyzikálním vyšetření břicha jako hmatná rezistence nebo při zobrazovacích vyšetřeních ordinovaných z důvodu abdominálního dyskomfortu a bolesti v dutině břišní (Mantero & Albiger, 2004).

Parasympatetické PGL v oblasti hlavy a krku obvykle neprodukuje katecholaminy, přesto bývají také ve 25% případů spojeny s arter. hypertenzí (Erickson, et al., 2001).

### *8.1.1 FEO/PGL a těhotenství*

Pro nespecifické projevy při přítomnosti FEO/PGL je navíc jeho diagnostika v těhotenství velmi náročný problém, neboť může být při arteriální hypertenzi zaměněn s preeklampsií (Oliva, et al., 2010). Preeklampsie se však projevuje i symptomy, které u FEO/PGL běžně nenalzáme, jako zvýšení hmotnosti, proteinurie, otoky dolních končetin, HELLP syndrom (hemolýza, elevace jaterních enzymů a nízký počet destiček) (Manger, 2006). Navíc hypertenze asociovaná s preeklampsií se objevuje až po 20. gestačním týdnu, zatímco u FEO/PGL může být přítomna kdykoli během těhotenství (Dugas, et al., 2004). Uvolňování velkého množství katecholaminů v těhotenství může být způsobena změnami intraabdominálního tlaku v jeho průběhu, při porodu, kompresí tumoru v jeho průběhu a při posturálních změnách (Manger & Gifford, 1996) (Ahlawat, et al., 1999). Nediagnostikovaný FEO/PGL může mít fatální následky pro plod i matku z důvodu hypertenzních krizí. Vzniklé komplikace zahrnují krvácení, kongestivní srdeční selhání, ischemie a infarkty v orgánech, intrauterinní růstová retardace, která může způsobit hypoxii až smrt plodu (Dugas, et al., 2004). Chirurgické odstranění tumoru by mělo být provedeno ideálně během druhého trimestru nebo současně s porodem císařským řezem (George & Tan, 2010).

### **8.2 Další klinické příznaky a projevy typické pro FEO/PGL**

Symptomy při FEO/PGL souhrnně uvádí tabulka 4 spolu s jejich procentuálním zastoupením u pacientů (Pacak, 2008).

<b>Příznaky</b>	<b>Procento</b>	<b>Projevy</b>	<b>Procento</b>
Bolesti hlavy	70-90	Hypertenze	➤ 98
Palpitace ± tachykardie	50-70	- trvalá	50-60
Pocení	60-70	- paroxysmální	až 50
Anxieta	20	Ortostatická hypotenze	12
Nervozita	35-40	Bledost	30-60
Bolest na hrudi/ břicha	20-50	Návaly horka	18
Nauzea	26-43	Horečka	až 66
Únava	15-40	Hyperglykémie	42
Dyspnoe	11-19	Zvracení	26-43
Závratě	3-11	Křeče	3-5
Intolerance horka	13-15		
Parestezie/ bolesti	až 11		
Poruchy zraku	3-21		
Zácpa	10		
Průjem	6		

**Tabulka 4:** Klinické příznaky a projevy typické pro pacienty s FEO/PGL (Pacak, et al., 2005).

Dalšími kardiovaskulárními komplikacemi mohou být náhlá smrt, brady- i tachyarytmie, infarkt myokardu bez přítomné koronární aterosklerózy, srdeční selhání následkem toxické katecholaminové kardiomyopatie („tako-tsubo“ kardiomyopatie), myokarditida, disekující aneurysma aorty, cévní mozkové příhody a šok či závažná hypotenze. Z pouze cévních komplikací se sem řadí hluboká žilní trombóza, končetinová ischemie, nekróza nebo gangréna prstů (Brouwers, et al., 2003).

### 8.3 Léky vyvolaná krize

<b>Léková třída</b>	<b>Příklady</b>
Antagonisté D2 receptorů včetně některých antiemetik a antipsychotik	metoklopramid, sulpirid, amisulpirid, tiaprid, chlorpromazin, prochlorperazin, droperidol

Beta1-selektivní blokátory (při použití vysokých dávek, kdy mohou ztratit $\beta$ 1 selektivitu)	propranolol, sotalol, timolol, nadolol, labetalol
Sympatomimetika	efedrin, pseudoefedrin, fenfluramin, metylfenidát, fentermin, dexamfetamin
Opioidová analgetika	morfin, pethidin, tramadol
Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu, včetně tricyklických antidepresiv	amitriptylin, imipramin, venlafaxin
Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (velmi vzácně)	paroxetin, fluoxetin
Inhibitora monoaminoxidázy	tranylcypromin, moklobemid, fenelzin
Kortikoidy	dexametazon, prednizon, hydrocortizon, betametazon
Peptidy	ACTH, glukagon
Myorelaxancia	sukcinylcholin, tubokurarin, atrakurium

**Tabulka 5:** Léky, jejichž používání může u pacientů s FEO/PGL vyvolat krizi - převzato z: (Zelinka & Widimsky Jr., 2016)

## **9. Vliv nadprodukce katecholaminů na orgány**

Orgánově specifické komplikace při sekundární hypertenzi u FEO/PGL shrnuje Tabulka 6.

### **9.1 Kardiovaskulární systém**

Hemodynamicky nalézáme u FEO/PGL zvýšenou periferní cévní rezistenci se sníženým plasmatickým volumem a tendencí k tachykardii. Katecholaminy a zejména noradrenalin jsou schopné měnit strukturu cév, která vede ke zvýšení arteriální tuhosti (Pettrak, et al., 2010). Přítomnost vysoké produkce katecholaminů v organismu vede nejen k rozdílným kardiovaskulárním komplikacím, zvětšení intimo-mediální tloušťky u společných karotických arterií nebo k akceleraci preklinické aterosklerózy, jak bylo zjištěno v práci Holaje a kol. (Holaj, et al., 2009). Také vyšší denní variabilita krevního tlaku může způsobit vyšší tuhost arteriální stěny. Studie předpokládají, že zvýšená stimulace cestou  $\alpha$  receptorů je schopná zvýšit produkci proteinů v extracelulární matrix včetně kolagenu a fibronektinu, což může způsobit hypertrofii a vést k pozdějším kardiovaskulárním komplikacím (O'Callaghan & Williams, 2002). Aktivace  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergických receptorů může způsobovat vazokonstrikci koronárních arterií a

stimulovat pozitivně inotropní efekt v srdci, což může vést k tachyarytmiím. A zvýšená kardiální kontraktilita spolu s myokardiální hypoxií může vyústit v akutní či chronickou ischemii či infarkt myokardu. Dlouhotrvající arteriální hypertenze, chronická myokardiální hypoxie a metabolická myokarditida způsobená hyperkatecholaminémií vedou buď v chronickou hypertofickou, dilatační nebo obstrukční kardiomyopatii nebo k akutní ischemické či tako-tsubo kardiomyopatii (Zelinka, et al., 2012). Na akcelerované ateroskleróze a kardiovaskulárních komplikacích má rovněž spolupodíl oxidativní stres (Ďuračková, 2010), jehož zvýšené markry jsou rovněž nalézány u pacientů se srdečním selháním, které souvisí s aktivací sympatického nervového systému vysokými hladinami katecholaminů (Castro, et al., 2003). Postižení periferních cév může být také akutní při intenzivní vazokonstrikci a vyústit v končetinovou ischemii, nekrózu a gangrénu nebo aortální disekci (Brouwers, et al., 2003) (Tack & Lenders, 1993) (Januszewicz & Wocial, 1985). Chronické působení způsobí periferní arteriální insuficienci, která se projevuje jako bolest ve výrazně bledých končetinách a intermitentní klaudikace (Radtko, et al., 1975).

### **9.2 Respirační systém**

Akutní stavy způsobené katecholaminovou nadprodukcí se mohou projevit jako nekardiální plicní edém nebo syndrom respirační tísně dospělých (ARDS).

### **9.3 Endokrinní orgány a metabolismus**

Prvním projevem FEO/PGL může být i diabetická ketoacidóza, křeče nebo multisystémová krize s laktátovou acidózou (Brouwers, et al., 2006). Další příznaky může vyvolat současná nadprodukce některých substancí, jako je ACTH, kortikotropin uvolňujícího hormonu (CRH) nebo interleukinu 6. Mezi další projevy patří poruchy metabolismu glukózy až do formy diabetu mellitu vyžadujícího inzulin. Typický je katecholaminy indukovaný úbytek hmotnosti. Poruchy metabolismu jsou u pacientů s FEO velmi časté a mohou se vyskytovat asi ve 40-50% případů a mohou vyžadovat i inzulin. Často tyto pacienti delší dobu dochází do diabetologických ambulancí, aniž vzbudí pozornost jejich záchvaty a kolísavá arteriální hypertenze nebo dokonce hmotnostní pokles (La Batide-Alanore, et al., 2003).

#### **9.4 Gastrointestinální trakt**

Další z prvních příznaků doposud nedagnostikovaného FEO/PGL může být také zácpa, střevní pseudoobstrukce, paralytický ileus, krvácení do dutiny břišní, megacolon, uzávěr mezenterických žil, střevní ischemie či perforace colon (Salehi, et al., 1996). Dále se mezi projevy řadí i těžká enterokolitida a peritonitida, cholecystitida, akutní pankreatitida a profuzní průjmy s hypokalémií. Vysoká produkce katecholaminů způsobí spasmus viscerálních arteriol, což způsobí snížený krevní průtok a ischemii viscerálních orgánů (Salehi, et al., 1996) (Carr, et al., 1989).

#### **9.5 Nervový systém**

Přítomnost FEO/PGL bývá asociována s neurologickými komplikacemi včetně hypertenzní encefalopatie a cévní mozkové příhody (Kwong, et al., 1987) (Zelinka, et al., 2012). U zdravého člověka probíhá při zvýšení systémového tlaku tzv. autoregulační Baylissova odpověď, kdy dojde k aktivaci  $\alpha$ 1-adrenergických receptorů v mozkových rezistentních cévách, které provedou konstrikci (Dinsdale, 1982). U FEO/PGL trvalá elevace krevního tlaku „prolomí“ tuto autoregulaci a způsobí vazodilataci, která je příčinou hypoperfúze a ischemie a vede k hypertenzní encefalopatii (Strandgaard, et al., 1973). Paroxysmální vzestupy krevního tlaku naopak mohou způsobit hemorrhagickou cévní mozkovou příhodu a posturální hypotenze může vyústit v akutní ischemickou mozkovou příhodu (Lin, et al., 2007), které se mohou prezentovat hemiplegií, generalizovanou svalovou slabostí či generalizovanými záchvaty. Znamky a symptomy hypertenzní encefalopatie zahrnují bolesti hlavy, edém papily očního nervu, alteraci mentálního statu a také mozkové infarkty (Dinsdale, 1982) (Majic & Aiyagari, 2008).

#### **9.6 Urogenitální systém**

Nadprodukce katecholaminů zejména noradrenalin-secernujícím tumorem se může prezentovat také jako akutní renální selhání, akutní pyelonefritida a těžká hematurie, které jsou reverzibilní po odstranění tumoru (Fujiwara, et al., 2009). Z lokálních účinků sem patří také stenóza renální arterie při útlaku tumorem a z toho plynoucí symptomy. Stenóza se může ale rozvinout i u pacientů s FEO/PGL a vysokými hladinami katecholaminů způsobujícími hypertenzi, která může vést k chronické renální insuficienci až renálnímu selhání. PGL způsobující



renální arteriální stenózu bývají nalézány o dospělých pacientů, jsou lokalizovány extra-adrenálně, jsou sympatetické a většinou benigní (Hill, et al., 1983) (Crowe, et al., 1997). Vazokonstrikce u pacientů s FEO/PGL může způsobit svalovou ischémii a následkem nedostatečného přísunu kyslíku ke kosterním svalům se může rozvinout rhabdomyolýza a akutní tubulární nekróza způsobená myoglobinurií. U těchto pacientů nalézáme vysoké hodnoty kreatin-kinázy a močového myoglobinu (Brouwers, et al., 2003) (Shemin, et al., 1990).

### **9.7 Zrak**

U pacientů s FEO/PGL s arter. hypertenzí může být zjištěna hypertenzní retinopatie způsobená retinální vazokonstrikcí, zvýšenou vaskulární permeabilitou a sekundární arteriosklerózou (Chatterjee, et al., 2002) (Petkou, et al., 2008). Při očním vyšetření bývají zjišťovány retinální mikroaneurysmata, hemorrhagie, „cotton-wool spots“ a venózní krvácení (Schubert, 1998). Pacienti s maligní hypertenzí mívají mnohem častěji známky zrakových potíží než ostatní skupiny hypertoniků (Petkou, et al., 2008).

### **9.8 Multiorgánové selhání**

Adrenalin-secernující tumory se mohou prezentovat kardiogenním šokem (Bergland, 1989) (Galetta, et al., 2010) (Olson, et al., 2004).  $\beta$ -receptorová downregulace způsobená kontinuálně zvýšenými hladinami katecholaminů může vést k poklesu kontraktility, která vyústí v kardiogenní šok (Cryer, 1980). Pacienti mohou mít také projevy feochromocytomové multisystémové krize (PMC), která se od kardiogenního šoku liší multisystémovým orgánovým selháním a horečkou nad 40°C, encefalopatií a závažnou hypertenzí nebo hypotenzí (Pacak, et al., 2005) (Brouwers, et al., 2003) (Newell, et al., 1988). Její příčina je doposud neznámá. PMC může být zaměněna za sepsi, čímž se může zpozdít chirurgický zákrok, tj. exstirpace FEO/PGL, která je ideální volbou terapie (Moran, et al., 2006).

### **9.9 Ostatní**

Přítomnost vysoké produkce katecholaminů v organismu může vést i k rozvoji subklinického zánětu, jehož hodnoty se po odstranění tumoru normalizují (Zelinka, et al., 2007). Katecholaminy také způsobují chronický oxidační stres (Turkova, et al., 2013). Během těhotenství mohou být projevy při nadprodukci

katecholaminů zaměněny za preeklampsii. FEO/PGL navíc mohou secernovat i neuropeptid Y, adrenomeulin a síňový natriuretický peptid, které také mohou způsobovat hypertenzi (Bravo, 1994), jak již bylo uvedeno výše.

Orgán	Syndrom	Mechanismus	Receptor	Projev
<b>Srdce</b>	angina pectoris	koronární spasmus	koronární $\alpha 1$ a $\beta 2$	konstrikce
	infarkt myokardu	pozitivní inotropní efekt	převodní systém $\beta 1, \beta 2$	$\uparrow$ vedení
	Kardiomyopatie	pozitivní chronotropní efekt	převodní systém $\beta 1, \beta 2$	$\uparrow$ automacie
	Myokarditida	zvýšená potřeba O <sub>2</sub>	kardiomyocyty $\beta 1, \beta 2$	$\uparrow$ kontraktility
	akutní selhání	hypoperfuze		
	Arytmie			
<b>Mozek</b>	CMP	vazokonstrikce	cerebrální arterioly $\alpha 1$	větš. projevů je při systémové hypertenzi
	Encefalopatie	hypoperfuze zvýšená potřeba O <sub>2</sub>		
<b>Cévy</b>	Šok	vazokonstrikce	skeletální svalové $\alpha 1, \alpha 2, \beta 2$	arteriolární konstrikce  arteriolární dilatace  venózní dilatace
	posturální hypotenze	hypoperfuze		
	aortální disekce	zvýšená potřeba O <sub>2</sub>		
	orgánová ischemie			
	končetinová ischemie			
<b>Ledviny</b>	akutní renální selhání	vazokonstrikce	cévní $\alpha 1, \alpha 2, \beta 1, \beta 2$	dilatace > konstrikce  reninová sekrece
	Hematurie	hypoperfuze zvýšená potřeba O <sub>2</sub>		
<b>Plíce</b>	plicní edém	srdeční dekompenzace	cévní $\alpha 1, \beta 2$	dilatace > konstrikce
	ARDS	$\uparrow$ permeabilita	hladké svaly $\beta 2$	bronchodilatace
	Fibróza			
	plicní hypertenze			

<b>GIT</b>	intestinální ischémie	vazokonstrikce	viscerální arterioly $\alpha 1, \beta 2$	konstrikce
	Peritonitida	hypoperfuze zvýšená potřeba O <sub>2</sub>		
<b>Oči</b>	akutní oslepnutí	vazokonstrikce	?	-
	Retinopatie			
<b>Akutní multiorgánové selhání</b>	vše z výše uvedeného	-	-	-

**Tabulka 6:** Orgánově specifické komplikace při sekundární hypertenzi u FEO/PGL

Zkratky: ARDS – acute respiratory distress syndrome, CMP – cévní mozková příhoda, GIT – gastro-intestinální trakt, ? - nejasné

## 10. Diagnostika FEO/PGL

Časná diagnóza FEO/PGL je velmi důležitá k prevenci rozvoje četných komplikací a v neposlední řadě i fatálních následků způsobených nadprodukcí katecholaminů.

### 10.1 Kdy pomýšlet na přítomnost FEO/PGL?

Při přítomnosti:

- 1) příznaků spojených s FEO/PGL – viz Tabulka 4.
- 2) symptomů FEO/PGL vyprovokovaných užitím medikace s možností indikce krize – viz. Tabulka 5.
- 3) závažných a život ohrožujících stavů, které mohou být vyvolány náhlým nadbytkem katecholaminů – viz. Tabulka 6.
- 4) náhodně zjištěného tumoru nadledviny, kdy je třeba posoudit především charakter tumoru, neboť absence hypertenze FEO/PGL vyloučit nemůže a třetina až polovina FEO bývá diagnostikována nejdříve jako náhodně zjištěný tumor nadledviny (Wachtel, et al., 2014)
- 5) hereditární predispozice nebo příznaků charakteristických pro syndrom spojený s výskytem FEO/PGL – viz. Tabulka 10.

- 6) anamnézy FEO/PGL – zde je nutné pacienty sledovat pravidelně a dlouhodobě pro možnost recidivy nebo vytvoření metastáz i s odstupem více než 20 let od stanovení diagnózy (Plouin, et al., 2016)

Podezření na FEO/PGL na základě klinických projevů/ příznaků by mělo být potvrzeno biochemickým vyšetřením. Jedinou výjimkou jsou pacienti, u nichž byl nádor zjištěn již při morfologickém vyšetření z jiného důvodu a dále pak pacienti v těžkém stavu, kde může morfologické vyšetření zrychlit diagnostiku FEO/PGL (Lenders, et al., 2014).

## **10.2 Diferenciální diagnostika FEO/PGL**

Spousta klinických příznaků a projevů spojených s hyperkatecholaminemií při přítomnosti FEO/PGL je nespecifických, proto je zapotřebí diferenciativně diagnosticky vyloučit i ostatní onemocnění se stejnými projevy a příznaky (Kantorovich & Pacak, 2010): anxieta a panické ataky, neuroblastom, karcinoid, ganglioneuroblastom, ganglioneurom, hyperplázii dřeně nadledviny, selhání baroreceptorů, tyreotoxikózu, migrénu či cluster headaches, autonomní epilepsii, náhlé vysazení klonidinu, užívání amfetaminů a kokainu, alkoholismus, stravu bohatou na tyramin, užívání inhibitorů monoaminooxidázy, hypoglykémii, hyperglykémii bez diabetu mellitu, paroxysmální tachykardii včetně syndromu posturální tachykardie, autonomní hyperreflexii, anginu pectoris nebo infarkt myokardu, prolaps mitrální chlopně, náhlou příhodu břišní, disekci aorty, kardiální dekompenzaci, nemoci renálního parenchymu nebo renálních arterií, intrakraniální léze, cerebrální vaskulitidu a hemoragie, menopauzální syndrom, léky indukovanou hypertenzi, hypertenzi v rámci sebepoškozování, Cushingův syndrom, akutní infekční onemocnění, akrodynii i otravu rtuťí, dyskomfort v těhotenství, šok, nevysvětlitelné multiorgánové selhání a laktátovou acidózu, akutní intermitentní porfyrii a familiární dysautonomii (Riley-Day syndrom).

## **10.3 Laboratorní diagnostika**

Ideální screeningový test by měl být charakterizován jak vysokou senzitivitou, tak vysokou specificitou. Senzitivita je definovaná jako proporcionální počet pacientů ze všech vyšetřovaných s onemocněním, kteří mají pozitivní výsledek testu. Specificita je definovaná jako proporcionální počet pacientů ze všech bez onemocnění, kteří mají negativní výsledek testu. Vysoce senzitivní screeningové testy jsou také užitečné v případě, že pravděpodobnost onemocnění je nízká a

účelem testu je diagnostikovat onemocnění. Vysoce senzitivní test je zřídka negativní v případě přítomnosti onemocnění (minimum falešně negativních výsledků). Vysoce senzitivní test je nejužitečnější v případě, kdy je negativní, neboť onemocnění vyloučí. Naopak vysoce specifický test se nejlépe hodí k potvrzení diagnózy v případě, že diagnóza je pravděpodobná z vyšetření jiným testem, protože vysoce specifický test je zřídka pozitivní v případě, že onemocnění přítomno není (minimum falešně pozitivních výsledků). Vysoce specifický test je nejužitečnější v případě, kdy je test pozitivní, neboť potvrzuje onemocnění (Lenders, et al., 2002).

Parametr	Senzitivita (%)	Specifická (%)
Plazmatické metanefriny	99	89
Plazmatické katecholaminy	84	81
Močové katecholaminy	86	88
Močové frakcionované metanefriny	97	69
Celkové močové metanefriny	77	93
Kyselina vanilmandlová (VMA)	64	95

**Tabulka 7:** Senzitivita a specifická jednotlivých testů pro diagnostiku FEO/PGL (Lenders, et al., 2002).

Základním screeningovým vyšetřením při podezření na FEO/PGL je stanovení metanefrinů v plazmě nebo v moči, které jsou senzitivnější a specifičtější než mateřské katecholaminy. Ústup od mateřských katecholaminů či dokonce vanilmandlové kyseliny je dán vlastností nádorové buňky, v níž probíhá kontinuální metabolismus katecholaminů enzymem KOMT na metanefriny a ty jsou pak secernovány nepřetržitě a tudíž zvýšeny i v období mezi záchvaty (Eisenhofer & Peitzsch, 2014). Dle Doporučení (Lenders, et al., 2014) bychom při podezření na FEO/PGL měli použít jen stanovení metanefrinů a to buď v plazmě, nebo v moči (chromogranin s ohledem na nižší diagnostickou výtěžnost je vhodný jen ve zcela výjimečných situacích). Zvýšení plazmatických koncentrací metanefrinů 4x nad horní mez normy jsou extrémně vzácné u

pacientů bez FEO/PGL a objevují se u 70-80% nemocných s tumorem (Lenders, et al., 2002), je toto zvýšení považováno za diagnostické (Eisenhofer, et al., 2003). Až 30% pacientů mají plasmatické hladiny metanefrinů mezi horní hranicí normy a čtyřnásobným zvýšením horní hranice normy. U těchto pacientů je třeba vyloučit možné příčiny falešně pozitivních výsledků z důvodu interference látek v potravě (De Jong, et al., 2009) či medikace (Tabulka 8) a poté provést další vyšetření, většinou klonidinový supresní test nebo zopakovat vyšetření s časovým odstupem (Eisenhofer, et al., 2003). Dietní vlivy nebo léky mohou způsobit buď přímou analytickou interferenci se stanoveními, nebo ovlivnit fyziologické procesy, které působí na plasmatické či močové hladiny katecholaminů a jejich metabolitů (Pacak, 2008).

Léky	Katecholaminy		Metanefriny	
	NA	A	NMN	MN
<b>Tricyklická antidepresiva + inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu:</b> amitriptylin, imipramin, nortriptylin	+++	-	+++	-
<b>α-blokátory neselektivní</b>	+++	-	+++	-
<b>α-blokátory selektivní:</b> doxazosin, terazosin, prazosin	+	-	-	-
<b>β-blokátory:</b> atenolol, metoprolol, metipranolol, propranolol, labetalol, bisoprolol, betaxolol	+	+	+	+
<b>Blokátory kalciových kanálů:</b> nifedipin, felodipin, nitrendipin, amlodipin, barnidipin, diltiazem, verapamil	+	+	-	-
<b>Vazodilatátory:</b> hydralazin, minoxidil, nitráty	+	-	není známo	
<b>Inhibitory monoaminoxidázy:</b> moclobenid, selegilin	++	++	++	++
<b>Sympatomimetika:</b> ephedrin, pseudoephedrin, amfetamin	++	++	++	++

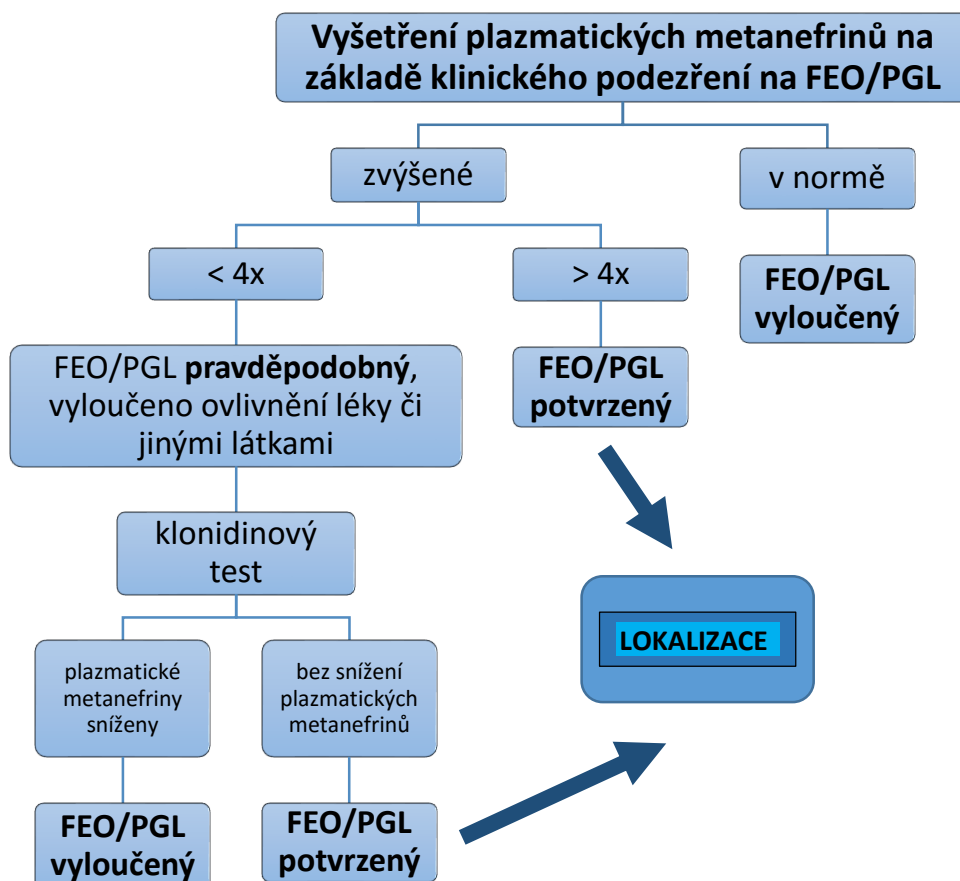
$\beta$ 2-mimetika: clenbuterol, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol,terbutalin				
<b>Stimulancia:</b> kofein, čaj, nikotin, theofylin	++	++	není známo	
<b>Antiparkinsonika:</b> levodopa, carbidopa	+	+	++	+
<b>Kokain</b>	++	+	++	+
<b>Acetaminophen</b>	++	-	++	-
<b><math>\alpha</math>-metyldopa</b>	++	-	++	-
<b>Buspiron</b>	-	++	-	++

**Tabulka 8:** Léky a látky a jejich vliv na stanovení katecholaminů nebo metanefrinů používaných v diagnostice FEO/PGL (Pacak, 2008)+ (Zelinka & Widimsky Jr., 2016).

**Vysvětlivky a zkratky:** A – adrenalin, NA – noradrenalin, MN – metanefrin, NMN – nermotanefrin, +: mírný vzestup, pokud vůbec, ++: střední vzestup, +++: výrazný vzestup, -: zanedbatelný nebo žádný vzestup

Klonidin je centrálně působící  $\alpha$ 2-adrenergní agonista, který potlačí centrálně regulované sympatetické uvolňování katecholaminů, což vede ke snížení hladin plasmatických katecholaminů. Absence poklesu noradrenalinu po podání klonidinu (pokles o 50% ve srovnání s bazální hodnotou nebo hodnota noradrenalinu nad normální hranici normy) svědčí s 97% pravděpodobností pro FEO/PGL, kdežto opačný výsledek vyloučí FEO/PGL pouze v 75%. Lepší výsledky nyní může poskytnout použití plazmatického normetanefrinu (absence poklesu pod 40% oproti bazální hodnotě nebo trvale zvýšená hodnota plazmatického normetanefrinu nad horní hranici normy) s pozitivní prediktivní hodnotou 100% a negativní 96% (Eisenhofer, et al., 2003), (Obrázek 5). FEO/PGL produkující dopamin bývají extra adrenální, obvykle se prezentují normotenzí nebo hypotenzí, ale často bývají maligní. Proto je nezbytné vyšetřovat i plasmatické hladiny metabolitu dopaminu methoxytyraminu k jejich detekci (Eisenhofer, et al., 2005). Vyskytují se však i nádory, které neprodukují dostatečné množství katecholaminů, avšak téměř všechny produkují metanefriny. Často se jedná o maligní nádory na podkladě *SDHB genu*. Velmi vzácně některé FEO/PGL neprodukují ani metanefriny a v těchto případech může dopomoci stanovení chromograninu A, u maligních nádorů pak může být pozitivní i sérová neuron-specifická enoláza (Eisenhofer, et al., 2003).

Plazmatické i močové metanefriny by měly být stanovovány pomocí chromatografických technik buď s elektrochemickým nebo fluorometrickým detektorem nebo nověji s tandemovou hmotovou spektrometrií, neboť imunochemické má nižší diagnostickou výtěžnost (Peaston, et al., 2010) (Eisenhofer & Peitzsch, 2014).



Obr. 5: Algoritmus pro biochemickou diagnostiku FEO/PGL (Pacak, 2008).

Pro snížení rizika falešně negativních nálezů je nutné dodržovat správná pravidla pro odběr. Odběr krve by měl být proveden v poloze vleže (vsedě nebo dokonce vstoje mohou být zvýšené až 2,8x) a 20-30 minut po zavedení kanyly za účelem snížení prevalence stresu spojeného s bolestivým vpichem. Močové metanefriny jsou zatíženy častými falešně pozitivními výsledky, pravděpodobně na podkladě diety (De Jong, et al., 2009). Snížení pravděpodobnosti falešně pozitivního nálezu je důležité, neboť většina pacientů odeslaná pro podezření na FEO/PGL má spíše panické ataky. Falešně negativní výsledek může mít fatální následky – nadbytek katecholaminů je spojen i s život ohrožujícími komplikacemi (Lenders, et al., 2007).



Plazmatické metanefriny cirkulují ve volné formě v plazmě a jsou konjugovány sulfatací při průchodu cirkulací v gastrointestinálním traktu a tyto jsou vylučovány do moči. Plazmatické metanefriny jsou měřeny v jejich volné formě, zatímco močové metanefriny jsou měřeny po dekonjugaci. Koncentrace volných plazmatických metanefrinů je nezávislá na renálních funkcích, proto je stanovení plazmatických metanefrinů upřednostňováno v případě chronické renální insuficience, kdy je glomerulární filtrace nižší než 30ml za minutu, tedy 0,5ml za sekundu (Eisenhofer, et al., 2005).

#### **10.4 Zobrazovací diagnostika**

Zobrazovací vyšetření by měla následovat až po dokončení biochemických vyšetření. To samozřejmě neplatí pro nádory již dříve zjištěné nebo nádory biochemicky němé – jak z oblasti hlavy a krku, tak i ty méně diferencované - na podkladě mutace genu B podjednotky.

##### *10.4.1 Výpočetní tomografie*

Pro FEO/PGL je (pokud není pacient alergický na jodovou kontrastní látku a nejedná se o dítě nebo o těhotnou) nejvýhodnější CT, která má 95% senzitivitu, avšak pouze 70% specifitu. Jako první vyšetření bez biochemické diagnózy se používá jen při podezření na FEO/PGL u akutních a život ohrožujících stavů (Lenders, et al., 2014) (Amar & Eisenhofer, 2015). Podání neionické kontrastní látky při CT je bezpečné a není nutné pacienta připravovat  $\alpha$ -blokátory (Lenders, et al., 2014). MR vyšetření je vhodné provést na prvním místě u dětí, těhotných a v případě nutnosti minimalizace radiační zátěže (Witteles, et al., 2000). Nevýhodou CT je možnost jeho selhání v zobrazení rekurentního FEO/PGL na podkladě pooperačních anatomických změn a přítomnosti chirurgických svorek.

##### *10.4.2 Magnetická rezonance*

MR vyšetření s nebo bez gadolinia kontrastní látky je velmi spolehlivou metodou, může zobrazit více než 95% nádorů a je výhodnější pro vyhledávání extraadrenálních PGL a metastáz nebo hemorhagických pseudocyst, případně primárních maligních nádorů nadledvin (Fink, et al., 1985) (Maurea, et al., 1996) (Maurea, et al., 1993). Skoro všechny FEO mají výraznější signál než játra, svalovina a tuk na T2-vážených obrazech, ale tento výrazný signál může být způsoben i krvácením nebo hematomy, adenomy a karcinomy, takže je nutno

myslet na překrytí FEO. Při těchto diagnózách se musí doplnit dodatečná specifická vyšetření k potvrzení, že zobrazený nádor je opravdu FEO. Předností MR je vysoká senzitivita při postižení nadledvin (93-100%) a chybění radiační zátěže, je zobrazovací modalitou pro detekci intrakardiálních, juxtakardiálních a juxtavaskulárních FEO, neboť omezuje srdeční a dechové artefakty. Dále nabízí toto vyšetření možnost multiplanárního zobrazení a lepšího zhodnocení vztahů mezi nádorem a okolními tkáněmi a vyloučení invaze do cév ve srovnání s CT. Senzitivita při zobrazování extraadrenálních lézí, metastazujícího nebo rekurentního FEO/PGL je ale nižší než při zobrazení nadledvin (90%), specifická je kolem 70% (Pacak, 2008).

#### *10.4.3 Funkční zobrazení*

Jak CT, tak i MR nejsou pro FEO/PGL specifické a také že se může FEO/PGL nacházet na více místech, proto je potřeba nález tumoru potvrdit pomocí funkční medicíny. Hodnotu všech funkčních zobrazovacích metod ale snižuje vylučování radiofarmak močí, čímž se zhoršuje jejich schopnost zobrazit FEO/PGL v blízkosti ledvin, hlavy pankreatu nebo v oblasti močového měchýře (Pacak, 2008). Klasické vyšetření pomocí scintigrafie s  $^{123}\text{I}$ -metajodbenzylguanidinem (MIBG) nebo s  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidem (OctreoScan) je postupně nahrazováno pozitronovou emisní tomografií (PET), jejíž výhodou je především rychlost vlastního vyšetření, vyšší rozlišovací schopnost, která umožní nalézt nádory menší než 1cm a také možnost kvalitativního posouzení vychytávání radiofarmaka nádorovou tkání. Jsou tedy schopné potvrdit FEO/PGL a mohou prokázat většinu metastáz. Maligní FEO/PGL může podlehnout nádorové dediferenciaci se ztrátou specifických neurotransmitterových transportérů – vedoucí pak k neschopnosti akumulace těchto izotopů a tím ke ztrátě zobrazení. V tomto případě je výhodné použít k vyšetření PET s  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukózou nebo scintigrafii somatostatinových receptorů (OctreoScan).

##### **10.4.3.1 Scintigrafie s $^{123}\text{I}$ -metajodbenzylguanidinem (MIBG)**

MIBG je vychytáván v sympatomedulárních tkáních hlavně noradrenergním transportním systémem a akumulován adrenergními tkáněmi. Na druhé straně ale nevykazuje výraznější vazbu k adrenergním receptorům a je minimálně metabolizován. Vychytávání ale může být ovlivněno střevní náplní a různými léky. MIBG se normálně akumuluje v myokardu, slezině, játrech, močovém

měchýři, plicích a slinných žlázách, tlustém střevě a mozečku. Navíc může i normální nadledvina u více než 75% pacientů vychytávat  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Toto vyšetření patří mezi náročnější, neboť je nutná příprava pomocí nasyceného roztoku iodidu draselného k zablokování akumulace volného  $^{123}\text{I}$  štítnou žlázou. Dále pacient musí být obvykle snímán za 24 hodin po podání radiofarmaka a dále po 48 nebo 72 hodinách k průkazu, zda časná zobrazení nejsou jen v rámci fyziologického vychytávání a zda nezmizí při opožděných skenech, zatímco při zobrazení nádoru akumulace zůstává v nádoru nebo se může ještě zvýšit. Při  $^{123}\text{I}$ -MIBG je dodatečná možnost zobrazení pomocí jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT), která je především vhodná pro detekci rekurentního nebo metastatického FEO/PGL, nádorů fibroticky změněných a nacházejících se na neobvyklých místech nebo v místech se změněnými anatomickými poměry (Lynn, et al., 1985) (Shapiro, et al., 2001).  $^{123}\text{I}$ -MIBG má senzitivitu mezi 83-100% a specifitu 95-100% pro FEO/PGL. Falešně negativní výsledky MIBG vyšetření můžeme očekávat u FEO/PGL, které podlely nekróze nebo u dediferencovaných nádorů. Scintigrafie s  $^{123}\text{I}$ -MIBG má nyní indikaci pouze při rozhodování o strategii léčby pacientů s metastatickým FEO/PGL, neboť léčebné podání MIBG může být jednou z možností terapie těchto pacientů (Pacak, 2008) (Lenders, et al., 2014).

#### **10.4.3.2 Scintigrafie somatostatinových receptorů**

Až 73% buněk FEO/PGL exprimuje somatostatinové receptory in vitro. Octreotid je analog somatostatinu, který je metabolicky stabilní a pro jeho označení je obvykle používána  $^{111}\text{In}$ -diethylenetriaminpentaoctová kyselina (DTPA). Při scintigrafii značeným derivátem somatostatinu (OctreoScan) se vyšetření provádí za 4, 24 a 48 podle potřeby, nejlépe pomocí SPECT. Asi 85% octreotidu je odstraněno ledvinami během 24 hodin. Místa fyziologického vychytávání jsou prsní žlázy, játra, slezina, ledviny, žlučník, hypofýza, štítná žláza a slinné žlázy. Falešně pozitivní nálezy mohou být způsobeny infekcí, zánětem včetně artrózy kloubů a nedávným chirurgickým zákrokem. Scintigrafie somatostatinových receptorů (SRS) se také používá u pacientů s FEO/PGL, ale možnost jeho interpretace je narušena normální přítomností somatostatinových receptorů ve velkém množství tkání a v místech zánětu. Navíc zobrazení adrenálního nádoru je narušováno významným stupněm vychytávání octreotidu v ledvinách, vhodnost pro používání SRS rutinně v lokalizaci FEO/PGL se neprokázala.

Naopak je velmi vhodná u pacientů s maligním FEO/PGL, kdy v důsledku snížené exprese membránového noradrenergního transportéru mohou být MIBG a PET s [<sup>18</sup>F]-fluorodopaminem negativní. V těchto případech je nutné k lokalizaci FEO/PGL vyšetření SRS provést, neboť zvýšená exprese somatostatinových receptorů v různých nádorových tkáních je často negativní v korelaci se stupněm diferenciací (Behr, et al., 1999) (Pacak, 2008).

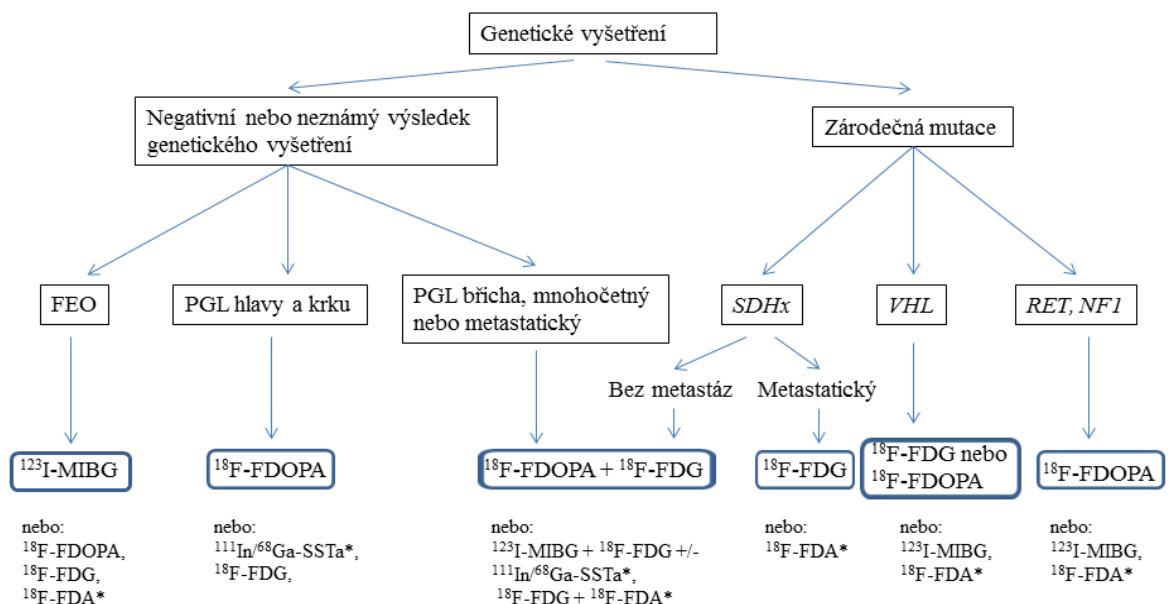
#### **10.4.3.3 Pozitronová emisní tomografie (PET)**

Klasické vyšetření pomocí MIBG a OctreoScanem je postupně nahrazováno pozitronovou emisní tomografií, jejíž výhodou je především rychlost, malé radiační zatížení, vyšší rozlišovací schopnost včetně výborného prostorového rozlišení a také možnost zhodnocení buněčného metabolismu, tkáňové perfúze včetně kvalitativního posouzení vychytávání radiofarmaka nádorovou tkání. Spojení PET s výkonnou multidetektorovou CT nebo MR se již prosadila do rutinní klinické praxe. Napomáhá v iniciálním předoperačním stagingu, diagnostickém zhodnocení podezřelých lézí, identifikaci metastatických nebo rekurentních nádorů, úpravě prognózy a v rozhodnutí o další terapii a prognóze odpovědi na léčbu.

I v případě PET/CT by mělo být zvolené radiofarmakum ovlivněno znalostí genetického pozadí. Většina PET radiofarmak vstupuje do buňky FEO/PGL přes membránový noradrenalinový transportér. Pro více diferencované tumory je dnes metodou volby <sup>18</sup>F-dihydroxyfenylalanin (FDOPA), který je vychytáván receptorem pro L-aminokyseliny, a pro neuroendokrinní nádory se ukazuje jako velmi výhodný. Navíc není vychytáván zdravými nadledvinami. PET s FDOPA se stává dle Doporučení Evropské společnosti pro nukleární medicínu (EANM) z roku 2012 vyšetřením první volby u uvedených nádorů (Taieb, et al., 2012). Použití PET s <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukózou (FDG) má místo u nádorů s nižším stupněm diferenciací nádorové buňky, tedy u pacientů s metastatickými nádory a nádory vzniklými na podkladě mutace B podjednotky sukcinátdehydrogenázy. Vychytávání FDG nádorovými buňkami je založeno na zvýšeném metabolickém obratu glukózy a toto vyšetření má vyšší senzitivitu u maligního (82%) než u benigního (58%) FEO/PGL, nicméně je také nespecifické. Maligní FEO/PGL mohou akumulovat FDG více ve srovnání s benigními pro jejich dediferenciaci spojenou se ztrátou specifických transportérů nebo zásobních vezikul. Tato

dediferenciace se zdá být znakem agresivně se chovajících maligních FEO/PGL. Díky nespecifičnosti FDG není při tomto vyšetření možné odlišit maligní FEO/PGL od benigního, a proto není vhodné používat PET vyšetření s FDG jako primární lokalizační. Ale může být užitečné u pacientů, u nichž jsou jiné modality vyšetření negativní nebo u rychle progredujícího maligního FEO/PGL. Dále může být pro méně diferencované tumory použitý oktrotid značený  $^{68}\text{Ga}$  (Castinetti, et al., 2015).

Použití jednotlivých funkčních zobrazovacích metod k lokalizaci tumoru uvádí Obrázek 6 dle Doporučení Americké endokrinologické společnosti (Endocrine society clinical practice guidelines) (Lenders, et al., 2014).



**Obr.6:** Doporučené funkční vyšetřovací metody pro lokalizaci tumorů u pacientů s prokázaným FEO/PGL: převzato z (Lenders, et al., 2014).

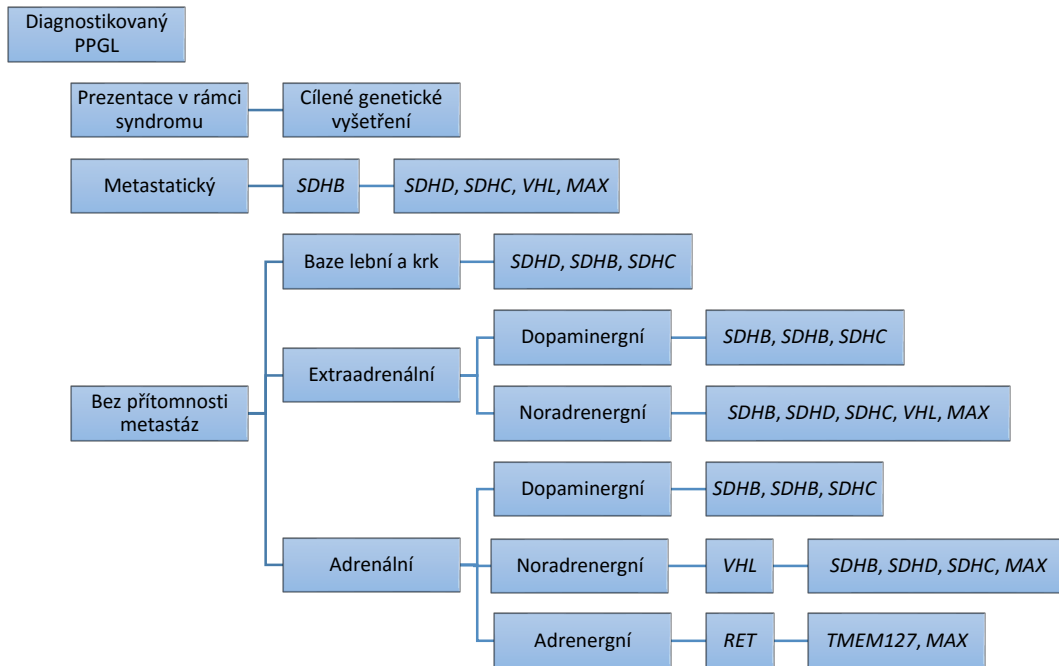
Vysvětlivky: \* je-li zvažovaná terapie s radioaktivní látkou značenými somatostatinovými analogy

## 10.5 Genetické testování

Vysoká pravděpodobnost přítomnosti dědičných FEO/PGL se vyskytuje v případech:

- 1) pozitivní familiární historie
- 2) přítomnosti syndromových rysů onemocnění
- 3) multifokálních, bilaterálních a metastatických tumorů.

Dle Doporučení Americké endokrinologické společnosti byl doporučen vhodný algoritmus genetického vyšetření s výběrem vyšetřovaných genů dle syndromové či metastatické prezentace (Lenders, et al., 2014) (Obrázek 7).



**Obr. 7:** Algoritmus rozhodování pro genetické testování pacientů s prokázaným FEO/PGL: převzato z (Lenders, et al., 2014).

## 11. Genetika FEO/PGL

Jak již bylo zmíněno výše, u 35-40% FEO/PGL lze zjistit dědičnou predispozici - zárodečné dědičné mutace v jednom z doposud více než 10 známých genů (Zelinka, 2016), mohou se vyskytovat v souvislosti s genetickými syndromy i tzv. non-syndromové formy FEO/PGL (Martins & Bugalho, 2014). Do roku 2015 bylo identifikováno 19 těchto genů (Welander, 2015) (Tabulka 9). Recentně byla identifikovaná další zárodečná mutace v genu pro malát dehydrogenázu 2 - *MDH2* spojená s familiárním výskytem PGL (Cascon, et al., 2015). Sporadické FEO/PGL jsou charakterizovány poněkud vyšším věkem v době diagnózy a menším počtem mnohočetných tumorů než u familiárních případů (Welander, et

al., 2011). Pacienti s FEO/PGL s negativní rodinnou anamnézou a s absencí dalších znaků jako je například bilaterální FEO mají asi 11% pravděpodobnost záchytu zárodečné mutace při genetickém vyšetření (Brito, et al., 2015). Asi 20% sporadických FEO/PGL má somatickou mutaci v *NF1* genu, který je genem s nejvyšší frekvencí somatických mutací u FEO/PGL (Burnichon, et al., 2012) (Welander, et al., 2012). Asi 5% sporadických tumorů má somatickou mutaci v *HRAS* genu (Crona, et al., 2013) (Oudijk, et al., 2014). Souhrnně, zárodečné a/nebo somatické mutace ve známých genech spojených se vznikem FEO/PGL, se vyskytují v přibližně 60% těchto tumorů (Favier, et al., 2015).

Geny spojené se známými syndromy s FEO/PGL mohou být rozděleny do 2 velkých skupin, z nichž skupinu 1 – nazývanou také angiogenní skupina a charakterizovanou silnou expresí genů souvisejících s hypoxickými cestami, můžeme rozdělit na dvě podskupiny: 1A – obsahující FEO/PGL související s mutací v *SDHx* genech a 1B – související s mutací *VHL* genu. Rozdělením této skupiny do podskupin se zabývala i Shankavaram a kol., kdy srovnávala profily genové exprese FEO/PGL z této skupiny mezi sebou a k normální nadledvinkové dřeni se snahou o identifikaci nových znaků pro stratifikaci onemocnění (Shankavaram, et al., 2013). Skupina 2 je charakterizovaná aktivací mitogen-aktivované proteinové kinázy (MAPK) a fosfatidylinositol 3-kináza – proteinová kináza B – mammalian target of rapamycin (PI3K-AKT-mTOR) signálními drahami (Galan & Kann, 2013) (Dahia, 2014).

#### 1) Podskupina 1A: Krebsův cyklus a familiární FEO/PGL

Mutace v genech kódujících proteiny Krebsova cyklu způsobujících syndromy familiární paragangliomatózy 1-5 a s fumarát-hydratázou (*FH*) a *MDH2* asociované FEO/PGL. Jedná se o geny sukcinát dehydrogenázového komplexu – podjednotky A, B, C, D (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*), sukcinát dehydrogenázový komplex assembly faktor 2 (*SDHAF2*), *FH* a *MDH2*. FEO/PGL jsou lokalizované ve dřeni nadledvin, sympatických a parasympatických gangliích. Biochemický fenotyp je noradrenergní, dopaminergní nebo jsou biochemicky tiché. K jejich lokalizaci lze využít molekulární zobrazovací metody s fluorodeoxyglukózou nebo somatostatinových receptorů (Bjorklund, et al., 2016).

#### 2) Podskupina 1B: pseudohypoxický kalstr FEO/PGL

Tato skupina zahrnuje mutace v genech asociovaných s regulací buněčné oxygenace a s odpovědí na hypoxii: *VHL* způsobující von Hippel-Lindauovu nemoc a *EPAS 1*, jehož zvýšení funkce vede k PGL-somatostatinoma-polycythemia syndromu (Pacak, et al., 2013). FEO/PGL nalézáme ve dřeni nadledvin a v sympatických paragangliích, mají dominantně noradrenergní biochemický fenotyp díky nízké expresi PNMT (Bjorklund, et al., 2016). Mutace v těchto genech způsobuje buněčný pseudohypoxický status skrze stabilizaci hypoxia inducible factor (HIF) transkripčních proteinů (Favier & Gimenez-Roqueplo, 2010). Aktivované HIF alterují transkripci cílových genů a výsledkem je zvýšená angiogeneze, buněčná proliferace a redukovaná apoptóza (Berra, et al., 2001).

3) Skupina 2: bohatá na kinázové receptorové signalizace a protein translační dráhy

Mutované geny *RET*, *NF1*, *TMEM127*, *MAX* a kinesin family member 1B, transkripční varianta  $\beta$  (*KIF1B\beta*) patřící do této skupiny jsou úzce spojeny s regulacemi v signálních drahách RAS/RAF/MAPK a mTOR. Tumory mají zvýšenou aktivitu v mitogenních signálních drahách ERK/MAPK a PI3K/AKT/mTOR. Tyto tumory mají jak adrenergní tak noradrenergní nadprodukcii, vyskytují se v sympatetických paragangliích a ve dřeni nadledvin. Možnosti molekulárního zobrazení zahrnují hydroxyfedrin a L-dihydroxyfenylalanin (Eisenhofer, et al., 2001) (Eisenhofer, et al., 2004b).

Ačkoliv se zdá, že tyto skupiny 1 a 2 mají rozdílné buněčné signalizace, recentní výzkumy prokázaly propojení signálních drah mezi oběma skupinami, dokazující HIF signalizující cesty jako nejdůležitější ve FEO/PGL tumorigenezi (Jochmanova, et al., 2014). Hypoxie a FEO/PGL mají dlouhou společnou historii již z doby cca před 40 lety, kdy byla popsána zvýšená incidence PGL v oblasti hlavy a krku při chronické hypoxii (Favier & Gimenez-Roqueplo, 2010). Role HIF ve FEO/PGL patogenezi je podporovaná výsledkem studie genové exprese, kdy byly odhaleny výrazné rozdíly v genové expresi mezi dědičnými a sporadickými NA a A produkujícími FEO/PGL a tyto tumory byly dle znaků v hlavních signálních drahách rozděleny do dvou clusterů, jak je uvedeno výše.

Hypoxia inducible factors (HIF) jsou transkripční faktory kontrolující energii, metabolismus železa, erytropoézu a vývoj a zprostředkující adaptační procesy



buněk k hypoxii či pseudohypoxii. Jsou aktivní jako heterodimer z konstitutivně exprimované a stabilní HIF-1 $\beta$  podjednotky a jedné ze tří hladinou kyslíku regulovaných HIF- $\alpha$  podjednotek (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$ ). HIF-1 $\alpha$  je exprimován ve všech buňkách, HIF-2 $\alpha$  je exprimován preferenčně v endotelových buňkách, ledvinách, srdci, plicích, gastrointestinálním epitelu a buňkách odvozených ze zárodečné nervové lišty. HIF-3 $\alpha$  je exprimován v thymu, Purkyňových buňkách v mozečku a korneálním epitelu oka (Favier & Gimenez-Roqueplo, 2010).

Hypoxie je definovaná jako nedostatečný přísun kyslíku – tj. koncentrace O<sub>2</sub> pod 21%, pseudohypoxie je stav, kdy je kyslík přítomen v dostatečném množství v buňkách, ale nedokáže být dostatečně využit díky alteraci na kyslík citlivých cest. Dysregulace těchto proteinů se podílí na tumorigenezi a nádorové progresi. Vysoké hladiny HIF vedou k transkripci hypoxia-responsive genů, které se spoluúčastní tumorigeneze. (Pseudo)hypoxie podporuje nádorovou progresi a rezistenci k terapii. HIF ale dovedou regulovat genovou expresi i cestou hypoxia-nezávislých mechanismů (Jochmanova, et al., 2013) (Jochmanova, et al., 2014). Při normooxémii jsou HIF-1 $\alpha$  a HIF-2 $\alpha$  degradovány, (pseudo)hypoxie ale vede k jejich stabilizaci a heterodimerizaci s HIF-1 $\beta$ . HIF-1 $\alpha$  je aktivován u krátkých period závažné hypoxie (koncentrace kyslíku ve tkáních je pod 1%), zatímco HIF-2 $\alpha$  je aktivní u delší čas probíhající mírné hypoxie (koncentrace kyslíku ve tkáních je 1-5%). HIF-1 $\alpha$  + HIF-2 $\alpha$  jsou nejlépe prostudovány a mohou sloužit jako aktivátory transkripce, jsou overexprimovány ve většině lidských tumorů, HIF-2 $\alpha$  však v tumorech s agresivnějšími lézemi, s vysokým metastatickým potenciálem či již v přítomných metastázách. HIF-2 $\alpha$  overexprese je asociovaná s metastatickou progresí a špatnou prognózou u specifických nádorových typů, speciálně u astrocytomů, gliomů, neuroblastomů, nádorů hlavy a krku a melanomů. HIF-1 $\alpha$  a HIF-2 $\alpha$  hrají významnou roli ve vývoji neurální lišty a buněčné diferenciaci. HIF-1 $\alpha$  signalizace je důležitá pro vývoj kardiovaskulárního systému a nervové trubice, zatímco vysoká exprese HIF-2 $\alpha$  byla pozorovaná při vývoji paraganglií a dále je nezbytná pro produkci katecholaminů. HIF-2 $\alpha$  hraje důležitou roli ve vývoji nebo funkci dřeně nadledvin a paraganglií, původců FEO či PGL (Jochmanova, et al., 2013) (Jochmanova, et al., 2014).

## HIF a skupina 1 FEO/PGL

Za normálních podmínek je pVHL (produkt genu *VHL*) negativní regulátor HIF-inducibilních genů včetně glukózového transportéru (*GLUT1*), vascular endothelial growth faktoru (*VEGF*), erythropoetinu (*EPO*) a mnoha dalších. Za podmínek defektních (mutovaných) pVHL HIF aktivita stoupá, způsobuje aktivitu na hypoxii zodpovědných elementů a je úzce spojena s tumorigenezí. Tumorigeneze spojená s *SDHx* mutacemi je asociovaná s HIF stabilizací, aktivací a stabilitě jejich signálních cest.

Nové somatické a zárodečné mutace *HIF2A* genu byly identifikovány u pacientů s mnohočetnými nebo rekurentními FEO/PGL a polycytemií, a se somatostatinomy. Mutace přeruší HIF-2 $\alpha$  prolyl hydroxylaci a vede k upregulaci různých HIF-2 $\alpha$  downstream genů.

## HIF a skupina 2 FEO/PGL

V této skupině jsou nádory mnohem častěji adrenální s malým rizikem malignity, s výjimkou *MAX*-souvisejících tumorů. Nejčastěji jsou charakterizovány adrenergickým biochemickým fenotypem. U *MEN2* a *NF1* HIF upregulace vede k aktivaci Ras/MAPK signální dráhy zavzaté do regulace proliferace, diferenciace, přežití, migrace a angiogeneze. U *TMEM127* a *MAX* mutací se zdá být level HIF-1 $\alpha$  zvýšen díky mTOR aktivaci. Somatická *H-RAS* mutace způsobuje aktivaci Ras/RAF/ERK signální cesty, jejíž aktivace vede k vzestupu HIF- $\alpha$  signalizace a transkripci HIF cílových genů. *KIF1B $\beta$*  je tumor supresorový gen, který je nezbytný v neuronové apoptóze a je zde možnost, že je taktéž propojen s HIF signálními dráhami, nyní ale nejsou k dispozici podpůrná data (Jochmanova, et al., 2013).

**Obecné rozdělení genů:** (Snustad & Simmons, 2009)

**1) Protoonkogen:** *normální buněčný gen zahrnutý v regulaci buněčné proliferace, diferenciace a apoptózy, který, je-li aktivován (onkogen), může přispívat k vývoji malignity*

- vliv je většinou promitotický, mají dominantní charakter – mutace jedné kopie stačí ke vzniku projevů, mají přímý vliv
- regulují replikaci DNA a přenosy signálů přes své různé proteinové produkty

- *RET, MAX spolu s c-myc, H-RAS, K-RAS*

**2) Tumor supresorový gen:** (jinak též *antionkogen* nebo *recesivní onkogen*) je gen, který svou činností brání vzniku nádorového onemocnění

- zásadní úloha v maligním procesu - jejich produkty regulují buněčné dělení přímo, mají antiproliferační účinek, podporují diferenciaci a apoptózu:
  - o opravují poškozenou DNA
  - o kontrolují adhezi buněk k sobě či k extracelulární matrix
  - o přímo inhibují cyklus
- mutace v tumor supresorových genech mají recesivní charakter - k poruše kontroly buněčného cyklu vede chybění obou alel určitého supresorového genu (např. delecí), změna jejich struktury (např. bodovou mutací) nebo inaktivace jimi kódovaného proteinu
- *VHL, NF1, TMEM127, MDH2*

**3) Mutátorový gen:** gen DNA repairu kontrolující stabilitu buněčného genomu odpovědný za reparaci poškození (opravy chyb) DNA

- mutace nebo inaktivace těchto genů vedou k hromadění a udržování mutací v buňce a nestabilitě genomu - příčina maligní transformace
- produkty těchto genů se uplatňují v opravných mechanismech poškozené DNA
- neposkytují buňce schopnost nekontrolované proliferace samy o sobě, působí nepřímo (tedy mutace mutátorových genů vede ke zvýšené frekvenci (100–1000 krát) mutovaných onkogenů a tumor supresorových genů).
- zástupci mutátorových genů jsou: *hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2*

Gen	Onem.	Chrom.	Her. + somat.	Bioch. fen.	Projevy	Maligní formy
<b>NF1</b>	Neurofibromatóza 1. typu	17q11.2	AD + somat.	A	neurofibromy, café au lait skvrny, pihy v axile a tříslech, Lischovy uzly, abnormality kostí, gliomy CNS, makrocefalie, kognit. deficit  FEO (bilat.) v cca 5%	11%
<b>RET</b>	Mnohočet. endokrinní neoplázie	10q11.2	AD + somat.	A	Typ A: medulární ca thyroidey, primární hyperparatyreóza, kožní lichenová amyloidóza  Typ B: medulární ca thyroidey, mukokutánní neuromy, kostní deformity, změněná kloubní hybnost, myelinizované rohovkové nervy, Hirschprungova choroba  FEO až v cca 50%	< 1-5%
<b>VHL</b>	Syndrom von Hippel-Lindauův	3p25-26	AD + somat.	NA	Hemangioblastom, retinální angiom, světlobuněčný ca ledviny, neuroendokrinní nádory a serózní cystadenomy pankreatu, tumory saccus endolymfaticus středního ucha, papilární cystadenomy epididymis a širokého vazy  FEO (bilat.) v cca 20%,  PGL vzácně	< 5%
<b>SDHA</b>	PGL5	5p15	AD	?	PGL hlavy a krku, GIST	0-14%
<b>SDHB</b>	PGL4	1p36	AD	NA, DA, často NS	FEO, PGL hlavy a krku, mediastina, břicha i malé pánve  vzácně ca ledvin a GIST	45-70%
<b>SDHC</b>	PGL3	1q23	AD	NA, často NS	PGL hlavy a krku, mediastina, břicha i malé pánve  vzácně ca ledvin a GIST	< 5%

<b>SDHD</b>	PGL1	11q23	AD	NA, DA, často NS	FEO, PGL hlavy a krku, mediastina, břicha i malé pánve vzácně ca ledvin a GIST	5%
<b>SDHA F2</b>	PGL2	11q13.1	AD	?	PGL hlavy a krku	?
<b>TMEM 127</b>	Syndrom familiárníc h FEO	2q11.2	AD	A	FEO (bilaterální) vzácně ca ledviny	4%
<b>MAX</b>	-	14q23.3	AD	A, NA	FEO (bilaterální), vzácně PGL	10-25%
<b>HIF2A</b>	Pacák- Zhuangův syndrom	2p21-p16	somat. zárod.	NA	polycytémie, PGL, FEO somatostatinom	?
<b>FH</b>	Reedův syndrom	1q42.1	zárod.	?	kožní a děložní leiomyomatóza, ca ledvin, vzácně FEO a PGL	vysoký, pravděp. jako SDHB
<b>EGLN 1</b>	?	1q42.1	zárod.	?	polycytémie hrudní a břišní PGL	?
<b>KIF1B β</b>	?	1p26.2	zárod.	?	FEO, PGL neuroblastomy	?
<b>BAP1</b>	?	3p21.1	zárod.	?	uveální a maligní kožní melanomy, mesoteliomy PGL	?
<b>MDH2</b>	?	7q11.23	zárod.	NA	hydroxyglutarátovou acidurie, poruchy spánku, FEO, PGL	ano
<b>H-RAS</b>	?	11p15.5	somat.	?	FEO, PGL tumory kůže	?
<b>K-RAS</b>	?	12p12.1	somat.	?	FEO kolorektální ca	?
<b>IDH1</b>	?	2q33.3	somat.	?	PGL, gliomy	?

<b>TERT</b>	?	5p15.33	somat.	?	FEO, PGL, melanomy	?
-------------	---	---------	--------	---	--------------------	---

**Tabulka 9:** Stručný přehled genů souvisejících s vývojem FEO/PGL.

**Zkratky:** názvy jednotlivých genů budou popsány v textu níže, A = adrenergní, AD = autosomálně dominantní, bioch. Fen. = biochemický fenotyp, ca = karcinom, CNS = centrální nervová soustava, chrom. = chromozom, DA – dopaminergní, GIST = gastrointestinální stromální tumor, her. = heredita (dědičnost), NA = noradrenergní, NS = non-sekretorický (nesečernující, biochemicky němý), onem. = onemocnění, PGL 1-5 = syndrom familiární paragangliomatózy 1-5, somat. = somatický, zárod. = zárodečný (germinální)  
Upraveno dle (Zelinka, 2016), (Jochmanova, et al., 2014) a (Welander, 2015) (Cascon, et al., 2015).

## 11.1 Dědičná predispozice FEO/PGL

### 11.1.1 Syndromové formy FEO/PGL

#### 11.1.1.1 Von Hippel-Lindau - VHL

Gen VHL je tumor supresorový gen lokalizovaný na chromozomu 3p25.5, jehož zárodečná inaktivační mutace způsobuje autozomálně dominantní tumorový syndrom VHL charakterizovaný různými benigními či maligními tumory včetně retinálních angiomů, hemangioblastomů centrálního nervového systému, renálního karcinomu ze světlých buněk, tumorů pankreatu, saccus endolymphaticus, cyst a papilárních cystadenomů ledvin, pankreatu a nadvarlete (Fishbein & Nathanson, 2012) (Eisenhofer, et al., 2012) (Lonser, et al., 2003). VHL protein produkovaný genem VHL reguluje aktivitu hypoxia inducible factoru - 1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ) důležitého při novotvorbě cév a několik dalších proteinů při tumorigenezi (Kim & Kaelin, 2004). Nosiči se ztrátou funkce VHL proteinu jsou predisponováni k tvorbě benigních i maligních tumorů v mnoha orgánech (Bryant, et al., 2003) (Benn & Robinson, 2006) (Elder, et al., 2005) (Maxwell, et al., 1999).

Onemocnění je rozděleno do dvou klinických kategorií dle nepřítomnosti (typ 1) či přítomnosti (typ 2) FEO (Maher, et al., 1991) (Chen, et al., 1995). VHL typ 2 je dále rozdělen na typ 2A: s nízkým rizikem vzniku světlobuněčného karcinomu ledviny, typ 2B: s vysokým rizikem vzniku světlobuněčného karcinomu ledviny a typ 2C: pacienti pouze s FEO/PGL bez dalších postižení typických pro VHL onemocnění (Lonser, et al., 2003). FEO se vytvoří v 10-30%, avšak incidence je variabilní v různých rodinách (Welander, 2011). U 90% nosičů se onemocnění vyvine do 60 let věku, nejčastěji ale okolo 30. roku věku (Karasek, et al., 2010),

případy byly ale popsány i ve věku nižším než 10 let (Martins & Bugalho, 2014). Doporučuje se skrining katecholaminů začít provádět již od 2 let věku dítěte, zejména u členů rodiny, kde je známá anamnéza familiárního FEO (Walther, et al., 1999). FEO asociované s VHL syndromem jsou nejčastěji adrenální a bilaterální, avšak se mohou objevit i extraadrenálně, více než polovina pacientů má tumory mnohočetné (Bryant, et al., 2003) (Mannelli, et al., 2009) (Amar, et al., 2005) (Hes, et al., 2003) (Srirangalingam, et al., 2009). Přibližně 5% tumorů je maligních (Fishbein & Nathanson, 2012) (Opocher & Schiavi, 2010) (Eisenhofer, et al., 2012). Díky nízké nebo žádné expresi fenyletanolamin N-metyltransferázy produkují VHL asociované FEO převážně noradrenalin a tito pacienti mají zvýšené plasmatické nebo močové hladiny normetanefrinu (Eisenhofer 2011).

#### **11.1.1.2 Mnohočetná endokrinní neoplázie typu 2 - MEN 2**

MEN 2 je autozomálně dominantní syndrom způsobený aktivací zárodečné mutace v RET (Rearranged during Transfection) proto-onkogenu kódujícím transmembránový receptor tyrosin kinázy (Mulligan, 2014), lokalizovaného na chromozomu 10q11.2 a působícího v regulaci buněčné proliferace a apoptózy (Koch, et al., 2001) (Bryant, et al., 2003) (Raue, 2007). Syndrom MEN 2 se dělí do tří podskupin: 1) MEN 2A, který je charakterizovaný medulárním karcinomem štítné žlázy (MTC) v 95%, FEO v 50% a hyperplázií/ adenomem příštítných tělísek způsobujících hyperparathyreoidismus v 15-30% případů. 2) MEN 2B je charakterizovaný MTC ve 100%, FEO v 50%, marfanoidním habitem a mnohočetnými slizničními ganglioneuromy. 3) Samotný familiární MTC (Koch, et al., 2001) (Raue, 2007). PGL se v rámci MEN 2 syndromu vyskytuje vzácně, FEO se nachází uni- i bilaterálně (Fishbein & Nathanson, 2012), bilaterálně v 50-80%, kdy jsou téměř vždy benigní (Wohllk, et al., 2010) (Boedeker, et al., 2009). Maligní FEO se v rámci MEN 2 syndromu objevují v méně než 5% (Modigliani, et al., 1995) (Machens, et al., 2005), ale u dětí s MEN 2B asociovaným FEO mají vyšší riziko vzniku maligního tumoru než pacienti s MEN 2A nebo sporadickým onemocněním (Pacak 2009). MTC mají téměř všichni pacienti s MEN 2 syndromem a většinou předchází diagnóze FEO vyskytující se s penetrací více než 90% do 50 let věku (Opocher & Schiavi, 2010). Nejčastěji jsou FEO diagnostikovány ve věku od 30 do 40 let (Bryant, et al., 2003) (Mannelli, et al., 2009) (Amar, et al., 2005) (Pacak 2009) (Lenders, et al., 2005), byly však

popsány MEN 2 FEO i ve věku 12 let (Machens, et al., 2005) (Skinner, et al., 1996). Proto The American Thyroid Association (ATA) doporučila započít se skríníngem FEO od 8 let věku u nosičů mutace *RET* genu asociovaného s MEN 2B syndromem a od 20 let u nosičů MEN 2A *RET* mutací. Pacienti s mutací *RET* genu spojeného pouze s MTC by měli být pravidelně vyšetřováni od 20 let věku (Kloos, et al., 2009). Díky vysoké expresi fenyletanolamin N-metyltransferázy mají tyto tumory zvýšené hladiny plasmatických a močových metanefrinů jako výsledku hypersekrece adrenalinu (Eisenhofer, et al., 2011), což odlišuje pacienty s MEN 2 syndromem od pacientů s *VHL* a *SDHx* genovými mutacemi (Eisenhofer nedatováno).

### **11.1.1.3 Neurofibromatóza – typ 1 (= morbus von Recklinghausen)**

Relativně časté autosomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací tumor-supresorového genu *NF1* lokalizovaného na chromozomu 17q11.2 a tím ztrátou jeho funkce. Produkt *NF1* genu je neurofibromin, který je součástí kontrolního mechanismu celulárního růstu, diferenciaci (Koch, et al., 2001) (Bryant, et al., 2003) (Elder, et al., 2005), buněčné smrti a migrace (Le & Parada, 2007). Projevuje se abnormálním růstem podpůrných buněk centrální a periferní nervové soustavy (gliomy, Schwannovy buňky, aj.) s výraznou predispozicí ke vzniku benigních i maligních nádorů (Musil, et al., 2012). FEO jsou diagnostikovány u 0,1 – 6% pacientů s NF-1 a u 20 – 50% pacientů s NF-1 a hypertenzí (Walther 1999) (Zoller, et al., 1997). Většina (84%) FEO je unilaterálních, bilaterální FEO jsou popisovány v 10% a extraadrenální abdominální PGL v 6%, tyto jsou ve většině případů benigní (Kirmani & Young, 2007). Maligní FEO tvoří asi 12% (Bausch, et al., 2006) (Walther, et al., 1999). Klinická diagnóza neurofibromatózy – typu 1 vyžaduje splnění dvou ze sedmi kritérií: šest nebo více tzv. „café-au-lait-spots“ (skvrny barvy bílé kávy), které se v 90% objeví do 5 let věku, dva nebo více kožních neurofibromů (mnohočetných tumorózních uzlíků: kutánních, subkutánních a plexiformních, hlavně v axilách a tříselech), dva nebo více benigních hamartomů duhovky (Lischovy uzlíky), nejméně jeden gliom optického nervu, dysplázie sphenoidní kosti nebo pseudoartróza a příbuznost v první linii s pacientem trpícím NF1 (Gutmann, et al., 1997) (Fishbein & Nathanson, 2012) (Carey, et al., 1986). Nejčastěji jsou FEO diagnostikovány v páté životní dekádě (medián 42 let), avšak kožní léze typické pro NF1 obvykle vedou k diagnóze onemocnění již v dětském věku,



zatímco FEO bývají diagnostikovány až v dospělosti (Walther, et al., 1999). Tyto produkují hlavně adrenalin, méně noradrenalin, což vede ke zvýšení plasmatické hladiny metanefrinů (Eisenhofer, et al., 2011). Z důvodu rizika malignity FEO by měl každý pacient s hypertenzí nebo paroxysmální hypertenzí nebo se symptomy katecholaminové nadprodukce, jako bolesti hlavy, pocení, palpitace nebo anxieta, podstoupit 24 hodinové měření močových nebo plasmatických metanefrinů (Ferner, et al., 2007).

#### **11.1.1.4 Syndrom familiární paragangliomatózy**

Tento syndrom je skupina autosomálně dominantně dědičných onemocnění zodpovědných za vývoj FEO/PGL způsobených mutacemi v genech kódujících sukcinát dehydrogenázový (SDH) mitochondriální komplex. K vzniku tumorů je nutná inaktivační germinální mutace a současně i somatická inaktivace druhé alely mutovaného genu nazývaná somatická, která je získaná během života pacienta a je přítomna pouze v nádorových buňkách. Inaktivační germinální mutace těchto genů vedou k syndromu familiárního paragangliomu (Amar, et al., 2005) (Burnichon, et al., 2010) (Burnichon, et al., 2009). U těchto pacientů vede somatická inaktivace druhé alely mutovaného genu k inaktivaci kódované podjednotky vedoucí k destabilizaci celého mitochondriálního komplexu a ztrátě jeho enzymatické funkce (Gottlieb & Tomlinson, 2005) (van Nederveen, et al., 2009). Vzniklá pseudohypoxie je považována za klíčovou událost v onkogenezi takto poškozených buněk. Obdobný efekt má také inaktivační mutace *SDHAF2*, jedné z vedlejších komponent mitochondriálního komplexu II (Yao, et al., 2010) (Bayley, et al., 2010).

SDH, neboli respirační komplex II, je enzymový komplex, který katalyzuje oxidaci sukcinátu na fumarát v Krebsově cyklu a participuje v transportním řetězci elektronů a který je složen ze 4 podjednotek kódovaných podobnými geny: *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* a *SDHD*. (Gottlieb & Tomlinson, 2005). Komplex podjednotek A (flavoprotein) a B (iron-sulfur protein) tvoří katalytické jádro enzymu a podjednotky C a D kotví komplex k vnitřní mitochondriální membráně. Inaktivační mutace v jednom z *SDHx* genů vede k hromadění sukcinátu a tvorbě kyslíkových radikálů, stabilizaci HIF $\alpha$  a aktivaci na hypoxémii závislých cest (Gottlieb & Tomlinson, 2005). Ačkoli jednotlivé podjednotky jsou součástí stejného proteinového komplexu, mutace v jednotlivých genech vedou

k rozdílnému klinickému fenotypu (Hensen & Bayley, 2011). Funkční *SDHx* paragangliomy někdy produkují dopamin a/ nebo noradrenalin způsobující vzestup hladin plasmatického methoxytyraminu, který může dopomoci odlišit *SDHx* pacienty od těch s *VHL*, *RET* nebo *NF1* mutacemi (Eisenhofer, et al., 2011) (Timmers, et al., 2007). Syndrom familiární paragangliomatózy se dělí do čtyř: PGL1, PGL2, PGL3 a PGL4, které jsou způsobeny mutacemi v *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC* a *SDHB* genech. Všechny čtyři syndromy jsou vrozené s autosomálně dominantní dědičností, ale s odlišnou penetrancí (van der Mey, et al., 1989) (Pigny, et al., 2008) (Kunst, et al., 2011) (Gimenez-Roqueplo, et al., 2012). Mutace v *SDHA* genu je nalézána u pacientů s katecholaminy produkujícími břišními PGL (Burnichon, et al., 2010) a je nazýván syndrom paragangliomu 5 (PGL5) (Opocher & Schiavi, 2011).

U některých mutací *SDHx* genů se uplatňuje imprinting, tj. genetický jev, kdy míra exprese (transkripce) některého z genů závisí na rodiči, od kterého byl tento gen zděděn. Maternální nebo paternální alela daného genu je exprimována (je aktivní), kdežto druhá je utlumena (King, et al., 2006).

Pro doplnění syndromů zde uvádím tři odlišné jednotky lišící se geny souvisejícími s těmito syndromy:

- 1) **Carneyho trias (CT)** je nefamiliární syndrom neznámé etiologie charakterizovaný koexistencí tří typů neoplasmů zjištěných většinou u mladých žen: GIST vznikající z Cajalových buněk, plicního chondromu a extra-adrenálního PGL (Carney, et al., 1977), předpokládá se specifický typ mnohočetné endokrinní neoplázie (MEN) (Carney, 1983). Většina pacientů má však pouze dva z těchto tumorů, nejčastěji GIST a plicní tumory (Alrashdi, et al., 2010). Další odchylkou od původní definice je výskyt adenomu kůry nadledviny a pravděpodobně i leiomyomu jícnu jako součásti této „trias“ (Carney, 1999). GIST se vyskytují multicentricky a i přesto, že jsou sporadické a s pomalým růstem, dochází k metastazování a to i do lymfatických uzlin, proto jsou nazývány žaludeční stromální sarkomy (Perez-Atayde, et al., 1993). Plicní chondromy jsou asymptomatické tumory, většinou zjišťovány náhodně na RTG hrudníku, kdy ale vzbuzují podezření na metastatický proces plic (Carney, 1999). PGL jsou přítomny u 47% pacientů a byla popsána i adrenální varianta

FEO (Lamovec, et al., 1998). Většina PGL je benigních, byly však zaznamenány i maligní varianty vedoucí ke smrti pacienta (Carney, 1999).

- 2) **Carneyho complex** je autozomálně dominantně dědičné heterogenní onemocnění projevující se na kůži mnohočetnými myxomy, periokulární, periorální a palmoplantární lentiginózní pigmentací a epiteloidním modrým névem. Mimokožní příznaky zahrnují srdeční myxomy, postižení nadledvinek, štítné žlázy, varlat a zažívacího traktu (Carney, et al., 1985) (Iglesias, et al., 2005). Jsou známy dvě chromozomální oblasti související s tímto onemocněním. V oblasti 17q24 byl nalezen gen PRKAR1A, který je mutován asi u 50% případů Carneyho komplexu. Druhou chromozomální oblastí související s Carneyho komplexem je 2p16, ale konkrétní gen nebyl doposud identifikován (Bossis & Stratakis, 2004).
- 3) **Syndrom Carney-Stratakis** (syndrom Carneyho a Stratakisové = syndrom „familiární PGL-GIST“ = dyáda „familiární PGL a GIST“ = Carneyho dyáda) je asociace familiárního multicentrického, většinou benigního a sekrečně němého PGL a multifokálního gastrického stromálního sarkomu s familiárním výskytem a s autosomálně dominantní dědičností. GIST vznikají z intersticiálních Cajalových buněk (Carney & Stratakis, 2002). V roce 2007 byla v GISTech i PGL pacientů s tímto syndromem prokázána germinální mutace některého z genů *SDHB*, *SDHC* nebo *SDHD*, které kódují příslušné podjednotky enzymu sukcinátdehydrogenázy (Passini, et al., 2008) (McWhinney, et al., 2007).

#### **11.1.1.4.1 Syndrom paragangliomu typ 1 – PGL1:**

PGL1 syndrom je způsobený mutacemi v genu *SDHD* lokalizovaném na chromozomu 11q23 (Bryant, et al., 2003), které vedou téměř výhradně k rozvoji onemocnění, jsou-li zděděny od otce (Baysal, et al., 2011). Je charakterizovaný mnohočetnými parasympatickými PGL v oblast hlavy a krku, avšak často jsou nalézány i mnohočetné sympatické a adrenální tumory (Neumann, et al., 2004) (Benn & Robinson, 2006) (Mannelli, et al., 2009). Metastatická forma onemocnění se vyskytuje zřídka (Opocher & Schiavi, 2011) (Baysal, et al., 2000) (Neumann, et al., 2004). Průměrný věk diagnózy onemocnění je okolo 30. roku věku (Amar, et al., 2005) (Neumann, et al., 2004). Penetrance u nosičů *SDHD*

mutace je vcelku vysoká a pohybuje se mezi 87 a 100% (Hensen & Bayley, 2011). Mutace v tomto genu vedou téměř výhradně k rozvoji onemocnění, jsou-li zděděny od otce (parent-of-origin efekt) (Baysal, et al., 2011).

#### **11.1.1.4.2 Syndrom paragangliomu typ 2 – PGL2:**

PGL2 syndrom je způsoben mutací genu *SDHAF2* (*SDH5*) – succinate dehydrogenase complex assembly factor 2 - lokalizovaném na chromozomu 11q12.2 (Hao, et al., 2009), který kóduje protein, jež zajišťuje inkorporaci FAD kofaktoru SDHA podjednotky sukcinátdehydrogenázy, která je nezbytná pro správnou funkci SDH komplexu (Opocher & Schiavi, 2011). Mutace v genu *SDHAF2* vedou nejčastěji ke vzniku multifokálních krčních PGL v mladém věku a stejně jako mutace v *SDHD* genu vykazují parent-of-origin efekt (Kunst, et al., 2011). Výskyt mutací není častý a genetické vyšetření se provádí, nejsou-li nalezeny změny v genech *SDHD*, *SDHC* nebo *SDHB* (Hensen & Bayley, 2011) (Gimenez-Roqueplo, et al., 2012) nebo u mladých pacientů s izolovanými PGL hlavy a krku nebo u pacientů s negativní rodinnou anamnézou mutací ve výše zmiňovaných genech (Bayley, et al., 2010). Hereditární přenos se nalézá u dětí otců nosičů tohoto genu (Jimenez, et al., 2006). Průměrný věk výskytu je okolo 33 let věku (Kunst, et al., 2011).

#### **11.1.1.4.3 Syndrom paragangliomu typ 3 – PGL3:**

PGL3 syndrom je způsoben mutací genu *SDHC* - succinate dehydrogenase complex subunit C - lokalizovaného na chromozomu 1q21 (Benn & Robinson, 2006), vedoucího nejčastěji k rozvoji většinou benigních solitárních krčních PGL. Vzácně byly zaznamenány i případy s mnohočetnými sympatickými PGL a FEO (Mannelli, et al., 2009). PGL vzniklé mutací *SDHC* genu jsou daleko méně časté než *SDHB* nebo *SDHD* PGL, vyskytují se v méně než v 1% případů. Genetické testování se provádí u *SDHD* a *SDHB* negativních pacientů (Bardella, et al., 2011) (Hensen & Bayley, 2011). Mutace v *SDHC* genu byla také zjištěna i v malém počtu pacientů s gastrointestinálními stromálními tumory (GIST). U některých pacientů byla zjištěna asociace obou druhů tumorů: GIST a FEO/PGL, jejichž přítomnost se nazývá syndrom familiární paragangliom-GIST nebo syndrom Carney-Stratakis (Carneyho a Stratakisové) (Carney & Stratakis, 2002) (Pasini, et al., 2008) (Stratakis & Carney, 2009). Molekulárně genetická studie

sporadických GISTů prokázala i přítomnost germinálních mutací *SDHB* nebo *SDHC* ve 12% těchto nádorů. Dalších 6% vykazovalo patogeneticky nejasnou změnu struktury genu *SDHD* (Janeway, et al., 2011).

#### **11.1.1.4.4 Syndrom paragangliomu typ 4 – PGL4:**

PGL4 syndrom je způsoben mutací genu *SDHB* - succinate dehydrogenase subunit B, iron-sulfur (Ip) – lokalizovaného na chromozomu 1p35-p36 (Bryant, et al., 2003) (Benn & Robinson, 2006) a je charakterizován břišními a pánevními katecholaminy produkujícími PGL, dále jsou nalézány i ve dřeni nadledvin jako FEO, a jako parasympatické i v oblasti hlavy a krku (Mannelli, et al., 2009) (Benn & Robinson, 2006) (Burnichon, et al., 2009) (Amar, et al., 2005) (Timmers, et al., 2007). Díky mutacím v genu *SDHB* dojde ke stabilizaci HIF1 $\alpha$  a zvýšené expresi genů spojených s hypoxií indukovanými angiogenními cestami jako *VEGF* (vascular endothelial growth factor) a *EPAS1* (endothelial PAS domain protein 1), které podporují růst tumorů (Gimenez-Roqueplo, et al., 2002) (Pollard, et al., 2005) (Pollard, et al., 2006). Mutace genu *SDHB* mohou predisponovat nosiče k rozvoji dalších maligních onemocnění (Gimenez-Roqueplo, et al. 2003) jako renálního karcinomu různých typů, Carney-Stratakisova syndromu, gastrointestinálních stromálních tumorů (GIST), neuroblastomu, papilárního karcinomu štítné žlázy a karcinomu prsu (Neumann, et al., 2004) (Ricketts, et al., 2010) (Srirangalingam, et al., 2008) (Ricketts, et al., 2008). Carney-Stratakisův syndrom zahrnuje výskyt multicentrického PGL a multifokálního GISTu. U těchto pacientů se nacházejí alelické ztráty chromozomálních lokusů pro geny *SDHB* nebo *SDHC* (Pantaleo, et al., 2011). Průměrný věk v době diagnózy je 30 let, tyto tumory mají nejčastěji extra-adrenální lokalizaci, jsou často velké již v době diagnózy, převážně solitární a mají silnou tendenci metastazovat u 31 až 72% pacientů (Mannelli, et al., 2009) (Amar, et al., 2005) (Burnichon, et al., 2009) (King, et al., 2011) (Timmers, et al., 2007). Symptomy při přítomnosti tumoru jsou způsobeny spíše útlakem nádorovou hmotou, než katecholaminovou nadprodukcí (Timmers, et al., 2007). Vyskytují se i v dětském věku, kdy i metastazují. U dětí s metastatickým PGL se mutace genu *SDHB* vyskytovala až v 83% případů (King, et al., 2011). Není-li rodinná anamnéza familiárního PGL u pacienta s metastatickým FEO/PGL, je třeba pacienta vyšetřit na přítomnost mutací v *SDHB* genu. Stejně mutace v *SDHB* genu u členů rodiny se mohou

projevit přítomností tumorů v různých lokalizacích a různé závažnosti (Timmers, et al., 2009) (Brouwers, et al., 2006) (Ricketts, et al., 2010). Převládající biochemický fenotyp *SDHB* a *SDHD* FEO/PGL je hypersekrece dopaminu a noradrenalinu (Timmers, et al., 2007). Proto zvýšené plasmatické hladiny methoxytyraminu (indikátoru dopaminové hypersekrece) mohou odlišit pacienty s *SDHB* a *SDHD* mutacemi od pacientů s *VHL*, *RET* a *NF1* mutacemi.

#### **11.1.1.4.5 Syndrom paragangliomu typ 5 – PGL5:**

PGL5 syndrom je způsoben mutací genu *SDHA* - succinate dehydrogenase complex, subunit A, flavoprotein (Fp) – lokalizovaného na chromozomu 5p15 (Anon., 2016). Zárodečné mutace tohoto genu způsobují tzv. Leighův syndrom – recesivní neurodegenerativní onemocnění, které je spojené s vysokou morbiditou (Ackrell, 2002). Mutace genu *SDHA* byly popsány i v souvislosti s FEO/PGL (Burnichon, et al., 2010), jejich výskyt u sporadických FEO a PGL je vzácný a objevuje se méně než ve 3% případů (Musil, et al., 2010). Stejně jako ostatní *SDHx* geny působí jako tumor supresorový gen a aktivuje pseudohypoxické cesty vedoucí k tumorigenezi. V souladu s Knudsonovou hypotézou dvou zásahů vykazují i buňky *SDHA*-mutovaných tumorů ztrátu wild type alely (Burnichon, et al., 2010) (Korpershoek, et al., 2011). Tumory mohou být lokalizované jak v břišní a hrudní dutině jako sympatické, tak i v oblasti hlavy a krku jako parasympatické PGL. Věk, ve kterém vznikají, je vysoce variabilní (Burnichon, et al., 2010) (Korpershoek, et al., 2011) (Dwight, et al., 2013) (Welander, et al., 2013). *SDHA* mutace se také podílejí na vývoji gastrointestinálních stromálních tumorů (Italiano, et al., 2012) (Dwight, et al., 2013).

#### **11.1.2 Další geny související se vznikem FEO/PGL**

##### **11.1.2.1 Transmembrane protein 127 – *TMEM127***

*TMEM127* je tumor supresorový gen a negativní regulátor funkce mTOR signální dráhy lokalizovaný na chromozomu 2q11, který kóduje vysoce konzervovaný a široce exprimovaný transmembránový protein složený z 238 aminokyselin (Qin, et al., 2010) a nachází se na cytoplasmatické membráně i v cytoplasmě. Hraje roli v přenosu proteinů mezi cytoplasmatickou membránou, Golgiho komplexem a s lyzozomy (Jiang & Dahia, 2011). Limitací mTOR aktivity kontroluje syntézu

proteinů a přežívání buněk (Qin, et al., 2010). Mutace genu *TMEM127* jsou autosomálně dominantně děděné a vedou téměř výhradně k rozvoji feochromocytomů (často bilaterálních) (Opocher & Schiavi, 2011), nicméně byly i zaznamenány případy extraadrenálních a krčních paragangliomů, zřídka jsou však maligní (Neumann, et al., 2011). Zárodečné *TMEM127* mutace jsou nalézány u 1-2% FEO/PGL bez mutace v jiných genech (Yao, et al., 2010) (Abermil, et al., 2012). V široké rodině jsou FEO diagnostikovány ve 32% členů rodiny ze všech, kteří jsou nosiči mutace *TMEM127* (Toledo, et al., 2015). Tumory produkují adrenalin nebo noradrenalin (Bjorklund, et al., 2016). *TMEM127* mutace jsou nalézány i u pacientů s renálním karcinomem (Qin, et al., 2014). Průměrný věk výskytu FEO/PGL je 42 let a riziko malignity je menší než 1% (Yao, et al., 2010) (Abermil, et al., 2012). Vznik tumorů s mutací v genu *TMEM127* podobně jako *NF1*- a *RET* – mutovaných FEO je charakterizován aktivací signálních drah kinázových receptorů a nízkou vaskulární denzitou, zatímco *SDHx*- a *VHL*- tumory jsou charakterizovány aktivací hypoxických drah (Burnichon, et al., 2011).

#### **11.1.2.2 The MYC-associated factor X –MAX – gen**

Gen *MAX* lokalizovaný na chromozomu 14q23.3 kóduje transkripční faktor, jako homodimer nemá transkripční doménu a působí inhibičně. S c-myc onkogenem vytváří heterodimer, který se váže na DNA a má regulační funkci v řadě buněčných pochodů - buněčné proliferaci, diferenciaci a buněčné smrti (Grandori, et al., 2000). Zárodečné mutace v genu *MAX* byly nalezeny u 1% pacientů, u nichž nebyla nalezena mutace v jiných genech (Burnichon, et al., 2012) a jsou asociovány s vysokým rizikem malignity. Průměrný věk v době diagnózy je 32-34 let (Faggiano, et al., 2013) a u 37% pacientů byl zjištěn familiární výskyt. Ve všech popsanych případech měly tumory adrenální lokalizaci, v některých případech byly současně přítomny i další PGL. Více než polovina tumorů byly multicentrické, buď bilaterální nebo multifokální a přibližně 10% jich bylo maligních. Tumory s mutací v *MAX* genu uvolňují predominantně adrenalin (Burnichon, et al., 2012).

### **11.1.2.3 Endothelial PAS domain-containing protein 1 – EPAS1 = gen kódující hypoxia inducible factor 2 $\alpha$ - HIF2A**

Somatické a zárodečné mutace v genu *HIF2A*, lokalizovaném na chromozomu 2p21-p16, byly zjištěny v případě syndromu sestávajícího se z mnohočetného nebo rekurentního FEO/PGL a polycytémie, asociovaným u některých pacientů s mnohočetnými duodenálními somatostatiny (Zhuang, et al., 2012) (Lorenzo, et al., 2013) (Pacak, et al., 2013) (Taieb, et al., 2013). Později byly zjištěny somatické mutace genu *HIF2A* také u sporadických FEO/PGL (Comino-Mendez, et al., 2013) (Toledo, et al., 2013). Současná přítomnost mnohočetných PGL a somatostatinomů asociovaných s polycytemií při somatické mutaci *HIF2A* genu popsaných prof. Pacákem a prof. Zhuangem byl nazván jako Pacák-Zhuangův syndrom (Pacak, et al., 2013). Přítomnost tohoto syndromu je zatím popisována pouze u pacientek ženského pohlaví (Jochmanova, et al., 2014). Stabilizace *HIF2A* a jeho spoluúčast v patogenezi FEO/PGL je podporována přítomností pouze noradrenergního biochemického fenotypu u těchto tumorů. Již dříve byla popsána funkce *HIF2A* preferenčně v syntéze norepinefrinu (Tian, et al., 1998) (Eisenhofer, et al., 2004b) (Nilsson, et al., 2005). *HIF2A* je transkripční faktor zapojený v buněčné odpovědi při hypoxii (Kaelin Jr. & Ratcliffe, 2008) (Keith, et al., 2012). V r. 2012 při objevení mutace *HIF2A* genu u syndromu charakterizovaném FEO/PGL a polycytemií byla přidána funkce genu *HIF2A* jako protoonkogenu (Zhuang, et al., 2012).

### **11.1.2.4 FH – fumarátdehydrogenázu kódující gen**

Zárodečná mutace v *FH* genu kódujícím fumarát hydratázu, lokalizovaném na 1q43 chromozomu, byla poprvé zjištěna u pacienta s FEO v roce 2013 (Letouze, et al., 2013). Katalyzuje konverzi fumarátu na malát a při jeho zárodečné mutaci redukuje aktivitu fumarát hydratázy, což je spojeno s náchylností ke vzniku tumorů z hladké svaloviny dělohy a kůže a vzniku papilárního renálního karcinomu (Tomlinson, et al., 2002). Později byly zjištěny další mutace v tomto genu u cca 0,8% pacientů s FEO/PGL a ačkoli jsou vzácné, tyto mutace jsou prognosticky se stejně vysokým rizikem pro metastatické onemocnění stejně jako mutace v *SDHB* genu (Castro-Vega, et al., 2014).



#### **11.1.2.5 Gen EGLN1 – Egl nine homolog 1, prolylhydroxyláza 1**

*EGLN1* gen lokalizovaný na chromozomu 1q42.1 kóduje protein EGLN1, známý také jako *PHD2*, který je prolyl hydroxyláza, která katalyzuje hydroxylaci prolinu u HIF- $\alpha$  (Maynadr & Ohh, 2007). Zárodečné mutace *EGLN1* genu byly dříve zjištěny u pacientů s polycytemií, ale ne asociovány s tumory (Percy, et al., 2006). V roce 2008 byla zjištěna zárodečná mutace *EGLN1* genu u pacienta s polycytemií a rekurentním PGL. Prevalence *EGLN* mutací zůstává neznámá (Ladroue, et al., 2008).

#### **11.1.2.6 Gen KIF1B $\beta$ – Kinesin family member 1B, transkripční varianta $\beta$**

V několika případech FEO byly zjištěny zárodečné mutace v genu *KIF1B $\beta$*  lokalizovaném na 1p36.2 chromozomu, jejich prevalence ale není známá. Gen *KIF1B* má dvě varianty sestříhu: *KIF1B $\alpha$*  a *KIF1B $\beta$* , který kóduje kinesiny a je asociovaný s FEO a také s neuroblastomy – nádory dětského období, které vznikají z nezralých buněk derivovaných z buněk neurální lišty (Schlisio, et al., 2008) (Yeh, et al., 2008). *KIF1B $\beta$*  je tumor supresorový gen, který je důležitý pro neuronální apoptózu během embyogeneze (Schlisio, et al., 2008) (Munirajan, et al., 2008). Mutace v *KIF1B $\beta$*  genu umožňuje neuronálním progenitorovým buňkám uniknout apoptóze a z nich může dojít ke vzniku tumorů z buněk neurální lišty v pozdějším věku (Schlisio, et al., 2008) (Lee, et al., 2005) (Schlisio, 2009).

#### **11.1.2.7 Gen MDH2 – malate dehydrogenase 2**

Malát dehydrogenáza 2 (MDH2) katalyzuje reverzibilní oxidaci malátu na oxalacetát v Krebsově cyklu s využitím NAD/NADH kofaktoru. Protein kódovaný tímto genem je lokalizovaný v mitochondrii a hraje klíčovou roli v malát-aspartátovém člunku – metabolické dráze, která umožňuje přenos redukčních ekvivalentů z cytosolu buněk do mitochondrií, je zapojen v regulaci glykolýzy a laktátovém metabolismu. Onemocnění spojená s mutací v tomto genu zahrnuje hydroxyglutarátovou acidurii a poruchy spánku (Cammack & al., 2006). Recentně byla identifikovaná zárodečná mutace v genu pro malát dehydrogenázu 2 - *MDH2* spojená s familiárním výskytem mohočetných FEO/PGL, byly popsány i maligní tumory. V tumorech byla zjištěna snížená aktivita MDH2, avšak nebyla zjištěna zvýšená akumulace malátu, jak by se dalo

předpokládat, ale fumarátu, což je způsobeno charakteristickým metylátorovým fenotypem: CpG island methylator - like fenotypem (CIMP). Tyto tumory způsobují zvýšené hladiny noradrenalinu (Cascon, et al., 2015).

### 11.1.3 Další náchylné geny

#### 11.1.3.1 Gen *BAP1* – *BRCA1 associated protein-1*

Jedna studie informuje o zárodečné inaktivační mutaci genu *BAP1* lokalizovaného na 3p21.1 chromozomu v rodině s uveální a kožním maligním melanomem, a u jednoho pacienta s PGL (Wadt, et al., 2012), dále jsou germinální mutace tohoto genu zjišťovány i u mezoteliomů (Harbour, et al., 2010) (Wiesner, et al., 2011) (Testa, et al., 2011). *BAP1* kóduje tumor supresor nazávaný BRCA 1 – asociovaný protein 1 (Jensen, et al., 1998).

## 11.2 Sporadické tumory

Většina FEO/PGL jsou stále zřejmě sporadické, tedy non-familiární a bez syndromových znaků nebo známých zárodečných mutací. Známou vlastností obou – familiárních i sporadických tumorů je jejich chromozomová instabilita s mnoha přírůstky i chromozomovými ztrátami (August, et al., 2004) (van Nederveen, et al., 2009) (Sandgren, et al., 2010). U sporadických FEO dochází nejčastěji k somatickým ztrátám chromozomových úseků 1p11-p32 (86%), 3q (54%), 6q (35%), 3p, 17p (31%), 11q (28%) a k přírůstkům chromozomů 9q (38%) a 17q (31%), přičemž nebyly prokázány rozdíly mezi adrenálním a extraadrenálním FEO/PGL. Naopak malignita byla velmi těsně spjatá s delecemi chromozomů 6q (60% vs. 21% u benigních nádorů) a 17p (50% oproti 21%) (Pacak, 2008)(Welander, 2015). Tumor supresorové geny 1p a 3q by mohly být částečně zapojeny v časně tumorigenezi a chromozomální delece 6q a 17p v progresi do maligních forem (Dannenberg, et al., 2000) (Cascon, et al., 2005). Ztráta úseku 8p22/23 byla recentně popsána u 62% FEO včetně všech maligních případů (Cascon, et al., 2005). Stále ale u okolo poloviny sporadických tumorů nejsou známy genetické spouštěče (Welander, et al., 2014).

Bylo předpokládáno, že somatické mutace u dosud známých genů u FEO/PGL jsou velmi vzácné, objevující se pouze u malého procenta případů (Maher, 2002) (Korpershoek, et al., 2007) (Waldmann, et al., 2009). Pozdějšími výzkumy bylo ale dokázáno, že somatické mutace *VHL* a *RET* genů jsou mnohem běžnější,

než se dříve předpokládalo (Burnichon, et al., 2011). Dalšími studii somatických mutací v *HIF2A* (=EPAS1) genu byly tyto zjištěny i u některých pacientů se sporadickými FEO/PGL bez polycytemie (Toledo, et al., 2013) (Favier, et al., 2012) (Comino-Mendez, et al., 2013) (Jochmanova, et al., 2013).

#### *11.2.1 HRAS gen – virový onkogen Harveyova myšího sarkomu*

V roce 2013 byly zjištěny somatické mutace v genu *HRAS* lokalizovaném na 11p15.5 chromozomu u cca 7% sporadických FEO/PGL (Crona, et al., 2013). *HRAS* je první zjištěný gen s opakujícími se somatickými mutacemi, který nebyl asociován s hereditárním FEO. Mutace *HRAS* genu jsou asociované s tumory kůže, jsou ale zjištěny také u 10% sporadických FEO, ale bez asociace se specifickými klinickými příznaky (Oudijk, et al., 2014).

#### *11.2.2 KRAS gen – virový onkogen Kirstenova myšího sarkomu*

Jedna studie informovala o somatických mutacích v *KRAS* genu lokalizovaném na chromozomu 12p12.1 u FEO, výsledky ale nebyly replikovány (Hrascan, et al., 2008).

#### *11.2.3 Gen IDH1 – isocitrátdehydrogenáza 1*

V jednom případě sporadického PGL byla detekovaná somatická mutace *IDH1* genu lokalizovaného na chromozomu 2q33.3 (Gaal, et al., 2010). Isocitrát dehydrogenáza typu 1 katalyzuje oxidativní dekarboxylaci isocitrátu na  $\alpha$ -ketoglutarát. Mutace v tomto genu jsou běžné u gliomů (Parsons, et al., 2008) (Yan, et al., 2009), jsou však zjišťovány i u jiných zhoubných nádorů (Kang, et al., 2009).

#### *11.2.4 Gen TERT – telomerase reverse transcriptase*

Recentně byly u malého počtu PHEO/PGL odhaleny somatické mutace v *TERT* genu lokalizovaném na chromozomu 5p15.33 (Liu, et al., 2014). Somatické hotspot *TERT* promotorové mutace byly nalezeny u jednoho benigního a jednoho metastatického PGL. Tento gen kóduje humánní telomerázovou reverzní transkriptázu, katalytickou podjednotku telomerázy, která udržuje genomovou integritu přes elongaci telomery a je obvykle upregulována u zhoubných nádorů (Heidenreich, et al., 2014).

## **12. Terapie FEO/PGL**

Zatím jediným kurativním opatřením u FEO/PGL je jeho chirurgické odstranění, které se dnes provádí pomocí minimálně invazivních technik, u nichž rozhoduje zkušenost chirurga, ne samotná velikost nádoru. Medikamentózní terapie má své místo v předoperační přípravě a v případě, kdy je nádor inoperabilní.

### **12.1 Medikamentózní terapie**

#### *12.1.1 Předoperační*

Před operací pacientů s funkčním FEO/PGL je nutná dostatečně dlouhá medikamentózní příprava nejméně 10-14 dní k potlačení účinku katecholaminů, k jejichž masivnímu vyplavení může dojít během operace, k prevenci perioperačních kardiovaskulárních komplikací. Základním medikamentem k tomuto účelu je nekompetitivní antagonist  $\alpha$ -receptorů – fenoxymetamin, který ale není v České republice k dispozici. Tento blokuje i  $\alpha_2$ -receptory a jeho podávání je doprovázeno tachykardií, proto musí být do terapie přidány i  $\beta$ -blokátory. Díky své pevné vazbě na adrenergické receptory může poskytnout větší ochranu před nadbytkem katecholaminů, po operaci ale vede k protražovanějším hypotenzím s nutností déletrvající katecholaminové podpory (Pacak, 2007). Lékem volby je v České republice kompetitivní agonista selektivní  $\alpha_1$ -blokátor doxazosin, u něhož je snaha dosáhnout maximální tolerované dávky jeho postupnou titrací. Léčba se začíná večer pro prevenci posturální hypotenze a za maximální dávku je považovaná ta, která vede k velmi mírné posturální hypotenzii (i 16-32mg/ den) (Zelinka & Widimsky Jr., 2010). Není-li podávání doxazosinu doprovázeno tachykardií, nemusí se  $\beta$ -blokátory podávat vůbec. U FEO/PGL se  $\beta$ -blokátory nesmí nikdy podávat samotné pro vysoké riziko akutní feochromocytomové krize při působení cestou vazodilatačních  $\beta_2$ -receptorů, vždy až po nasazení  $\alpha$ -blokátorů. Labetalol s fixovanou kombinací silnější  $\beta$  než  $\alpha$  blokády v poměru 5:1 není vhodný k iniciální terapii, neboť může vyústit v paradoxní hypertenzi nebo až hypertenzní krizi. Nejsou-li  $\alpha$ -blokátory tolerovány, lze do medikace zařadit blokátory kalciového kanálu, které používáme i tehdy, nedaří-li se dostatečně snížit krevní tlak vyšší dávkou  $\alpha$ -blokátorů (Lebuffe, et al., 2005). Pro úspěšnou operaci je velmi důležitá dostatečná hydratace a s již dosažením účinné alfablokády dochází i k normalizaci krevního

volumu. Několik dní po započetí užívání  $\alpha$ -blokátorů je doporučena vysokosodíková dieta se zvýšeným příjmem tekutin jako prevence ortostatické hypotenze předoperačně a závažné hypotenze po odstranění tumoru. Navíc je doporučené podávání 1-2 litrů fyziologického roztoku intravenózně kontinuálně od večera před operací, ale s opatrností u pacientů s kardiální a renální insuficiencí (Lenders, et al., 2014).

Medikamentózní terapie slouží také ke zmírnění symptomů a terapii  $\alpha$ -blokátory a případně i blokátorem syntézy katecholaminů metyrozinem (u nás není v distribuci) by měli dostávat také všichni pacienti s metastatickým nebo inoperabilním FEO/PGL (Zuber, et al., 2011).

### *12.1.2 Perioperační*

V průběhu operace dochází k výrazné labilitě krevního tlaku. Při manipulaci s tumorem při výskytu hypertenzní krize je lékem první volby intravenózní  $\alpha$ -blokátor fentolamin, který ale není v České republice dostupný a je nutno jej zajistit individuálním dovozem. V našich podmínkách se mohou použít v této situaci nitráty a nitroprussid sodný nebo urapidil. Definitivní podvaz odvodných žil tumoru je doprovázen velmi rychlým poklesem krevního tlaku, který vyžaduje podání velkého objemu tekutin a případně i podání vazopresorických aminů. Dále se vyskytují i arytmie včetně život ohrožujících, kdy je pak vhodné použití ultrakrátkého  $\beta$ -blokátoru esmololu (Pacak, 2007). Častěji se komplikace vyskytují u adrenalin produkujících nádorů.

### *12.1.3 Pooperační*

Hlavními pooperačními komplikacemi jsou hypertenze, hypotenze a závažná hypoglykemie. U nádorů s nadprodukcí adrenalinu může být operace komplikována i plicním edémem v časném pooperačním období. Doporučení Americké endokrinologické společnosti zahrnují zvýšené monitorování krevního tlaku, srdeční frekvence a hladin glykémie po 24-48 hodin po operaci (Lenders, et al., 2014). Pokud je provedena bilaterální adrenalektomie, je nutné dbát i na zajištění pacienta kortikoidy (Pacak, 2007).

#### 12.1.4 Terapie inoperabilního FEO/PGL

Cílem terapie inoperabilního FEO/PGL je dosažení normalizace krevního tlaku, srdeční frekvence a terapie metastatického onemocnění.

Pacienti s metastatickým nádorem mají průměrné 5 leté přežití kolem 50%, avšak s velkými individuálními rozdíly od několika měsíců po více než 10 let. Pacienty s nádory s velmi pomalou progresí většinou jen sledujeme, spíše se jedná o pacienty s FEO. Horší prognózu mají méně diferencované tumory, pro tyto pacienty však zatím nemáme účinnou léčbu. Jednou z možností je opakování chirurgického zákroku s cílem redukce nádorové hmoty, nebo využití jiných lokoregionálních modalit jako je radiofrekvenční terapie nebo radioterapie. Další možností je podání terapeutické dávky [<sup>131</sup>I]-MIBG u lézí pozitivních pro [<sup>123</sup>I]-MIBG (jedná se cca o 50% pacientů s maligním FEO/PGL), u které můžeme očekávat u asi poloviny pacientů stabilizaci. Další možností je i terapeutického podání octreotidu značeného [<sup>90</sup>Y] nebo [<sup>177</sup>Lu].

Poslední možností je chemoterapie v klasickém režimu CVD (cyklofosfamid, vincristin a dacarbazin), u níž můžeme očekávat maximálně 50% pravděpodobnost alespoň parciální remise. Budoucnost může být v podávání nových léků i s ohledem na výsledek genetického vyšetření (zárodečné nebo somatické mutace) – buď ovlivnění angiogenní dráhy (především mutace *SDHx* genu, méně *VHL*) sunitinibem (až 54% klinická odpověď na jeho podání) nebo ovlivnění drah mTOR, PI3/AKT, RAS/RAF/ERK everolimem (mutace *NF1* genu, méně pak syndrom MEN2A nebo mutace *MAX* nebo *TMEM127* genu). Při přítomnosti kostních metastáz, které mají většinou lytický charakter, je vhodné podávání antiresorpční terapie s cílem redukovat nejen bolestivost, ale i výskyt patologických fraktur či míšní komprese.

Přežívání pacientů pak může být ovlivněno i vlastní zátěží katecholaminy – tedy kardiovaskulárními nebo dokonce gastrointestinálními komplikacemi (Tabulka 6). Všechna doporučení týkající se léčby metastatického FEO/PGL však mají jen charakter kazuistických sdělení (Baudin, et al., 2014).

### 12.2 Chirurgická léčba

Operativní odstranění tumoru je základním terapeutickým přístupem a mělo by být prováděno vždy zkušeným operátorem (i anesteziologem) pro možnost

výrazného vzestupu hodnot krevního tlaku u funkčních nádorů nebo také pro obtížnou anatomickou lokalizaci u krčních nádorů. Základním operačním přístupem při operaci v oblasti břicha by měly být minimálně invazivní techniky – i s možností zachování části kůry nadledvin jako prevence doživotní substituce kortikoidy (Castinetti, et al., 2014). Dle Doporučení Americké endokrinologické společnosti je minimálně invazivní adrenalectomie doporučena pro většinu adrenálních FEO, ale u tumorů > 6cm nebo invazivních tumorů doporučují otevřenou resekci pro prevenci ruptury velkého nádoru, pro odstranění celé nádorové masy a prevenci lokální rekurence (Lenders, et al., 2014). Laparoskopická adrenalectomie je spojená s menší bolestivostí, menšími krevními ztrátami, kratší dobou hospitalizace, ale nejsou data ohledně rozdílu v rekurenci tumorů při laparoskopické či otevřené chirurgii. V případě bilaterálního postižení nadledvin je vhodné zvážit odstranění nádoru s ušetřením okolní kůry nadledviny, u pacientů po kontralaterální adrenalectomii zvažujeme také parciální adrenalectomii s kůru šetřícím výkonem se snahou vyhnout se permanentnímu hypokortisolismu a doživotní substituci kortikoidy (Castinetti, et al., 2014).

### **12.3 Pooperační sledování + sledování nosičů zárodečné mutace**

Po úspěšném odstranění nádoru by měli být pacienti dlouhodobě sledováni a to nejen ti s pozitivním genetickým vyšetřením pro riziko možnosti recidivy nebo dokonce i objevení se metastáz. Ihned po chirurgickém výkonu je vhodné provést kontrolní vyšetření plazmatických nebo močových metanefrinů k vyloučení perzistence onemocnění (Zelinka, et al., 2015). Pravidelné sledování je prováděno pomocí stanovení metanefrinů, většinou v 6-12 měsíčních intervalech s cílem časně detekce případné recidivy nebo dokonce metastatického postižení k včasnému odhalení rekurentního nebo metastatického onemocnění (Lenders, et al., 2014).

Zcela nezastupitelnou roli má nukleární medicína u restagingu FEO/PGL v průběhu nebo během léčby agresivních nádorů, stejně tak při podezření na rekurenci onemocnění v případě pozitivního výsledku biochemického vyšetření u pacientů s předchozími známkami biochemického vyléčení nádoru. V některých případech pak může být výsledek funkčního zobrazení indikací k léčebnému podání radionuklidů (Plouin, et al., 2012).

U nosičů zárodečné mutace genu souvisejícího s FEO/PGL je navíc k biochemickému testování doporučeno i sledování zobrazovacími metodami a metodami nukleární medicíny jako pravidelný screening nádorů u nosičů mutací genů spojených s výskytem PGL, především v oblasti hlavy a krku, které bývají klinicky i biochemicky němé a právě zobrazovací metody mohou umožnit časnější záchyt těchto tumorů (Gimenez-Roqueplo, et al., 2012), včetně doporučení o včasném započatí sledování u potomků s přítomnými zárodečnými mutacemi v příslušných genech (Tabulka 10). U příbuzných s *SDHx* mutacemi je doporučeno první vyšetření ve věku 5-10 let, u *VHL* a *NF1* ve věku 5 let, u *MEN2* ve věku mezi 8. a 20 rokem věku (Favier, et al., 2015).

<b>Mutace genu</b>	<b>První screening</b>	<b>Sledování po negativním výsledku po prvním screeningu</b>
<b>NF1</b>	Fyzikální vyšetření včetně měření TK a vyšetření kůže	Fyzikální vyšetření včetně měření TK 1x ročně
	Stanovení hladiny metanefrinů	Stanovení hladiny metanefrinů 1x ročně
	Oční vyšetření	Oční vyšetření 1x ročně
		CT nebo MR břicha při zjištěné art. hypertenzi či abnormálních hodnot metanefrinů
<b>MEN 2</b>	Fyzikální vyšetření včetně měření TK	Fyzikální vyšetření včetně měření TK 1x ročně
	Stanovení hladiny metanefrinů	Stanovení hladin metanefrinů a kalcia 1x ročně
	CT či MR břicha	Plasmatický kalcitonin 1x ročně, není-li provedena profyl. Thyroidektomie
	Plasmatický kalcitonin, kalcium a parathyreoidních hormonů	CT nebo MR břicha při zjištěné art. hypertenzi či abnormálních hodnot metanefrinů
	Sonografie štítné žlázy	
<b>VHL</b>	Fyzikální vyšetření včetně měření TK	Fyzikální vyšetření včetně měření TK 1x ročně
	Stanovení hladiny metanefrinů	Stanovení hladiny metanefrinů 1x ročně
	MR hrudníku, břicha a malé pánve	MR hrudníku, břicha a malé pánve nebo sono břicha 1x ročně



	Oční vyšetření	Oční vyšetření 1x ročně
	MR hlavy a páteře	MR hlavy a páteře každé 2 roky
<b>SDHx</b>	Fyzikální vyšetření včetně měření TK	Fyzikální vyšetření včetně měření TK 1x ročně
	Stanovení hladiny metanefrinů	Stanovení hladiny metanefrinů 1x ročně
	CT nebo MR hlavy, krku, hrudníku, břicha a malé pánve s kontrastem	Celotělová MR každé 2-3 roky
	<sup>111</sup> In-pentetreotide scintigrafie a/ nebo <sup>18</sup> F-FDG-PET/CT (pro nosiče SDHB mutace) a/ nebo <sup>18</sup> F-DOPA-PET/CT (pro nosiče SDHD mutace)	
<b>TMEM127 nebo MAX</b>	Fyzikální vyšetření včetně měření TK	Fyzikální vyšetření včetně měření TK 1x ročně
	Stanovení hladiny metanefrinů	Stanovení hladiny metanefrinů 1x ročně
	CT nebo MR hlavy, krku, hrudníku, břicha a malé pánve s kontrastem	Celotělová MR každé 2-3 roky
<b>EPAS1 (HIF2A)</b>	Fyzikální vyšetření včetně měření TK	Fyzikální vyšetření včetně měření TK 1x ročně
	Stanovení hladiny metanefrinů	Stanovení hladiny metanefrinů a hemoglobinu 1x ročně
	Stanovení hladiny hemoglobinu	Celotělová MR každé 2-3 roky
	CT nebo MR hlavy, krku, hrudníku, břicha a malé pánve s kontrastem	
<b>FH</b>	Fyzikální vyšetření včetně měření TK	Fyzikální vyšetření včetně měření TK 1x ročně
	Stanovení hladiny metanefrinů	Stanovení hladiny metanefrinů 1x ročně
	CT nebo MR hlavy, krku, hrudníku, břicha a malé pánve s kontrastem	Celotělová MR nebo MR ledvin 1x ročně
	<sup>18</sup> F-FDG-PET/CT	Gynekologické a kožní vyšetření 1x ročně

**Tabulka 10:** Doporučení pro první screening u známé zárodečné genetické mutace a následně doporučené sledování po prvním negativním screeningu dle (Favier, et al., 2015).

Zkratky: CT – výpočetní tomografie, MR – magnetická rezonance, TK – krevní tlak

### **13. Maligní FEO/PGL**

WHO klasifikace definuje jako jediné akceptovatelné kritérium pro diagnózu maligního/ metastatického FEO/PGL přítomnost metastáz, ne však lokální invazivitu (DeLellis, 2004). Metastázy jsou nalézány v místech, kde se chromafinní tkáně běžně nevyskytují, např. v lymfatických uzlinách, kostech, plicích a játrech. Prevalence malignity FEO/PGL je 2% - 26% (John, et al., 1999) (Korevaar & Grossman, 2011), v případě PGL až 36% a více, což závisí na genetickém pozadí tohoto nádoru. Není tedy důležitý vlastní histologický popis nádoru, neboť zatím nemáme k dispozici jednoznačný prediktor maligního potenciálu tumoru. Neplatí tedy typická kritéria malignity u ostatních tumorů jako je rychlý a invazivní či infiltrativní růst s destrukcí okolních tkání, vysoká celularita a překrývání buněk, metastazování, nekrózy, kachektizace a paraneoplastické syndromy. U jednotlivých buněk potom zvětšení jádra a nukleocytoplasmatický nepoměr ve prospěch objemu jádra, hyperchromázie jader, hrudkovité nakupení chromatinu v jádrech, ztlustění a nepravidelnost jaderné membrány, zmnožení a zvětšení jadérek, mnohotná jádra a jejich laločnatost a abnormní mitózy a vysoký mitotický index (Bednář & al., 1982).

#### **13.1 Mutace v genech *SDHB*, *MAX*, *FH***

Mutace v *SDHB* genu jsou považovány jako nejvýznamnější riziko agresivnějšího chování a rozvoje metastatického onemocnění se závažnou prognózou u dětí (Gimenez-Roqueplo, et al., 2012) i dospělých až u 50%-90% FEO/PGL s touto mutací (Eisenhofer, et al., 2004) (Neumann, et al., 2004) (Amar, et al., 2005) (Benn & Robinson, 2006) (Brouwers, et al., 2006) (Amar, et al., 2007) (Loriot, et al., 2012) (Ayala-Ramirez, et al., 2011). Mutace v genech *MAX* a *FH* jsou také spojovány s vyšší pravděpodobností výskytu maligních FEO/PGL (Burnichon, et al., 2012) (Letouze, et al., 2013).

#### **13.2 Další nezávislé faktory asociované s maligním/ metastatickým chováním**

Extra-adrenální lokalizace a velikost FEO/PGL nad 5-6cm, přítomnost vysokých hladin metoxytyraminu, přítomnost nekrotických a vysoký mitotický index buněk FEO/PGL jsou dalšími nezávislými faktory asociovanými s metastatickým chováním primárních FEO/PGL (Korevaar & Grossman, 2011) (Agarwal, et al., 2010) (Eisenhofer, et al., 2011) (Zelinka, et al., 2011) (Ayala-Ramirez, et al., 2012). Dalšími zvažovanými nezávislými faktory jsou: vyšší věk v době diagnózy

(Eisenhofer, et al., 2011), lokalizace primárních nádorů (Pacak, et al., 2007) (Burnichon, et al., 2009), noradrenergní a/ nebo dopaminergní biochemický fenotyp (Eisenhofer, et al., 2005) (Eisenhofer, et al., 2011)(Zelinka, et al., 2011).

#### *13.2.1 Velikost primárního tumoru*

Velikost FEO/PGL v době diagnózy nad 6 cm je důležitý nezávislý rizikový faktor pro rozvoj maligního onemocnění (Eisenhofer, et al., 2012). O'Riordian et al. zjistil, že velikost tumoru > 5 cm v době diagnózy byla silným prediktorem perzistentního nebo rekurentního onemocnění a mortality (O'Riordain, et al., 1996). V roce 2014 Schovánek et al. stanovili jako optimální hranici velikosti tumoru s následným vysokým rizikem rozvoje metastatického onemocnění u *SDHB* tumorů 4.5 cm. Pacienti s velikostí tumoru pod tuto hranici měli metastatické postižení signifikantněji později než pacienti s tumory většími než tato hranice (Schovaneck, et al., 2014).

#### *13.2.2 Lokalizace primárního tumoru*

Pacienti se sympatickými PGL mají horší celkové přežívání než pacienti s FEO (Ayala-Ramirez, et al., 2011), což je v rozporu se zjištěním Goldsteina et al., že není signifikantní rozdíl ve stupni malignity mezi FEO a PGL. 65-70% pacientů se sympatickými PGL primárně lokalizovanými infradiafragmaticky paraaortálně nebo v mediastinálních paragangliích bylo metastatických, zatímco FEO metastazovaly pouze ve 25%. 66% PGL ze Zuckerkandlova orgánu také bylo asociováno s metastatickým onemocněním. Tato tvrzení mohou být vysvětlena rozdílnými mechanismy tumorigeneze ve dřeni nadledvin a ostatních sympatetických paragangliích. Dřeň nadledvin uvolňuje adrenalin přímo do krve díky vysokému obsahu fenyletanolamin N-metyltransferázy, zatímco PGL secernují jako hlavní katecholamin noradrenalin do synaptických štěrbin (Ayala-Ramirez, et al., 2011).

## **14. Cíl práce**

Arteriální hypertenze je hlavním rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních nemocí, které jsou nejčastější celosvětovou příčinou úmrtí (Kaplan & Victor, 2009). Prevalence arteriální hypertenze se ve světě u dospělé populace

pohybuje mezi 20-50%, proto je odlišení sekundární hypertenze od primární velmi důležité pro možnosti specifické léčby, která může vést u odstranitelných příčin k vymizení hypertenze nebo jejímu podstatnému zlepšení a tím i ke snížení rizika rozvoje kardiovaskulárních nemocí (Widimsky Jr., et al., 2008).

Vzhledem k tak vysokému počtu nemocných s primární a sekundární arteriální hypertenzí a možným fatálním následkům při přítomnosti FEO/PGL, které byly popsány již ve studii v roce 1951 (Graham, 1951), jsme se rozhodli na souboru pacientů ještě před definitivní diagnózou tohoto onemocnění zaměřit na prevalenci kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací. Limitací studie byla nepřítomnost kontrolní skupiny pacientů, soubor byl vytvořen z pacientů s přítomnými komplikacemi, pro něž byli hospitalizováni, u části z nich byla posléze potvrzena diagnóza FEO/PGL.

Přítomnost vysoké produkce katecholaminů v organismu vede nejen k rozdílným kardiovaskulárním komplikacím, zvětšení intimo-mediální tloušťky u společných karotických arterií nebo k akceleraci preklinické aterosklerózy, jak bylo zjištěno v práci Holaje a kol. (Holaj, et al., 2009), ale také k rozvoji subklinického zánětu, jež se na těchto změnách spolupodílí a jehož hodnoty se po odstranění tumoru normalizují (Zelinka, et al., 2007). Bylo prokázáno, že subklinický zánět pozitivně koreluje s intimo-mediální tloušťkou karotid (Magyar, et al., 2003) (Makita, et al., 2005). Na akcelerované ateroskleróze a kardiovaskulárních komplikacích má rovněž spolupodíl oxidativní stres - tedy nerovnováha mezi reaktivními kyslíkovými radikály a antioxidačním obranným systémem (Ďuračková, 2010). Zvýšené markry oxidativního stresu jsou rovněž nalézány u pacientů se srdečním selháním, které souvisí s aktivací sympatického nervového systému vysokými hladinami katecholaminů (Castro, et al., 2003). Odstraněním FEO/PGL dochází k normalizaci hladin katecholaminů a tudíž i hladin metanefrinů, jejichž vysoké hodnoty jsou diagnostické pro přítomnost tohoto tumoru. Zaměřili jsme se na stanovení hladin vybraných markerů oxidativního stresu – vitamínu C, superoxiddismutázy a hladin malondialdehydu, jež je peroxidačním produktem polynenasycených mastných kyselin a současně markrem oxidativního stresu, a jehož hladiny korelují se stupněm lipidové peroxidace buněčných membrán a tím s jejich poškozováním (Nielsen, et al., 1997).

V souvislosti s nutností dlouhodobého sledování pacientů po odstranění FEO/PGL se nabízí otázka, kdy je nejvhodnější provést první kontrolní biochemické vyšetření. Jednotlivá doporučení z různých zdrojů se liší, dle Doporučení Americké endokrinologické společnosti by se vyšetření metanerinů mělo provádět s odstupem 2 - 4 týdnů od operace po stabilizaci pacienta (Lenders, et al., 2014). V naší práci jsme se zamýšleli také nad compliance pacientů k těmto vyšetřením po operaci a také nad zefektivněním celého pooperačního managementu, neboť 3. interní klinika VFN je terciálním centrem pro pacienty s FEO/PGL a zároveň centrem pro výzkum, diagnostiku a terapii arteriální hypertenze a soustřeďuje tyto pacienty z celé republiky. Proto bylo kontrolní vyšetření hladin metanefrinů provedeno v časném pooperačním období po stabilizaci pacienta po  $7,1 \pm 2,2$  dnech během jedné hospitalizace.

FEO/PGL může vznikat i na podkladě dědičné genetické mutace různých genů a vyskytovat se v benigní i maligní formě. Vzhledem k dědičnosti lze na základě genetických vyšetření aktivně vyhledávat a pravidelně sledovat doposud zdravé jedince s vysokým rizikem vývoje FEO/PGL (Musil, et al., 2012) (Zelinka, 2016). Odlišení benigního od maligního FEO/PGL je velmi obtížné, neplatí totiž pravidla malignity jako u ostatních nádorových onemocnění. V retrospektivní studii jsme se soustředili pouze na pacienty s maligním feochromocytomem diagnostikovaných a léčených v NIH v Bethesdě v USA v období posledních 15 let. Byla vytvořena jedna z největších světových studií pouze s pacienty s maligním FEO/PGL s mutací v *SDHB* genu ve srovnání s pacienty se sporadickými maligními tumory se snahou o aktualizaci a poskytnutí komplexních a aktuálních klinických, genetických a biochemických charakteristik metastazujících FEO/PGL a z toho vyplývajících doporučení.

V první části naší práce jsme se zaměřili na zjištění prevalence závažných kardiovaskulárních komplikací u pacientů s feochromocytomem. Hlavním cílem práce bylo:

- prokázat incidenci kardiovaskulárních komplikací jako arytmií, IM, koronární aterosklerózy a cerebrovaskulárních příhod u pacientů před definitivním potvrzením diagnózy FEO
- zjistit rozdíly v klinických a laboratorních charakteristikách u pacientů s diagnózou s FEO s kardiovaskulárními komplikacemi a bez nich

Ve druhé části jsme zkoumali rozdíly v hladinách markerů oxidativního stresu – vitamínu C, superoxid dismutázy (SOD) a malondialdehydu (MDA) u pacientů s feochromocytomem před a po operaci. Hlavním cílem práce bylo:

- prokázání poklesu parametrů oxidativního stresu po úspěšném chirurgickém odstranění feochromocytomu

Doposud je chirurgické odstranění tumoru zatím jedinou a kurativní metodou FEO/PGL. Vzhledem k jejich nepředvídatelnému klinickému chování je biochemické vyšetření povinné pro potvrzení úspěšnosti chirurgického odstranění nádoru, kterým jsme se zabývali ve třetí části práce. Současně s touto otázkou jsme řešili usnadnění managementu vyšetření a compliance pacienta. Hlavním cílem práce bylo:

- stanovení co nejkratšího, ale již diagnostického intervalu s výpovědní lhůtou o úspěšném operativním odstranění FEO/PGL a tím usnadnění pooperačního managementu
- potvrzení správnosti tohoto intervalu kontrolními vyšetřeními po 6 měsících (kontrola pacientů s elevovanými plasmatickými metanefriny po operaci proběhla do tří měsíců po operaci)

Ve čtvrté části jsme se zabývali rozsáhlým souborem pacientů pouze s maligním FEO/PGL v souvislosti s jejich genetickým pozadím. Je známo, že 10-20% FEO/PGL je metastatických a vyšší metastatický potenciál je pozorován u pacientů s mutacemi v *SDHB* a *FH* genech. V případě *SDHB* mutace až v 70%. Díky lepší dostupnosti biochemických a genetických testů a dostupnosti a častého využívání anatomických a funkčních zobrazovacích vyšetření je v poslední době mnohem vyšší detekce metastatických FEO/PGL. Hlavním cílem práce bylo:

- zjistit rozdíl v četnosti FEO/PGL s mutacemi v *SDHB* genu a sporadických tumorů u dětí a dospělých pacientů
- porovnat pravděpodobnost přežití pacientů s maligními tumory s mutacemi v *SDHB* genu a se sporadickými tumory v závislosti na věku
- zjistit korelaci mezi velikostí nádoru, věkem diagnózy a jeho agresivitou

- porovnat agresivitu *SDHB* tumorů a sporadických FEO/PGL
- zjistit rozdíly v přežití v závislosti na pohlaví
- stanovení doporučení vyplývajících pro diagnostiku a dlouhodobé sledování pacientů s metastatickým FEO/PGL

V závěru práce jsem vložila teoretické články se zaměřením na problematiku FEO/PGL s postupnými v čase doplňovanými doporučeními pro vyšetřování pacientů, diagnostiku, medikamentózní i chirurgickou léčbu a posléze s následným sledováním těchto pacientů, jejichž poznatky jsou využívány v našich výzkumných článcích. S rozvojem poznatků o vzniku FEO/PGL i na podkladě dědičné genetické mutace různých genů se do popředí dostává nutnost genetického vyšetření těchto pacientů, které může předpovědět budoucí chování těchto nádorů a z toho vyplývající doporučení pro přístup k těmto pacientům. Navíc dochází k neustálému objevování dalších genů souvisejích s rozvojem tohoto onemocnění.

## **15. Metody výzkumu**

### **15.1 Měření krevního tlaku**

Hodnoty klinického krevního tlaku byly získány za použití validovaného oscilometrického tlakoměru (Dinamap, Critikon, Tampa, FL, USA). Krevní tlak byl měřen v poloze vsedě po 5 minutách klidu - ve třech 1-2 minutových intervalech a konečná hodnota krevního tlaku byla vypočtena jako průměr z druhého a třetího měření krevního tlaku. Byla použita manžeta odpovídající velikosti paže dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi. Jako arteriální hypertenze byl definován krevní tlak  $\geq 140/90$  mmHg.

24-hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku bylo provedeno v průběhu hospitalizace pomocí oscilometrického tlakoměru Spacelab (Spacelabs 90207; SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA). Krevní tlak byl měřen dle doporučení ve 20-minutových intervalech v denní době (od 6:00 do 22:00 hodin) a ve 30-minutových intervalech v noci (od 22:00 do 6:00 hodin).

### **15.2 Diagnostika kardiovaskulárních komplikací**

Arytmie byly diagnostikovány pomocí vyšetření EKG křivky včetně 24 hodinového monitorování EKG. Srdeční selhání bylo diagnostikováno při přítomnosti jeho symptomů vyžadujících hospitalizaci a potvrzených RTG vyšetření hrudníku. Infarkt myokardu (IM) byl diagnostikován dle definice z roku 2007 jako typ 1 – spontánní IM při ischemii z důvodu koronární aterosklerózy při porušení aterosklerotického plátu (eroze, a/nebo fisury, ruptura nebo disekce aterosklerotických plátů) a typ 2 – sekundární IM při ischemii z důvodu nerovnováhy mezi zásobením a spotřebou kyslíku. Signifikantní periferní ateroskleróza byla potvrzena angiografií nebo sonograficky, cerebrovaskulární komplikace jako mozková příhoda či tranzitorní ischemická ataka, subarachnoidální krvácení nebo vaskulopatie byly diagnostikovány pomocí magnetické rezonance.

### **15.3 24 hodinový sběr moči**

Ke správnému zhodnocení laboratorního výsledku je nutné znát přesně množství moče vyloučené za 24 hodin. Před započítáním sběru moči se močový měchýř úplně vyprázdní mimo sběrnou nádobu a dále se veškerá moč po dobu 24 hodin sbírá pouze do sběrové nádoby. Po prvním vymočení se přidá do sběrné nádoby stabilizační činidlo: 15 ml 6 M HCl (12,5%). Při každém přidání moče se sběrná



nádoba promíchá a nádoba se uchovává v chladu a temnu (např. v ledničce). Po případném naplnění jedné nádoby se přelijte část objemu moče do další nádoby (aby bylo zachováno kyselé prostředí v obou sběrných nádobách) a pokračuje se ve sběru moče.

#### **15.4 Odběr krve k vyšetření plazmatických metanefrinů**

Vlastní odběr probíhá v poloze vleže, kdy se 15 minut před odběrem pacientovi zavede kanyla. Zkumavky s plnou krví se ihned obloží ledem a co nejrychleji dodá do laboratoře nebo se separuje plazma při  $-20^{\circ}\text{C}$  (centrifugace v chlazené centrifuze). Pro náročnost odběru lze provádět toto vyšetření jen u hospitalizovaných pacientů.

#### **15.5 Vyšetření katecholaminů a metanefrinů**

Vyšetřování katecholaminů bylo prováděno v dlouhém období, proto byly používány různé metody pro měření močových či plazmatických katecholaminů či metanefrinů. Dříve vpoužívané fluorimetrické metody byly vystřídány tekutinovou chromatografií s elektrochemickou detekcí (HPLC-ED, Agilent 1100; Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA).

#### **15.6 Další biochemická vyšetření**

Rutinní biochemická vyšetření byla provedena automatickými analyzátory. Plasmatický malondialdehyd (MDA) (normální hodnoty  $1.5-2.25\ \mu\text{mol/l}$ ) byl stanoven použitím fluorimetrických metod, superoxid dismutázová (SOD) aktivita v erythrocytech (normální hodnoty  $0.7-19\ \text{U}$ ) byla vyšetřovaná pomocí xanthin-xanthin oxidázovým systémem na Genesys 5 spektrofotometru (Thermo Electron Corporation, Marietta, Ohio, USA). Sérum pro analýzu kyseliny askorbové (normální hodnoty  $28-86\ \mu\text{mol/l}$ ) bylo připraveno pomocí kyseliny trichloroacetické a zamrazeno až do spektrofotometrické analýzy.

#### **15.7 Genetické vyšetření FEO/PGL**

Genetické testování FEO/PGL v hlavních genech zodpovědných za rozvoj těchto tumorů (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *VHL*, *RET*, *MAX*, and *TMEM127*) bylo prováděno v NIH; Mayo Medical Laboratories, Rochester, MN; dále v Division of Molecular Diagnostics at the University of Pittsburgh Medical Center; nebo v Department of Genetics of the Children's Hospital of Philadelphia, PA. NF1 byla diagnostikovaná na základě přítomnosti typických klinických znaků. U *SDHB* genu bylo genetické testování bylo prováděno pomocí PCR založeném na

obousměrném sekvenování osmi kódujících exonů a intronů přilehlých oblastí, stejně tak i částí 5'-nepřeložených a 3'-nepřekládané oblasti tohoto genu v Division of Molecular Diagnostics na University of Pittsburgh Medical Center (Pittsburgh, PA). Genetické testování bylo také prováděno ve spolupráci s Mayo Clinic, Rochester, MN a Department of Genetics, the European Georges Pompidou Hospital, Paříž, Francie.

### **15.8 Lokalizace FEO/PGL**

V NIH studii: CT a MR od krku po malou pánev bylo prováděno u všech pacientů. Většina pacientů dále podstoupila PET nebo PET/CT vyšetření s použitím dvou odlišných radiofarmak a/nebo [<sup>123/131</sup>I]-MIBG scintigraphy. CT skeny krku, hrudi, břicha a pánve byly prováděny s využitím nejdříve jednokanálových nebo multikanálových spirálních CT přístrojů (General Electric Healthcare Technologies), od roku 2003 potom byly využívána multikanálová helikální CT zařízení (General Electric Healthcare Technologies, Philips Medical Systems, Siemens Medical Solutions). Skeny MR krku, hrudi, břicha a pánve byly získány pomocí 1.5 or 3 Tesla přístroji (General Electric Healthcare Technologies and Philips Medical Systems). Pro PET a PET/CT vyšetření byl pacientům nejméně 4 hodiny před vyšetřením aplikován intravenózně (i.v.) [<sup>18</sup>F]-fluorodopamin ([<sup>18</sup>F]-FDA) (1 mCi) nebo [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglukóza ([<sup>18</sup>F]-FDG) (15 mCi). [<sup>18</sup>F]-FDA PET skenování probíhalo do března 2005 pomocí Advance Scanner (General Electric Medical Systems) s 15 cm axiálním zorným polem. Následně byly prováděny skeny s [<sup>18</sup>F]-FDA a [<sup>18</sup>F]-FDG pomocí PET/CT skenerů (Siemens) s 15 cm axiálním zorným polem. Pacienti podstupující vyšetření pomocí [<sup>123/131</sup>I]-MIBG byli snímáni v 24h (a někdy 48h) odstupu po i.v. aplikaci 10 mCi (370 MBq) [<sup>123</sup>I]-MIBG nebo 0.5 mCi (18.5 MBq) [<sup>131</sup>I]-MIBG. Při funkčním vyšetřování pacientů s FEO/PGL v České republice, jejichž soubor byl podkladem k ostatním třem pracem, byl do roku 2012 využíván pro confirmaci diagnózy a vyloučení mnohočetného výskytu tumorů většinou <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidin. Od roku 2012 se využívá PET s [<sup>18</sup>F]-fluorodopou.

### **15.9 Analýza dat**

Data jsou uváděna jako arytmetický průměr nebo střední hodnota ± standardní odchylka (SD). Analýza párových hodnot (data před a po operaci) byla provedena pomocí Student's two-sample t-test, Mann-Whitney testu a analýze

rozptylu, následně Sidákovým testem pro vícenásobné srovnávání t-testu nebo Wilcoxonova ranksum testu (data s neparametrickou distribucí). Kategorické proměnné byly srovnávány Fisherovým exaktním testem a jeho zobecněním. Velikost tumoru byla uváděna pomocí jeho nejdelšího rozměru. Ke zkoumání vztahu mezi velikostí nádoru a souborem možných prediktorů malignity byl použit lineární regresní model. Kategorické údaje jsou uvedeny jako absolutní a relativní frekvence (v procentech). Pravděpodobnost přežití po chirurgickém odstranění FEO/PGL byla odhadnuta pomocí Kaplan-Meierovy metody a srovnání přežívání bylo testováno pomocí log-rank testu. K posouzení vlivu léčby na přežití byl použit Coxův regresní model. Se všemi statistickými testy bylo zacházeno jako s oboustrannými a byly hodnoceny na hladině významnosti 0,05, která byla považována za signifikantní. Data byla analyzována pomocí statistického software Statistica version 9.1CZ (StatSoft, Tulsa, OK, USA), Stata, verze 9.2 (Statacorp LP, College Station, TX, USA) a software Stata 14 IC (StataCorp, College Station, TX, USA).

## **16. Vlastní výsledky výzkumné práce**

### **16.1 Vysoká incidence kardiovaskulárních komplikací u feochromocytomu**

**Cíl práce:** Nadprodukce katecholaminů u FEO je obvykle doprovázena klinickými symptomy a příznaky. Mohou se vysytnout závažné kardiovaskulární (KV) komplikace, např. srdeční selhání či infarkt myokardu (IM). Cílem naší práce bylo prokázat incidenci KV komplikací jako arytmií, IM, koronární aterosklerózy a cerebrovaskulárních příhod u pacientů před diagnózou FEO.

**Metodika:** Byla provedena retrospektivní studie u 145 pacientů léčených v naší nemocnici v letech 1994 až 2011 pro KV příhody a arytmie před diagnózou FEO.

**Výsledky:** KV komplikace byly přítomny u 28 pacientů. Nebyl rozdíl ve věku, pohlaví, body mass indexu, záchvatovitých symptomech a jejich trvání, velikosti tumoru, katecholaminovém fenotypu, přítomnosti hypertenze a diabetu mezi pacienty s KV komplikacemi a bez nich. Arytmie byly přítomny u 15 pacientů: 2 pacienti měli dva typy arytmií, u 9 pacientů byla zjištěna fibrilace síní, supraventrikulární tachykardie u 3 pacientů a komorová tachykardie u 2 nemocných. Signifikantní bradykardie byla zjištěna u 3 pacientů. Pět pacientů prodělalo srdeční selhání se sníženou systolickou funkcí (takotsubo kardiomyopatie byla diagnostikovaná ve 2 případech). Jeden pacient trpěl hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií. Sedm pacientů prodělalo non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI), 2 pacienti IM s ST-elevacemi (STEMI), 1 nemocný podstoupil operaci s implantací koronárního bypassu. Dva pacienti trpěli signifikantní periferní aterosklerózou. Mezi cerebrovaskulárními komplikacemi se vyskytla tranzitorní ischemická ataka u 3 pacientů, cévní mozková ischemie byla prokázána u 1 pacienta a subarachnoidální krvácení bylo diagnostikováno u 1 pacienta. Jeden pacient trpěl difúzními neurologickými poruchami při mnohočetných ischemických ložiscích v bílé hmotě mozkové.

**Závěr:** Naše data prokazují relativně vysokou incidenci KV komplikací (19,3%) u pacientů s FEO. Časná diagnóza FEO je nutná pro předcházení závažným kardiovaskulárním komplikacím u těchto pacientů.

Článek byl publikován v Hormone and Metabolic Research. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.















## 16.2 Feochromocytom a markry oxidativního stresu

**Cíl práce:** Tato práce byla zaměřena na výzkum potenciálních rozdílů v markrech oxidativního stresu – vitamínu C, superoxid dismutázy (SOD) a malondialdehydu (MDA) u feochromocytomů před a po operaci.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 18 pacientů s feochromocytomem, kteří byli vyšetřeni před a průměrně jeden rok po úspěšném odstranění tumoru. Vyšetření byla prováděna z periferní krve odebrané za standardizovaných podmínek, tj. vleže po celonočním klidu na lůžku.

**Výsledky:** Všichni pacienti měli elevované hladiny močového adrenalinu a/nebo noradrenalinu před operací. Hladiny vitamínu C signifikantně vzestoupily po odstranění nádoru z  $61 \pm 27$  na  $77 \pm 20$   $\mu\text{mol/l}$  ( $P=0.02$ ) a MDA signifikantně poklesl po odstranění tumoru z  $2.6 \pm 0.4$  na  $2.0 \pm 0.6$   $\mu\text{mol/l}$  ( $P=0.01$ ). Nebyly pozorovány žádné změny aktivity SOD před a po operaci.

**Závěr:** Zvýšená produkce katecholaminů u pacientů s feochromocytomem je doprovázená sníženými hladinami vitamínu C a zvýšenými hladinami MDA, které mohou být považovány za indikátor aktivace oxidativního stresu a pacientů s feochromocytomem. Úspěšná operace s odstraněním tumoru byla spojena se snížením oxidativního stresu, které se projevilo ve změnách hladin obou biomarkrů.

Článek byl publikován v *Physiological Research*. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.













### 16.3 Biochemická kontrola po odstranění feochromocytomu: jak brzy?

**Cíl práce:** Feochromocytomy jsou katecholaminy produkující nádory s typickou klinickou prezentací a jejich resekce je považovaná za náležitou léčebnou strategii. Vzhledem k jejich nepředvídatelnému klinickému chování je biochemické vyšetření povinné pro potvrzení úspěšnosti chirurgického odstranění nádoru. Cílem studie bylo zjistit možnost proveditelnosti tohoto vyšetření v co nejkratším intervalu od operace, tedy dříve, než za 2-4 týdny doporučené v Doporučení Americké endokrinologické společnosti.

**Metodika:** Bylo vyšetřeno 81 pacientů s feochromocytomem před a po chirurgické operaci. Pooperační testování bylo provedeno po stabilizaci stavu pacientů a po jejich přeložení z chirurgické kliniky na interní kliniku, tedy  $7.1 \pm 2.2$  dnů po operaci. Pro diagnostiku feochromocytomu a poté confirmaci úspěšného odstranění tumoru bylo provedeno vyšetření plazmatických metanefrinů.

**Výsledky:** Všichni pacienti s feochromocytomem měli před operací výrazně zvýšené hladiny plazmatických metanefrinů. Nebyla zjištěna korelace mezi pooperačním intervalem (ne kratším než 3 dny) a hladinami plazmatických metanefrinů. Pooperační hladiny plazmatických metanefrinů se významně nelišily od hodnot vyšetřených s odstupem jednoho roku od operace při pravidelném sledování pacientů.

**Závěr:** Tímto výzkumem jsme ukázali, že časné pooperační diagnostické vyšetření plazmatických metanefrinů k verifikaci úspěšného odstranění feochromocytomu je možné a tudíž může zjednodušit další časný pooperační vyšetřovací postup.

Článek byl publikován v Hormone and metabolic Research. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.









#### 16.4 Charakteristiky a výsledky u metastatického *SDHB* a sporadického feochromocytomu/ paragangliomu: studie v NIH

**Cíl práce:** Okolo 10-20% FEO/PGL je metastatických a vyšší metastatický potenciál je pozorován u pacientů s mutacemi v *SDHB* a *FH* genech. Díky lepší dostupnosti biochemických a genetických testů a dostupnosti a častého využívání anatomických a funkčních zobrazovacích vyšetření je v poslední době mnohem vyšší detekce metastatických FEO/PGL.

**Metodika:** Byla provedena retrospektivní analýza 132 pacientů (27 dětí a 105 dospělých) s metastatických FEO/PGL, kteří byli diagnostikováni a léčeni během let 2000 až 2014.

**Výsledky:** Soubor pacientů se skládal ze sedmdesáti sedmi (58%) mužů a padesáti pěti (42%) žen; 39 (30%) pacientů zemřelo, bez rozdílu v pohlaví. Sedmdesát tři (55%) pacientů mělo mutaci v *SDHB* genu, 59 (45%) pacientů mělo sporadické tumory (ST). Průměrný věk v době diagnózy primárního tumoru byl u *SDHB* pacientů  $31 \pm 16$  let, u sporadických tumorů  $40 \pm 15$  let ( $P < 0.001$ ). Průměrný metastatický interval klesal se stoupajícím věkem u obou skupin pacientů ( $P = 0.013$  pro *SDHB* i ST). Pouze 16% všech primárních tumorů bylo menších než 4.5 cm. U 11% pacientů byly nádory biochemicky tiché, více ty s *SDHB* mutacemi. Dvacet tři procent pacientů s *SDHB* mutacemi mělo metastatický tumor již v době diagnózy ve srovnání s 15% pacientů se sporadickými tumory. Pět a deseti leté přežití bylo signifikantně lepší u pacientů se sporadickými tumory než u pacientů s *SDHB* mutacemi ( $P = 0.01$ ). Celkové přežití bylo signifikantně rozdílné mezi dětmi a dospělými ( $P = 0.037$ ); více zřetelný rozdíl byl u pacientů s *SDHB* mutacemi, u kterých měly děti statisticky signifikantně delší přežívání než dospělí ( $P = 0.006$ ). Příčina úmrtí u všech pacientů byla z důvodu metastatického FEO/PGL a to hlavně s tumory s noradrenergním fenotypem.

**Závěr:** U dětí má většina metastatických FEO/PGL mutaci v *SDHB* genu; u dospělých pacientů je rozložení mezi *SDHB* mutacemi a sporadickými tumory přibližně stejné, s lepším 5- a 10-letým přežíváním u pacientů se sporadickými tumory. U pacientů s mutacemi v *SDHB* genu děti přežívají déle než dospělí pacienti. Primárně metastatické tumory se většinou prezentují jako PGL

s noradrenergním fenotypem a jsou větší než 4.5 cm u více než 80% pacientů. Frekvence metastatických tumorů u pacientů se sporadickými FEO/PGL stoupá s věkem a současně se zkracuje metastatický interval ve srovnání s *SDHB* tumory. Tyto výsledky podporují několik doporučení pro klinickou praxi, která jsou sesummarizována v Diskusi článku.

Článek byl publikován v *Endocrine Practice*. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.































### 16.5 Feochromocytom – klinická evidence

Práce z roku 2009 se zabývá problematikou FEO/PGL, který je relativně velmi vzácnou příčinou sekundární hypertenze, vyskytuje se u 0,05 až 0,1 % všech hypertoniků, bývá většinou benigní, avšak až v 10–36 % může být i maligní. Do roku 2009 bylo identifikováno prozatím 5 zárodečných mutací různých genů spojených se vznikem FEO/PGL: *RET*, *NF1*, *VHL*, *SDHB*, *SDHD*, všechny jsou autozomálně dominantně dědičné. Práce shrnuje klinické projevy při přítomnosti těchto tumorů spojené s nadprodukcí katecholaminů, jejich vliv na cílové orgány a metabolické projevy. Zabývá se laboratorní diagnostikou nadprodukce katecholaminů a metanefrinů a interpretací jejich výsledků včetně morfologických vyšetření základních pro lokalizaci tumoru a funkčními vyšetřeními specifickými pro FEO/PGL, které jsou schopné odlišit je od jiných patologií. Současně uvádí možnosti terapie těchto tumorů. V závěru je shrnutá dlouhodobá prognóza u benigních a maligních FEO/PGL včetně doporučení pro pravidelné sledování pacientů po operaci. Doporučení je však velmi obecné, neuvádí přesnější informace.

Článek byl publikován v Onkologii. Kompletní znění článku je přiloženo v českém jazyce.













## **16.6 Feochromocytom – nádor zajímavý i pro kardiology – klinická evidence**

Práce z roku 2011 se opět podrobněji zabývá problematikou feochromocytomu jeho definicí, výskytem, genetickým pozadím a podrobně klinickými projevy při přítomnosti těchto tumorů se zaměřením na kardiovaskulární komplikace. Současně uvádí i podrobnou diferenciální diagnostiku stavů připadajících v úvahu při těchto projevech včetně podrobné biochemické a zobrazovací diagnostiky. Článek opět podrobně rozebírá i medikamentózní a chirurgickou léčbu FEO a pro další sledování pacientů doporučuje již blíže pravidelné půlroční a později roční intervaly kontrol po dobu více než 20 let po odstranění primárního tumoru.

Článek byl publikován v Cor Vasa. Kompletní znění článku je přiloženo v českém jazyce.

















## 16.7 Hereditární feochromocytom a paragangliom

Souhrnný článek z roku 2012 popisující podrobně charakteristiku FEO/PGL, jejich klinický obraz a vztah ke genetickému pozadí. FEO/PGL jsou geneticky velmi odlišné nádory a jejich vznik je spojen s řadou dnes známých genů a předpokládá se objevení dalších. Mohou být také součástí genetických syndromů. Článek podrobně popisuje jednotlivé mutace v genech souvisejících s rozvojem FEO/PGL, jednotlivé genetické syndromy, odlišnosti jejich projevů, výskytu a pravděpodobnosti malignity. Článek opět shrnuje metody biochemického vyšetření i jednotlivé zobrazovací metody. Závěrem doplňuje opět o něco podrobněji doporučení pro pooperační sledování včetně použití vyšetřovacích metod, rozlišuje rizikovější pacienty z hlediska pravděpodobnosti vzniku metastáz a recidivy onemocnění. Doporučuje sledování ve specializovaných centrech s dostatečnou zkušeností v léčbě těchto nádorů a přidává doporučení pro preventivní sledování zdravých nosičů patogenní mutace s vysokým rizikem vývoje FEO/PGL:

1. Klinické vyšetření specialistou jednou ročně.
2. Zobrazovací metody: sonografie krku, břicha po dvou letech; MR hlavy a krku, hrudníku, břicha a malé pánve (v závislosti na druhu mutace, u *SDHB* nosičů zvážit celotělové vyšetření) po dvou letech; u pozitivního nálezu potvrzení PET/CT vyšetřením. Metody lze v ročním intervalu střídat.
3. Plazmatické, případně močové metanefriny včetně metoxytyraminu (metoxytyramin vždy u *SDHC* nosičů) jednou ročně. Pokud byl jediným zvýšeným laboratorním ukazatelem u probanda chromogranin, tak i stanovení chromograninu (chromogranin je nutný u *SDHB* nosičů).

Péče o pacienty s FEO/PGL nebo o rizikové osoby vyžaduje multidisciplinární přístup (endokrinolog, pediatr, chirurg včetně urologa, otorinolaryngolog, cévní chirurg nebo neurochirurg, anesteziolog, klinický genetik, klinický onkolog a další). Při nízké incidenci, obtížné předoperační přípravě a možnosti maligního onemocnění je nepochybně s výhodou pro pacienta centralizace těchto pacientů včetně genetického vyšetření.

Článek byl publikován v Klinické Onkologii. Kompletní znění článku je přiloženo v českém jazyce.













## 16.8 Feochromocytom – fokus na onemocnění

Článek z roku 2013 se opět soustředí na problematiku feochromocytomu s důrazem na arteriální hypertenzi a incidentalomy nadledvin a zaměřuje se na jejich laboratorní i morfologickou diagnostiku včetně funkčních vyšetření. Opět podrobně rozebírá pravidla předoperační medikamentózní přípravy včetně medikace během operace, vkládá obecná doporučení pro genetické testování FEO a kritéria malignity u FEO, která jsou stále založena pouze na zjištění přítomnosti chromafinních buněk ve tkáních, kde se normálně nevyskytují. I přes roky probíhající výzkum problematiky FEO stále není jejich léčba příliš úspěšná, základním terapeutickým přístupem zůstává chirurgické odstranění tumoru. Navíc článek rozebírá problematiku FEO v těhotenství, pravidla diagnostiky a terapie, kdy ideálním časem pro odstranění FEO je časná fáze druhého trimestru gravidity. Se současným porodem a odstraněním tumoru nejsou zatím dostatečné zkušenosti. I zde je však nejdůležitější vůbec FEO diagnostikovat, neboť přehlédnutí FEO může mít fatální následky jak pro plod, tak i pro matku. FEO navzdory všem pokrokům v různých fázích diagnostiky a léčby stále zůstává velkou výzvou pro různé lékařské odbornosti. Nejdůležitější částí terapeutického procesu je však především zavzetí FEO do diferenciálně-diagnostické rozvahy různých patologických stavů, a to i život ohrožujících, neboť i ty mohou být jeho první prezentací.

Článek byl publikován v časopise Postgraduální medicína. Kompletní znění článku je přiloženo v českém jazyce.















## **17. Diskuze a závěr**

Naše práce byla zaměřená na možnosti genetického vyšetření u pacientů s feochromocytomem a paragangliomem. Problematika FEO/PGL je ale natolik široká, že zasahuje do více oborů a zaslouží si interdisciplinární přístup, tedy nejen vyšetření a stanovení rizik z něho vyplývajících, ale i další terapii a sledování včetně vhodných doporučení pro tento postup. FEO/PGL se svým vlivem na většinu tělesných orgánových soustav a potenciální fatálností při nerozpoznané diagnóze si zaslouží zvýšenou pozornost a pečlivost, byť se jedná o onemocnění se sporadickým výskytem. Zároveň je onemocněním dědičným, z čehož plyne nutnost vyšetřování příbuzných jedinců, i když doposud zdravých, u nichž se krom biochemických a zobrazovacích metod bez genetického vyšetření neobejdeme. Tento postup je nutný k prevenci rozvoje morbidity a jejich závažných komplikací, snížení nutnosti hospitalizací a zdlouhavé léčby, k prevenci mortality a v neposlední řadě i k prevenci zhoršení kvality života. Práce byla primárně stavěna na genetickém pozadí FEO/PGL, doplněna je však i o výzkum zabývající se nejen klinickými symptomy a příznaky při přítomnosti FEO/PGL, jež posléze vedou k procesu diagnostiky včetně genetického vyšetřování.

Díky znalosti problematiky vlivu vysokých hladin katecholaminů na organismus a závažnosti kardiovaskulárních komplikací jsme se zaměřili na jejich incidenci u FEO/PGL, která byla zjištěna u téměř 20% pacientů již před stanovením definitivní diagnózy FEO/PGL. Nejčastější komplikace byly arytmiické, následovány komplikacemi při myokardiální ischemii a akcentací aterosklerózy. Nebyly však zjištěny rozdíly mezi pacienty v pohlaví, věku, body mass indexu, krevním tlaku, primární lokalizaci či velikosti tumoru v době diagnózy u pacientů s FEO s kardiovaskulárními komplikacemi a bez nich. Pacienti s KV komplikacemi byli častěji starší, s arteriální hypertenzí a paroxysmálními symptomy a s delší dobou příznaků a symptomů, avšak tyto rozdíly nedosahovaly statistické významnosti. Závažnost KV komplikací stoupá s vědomím, že se mohou objevit u pacienta náhle bez předchozích varovných příznaků a mohou mít až fatální následky. Po odstranění tumoru jako zdroje vysoké produkce katecholaminů jsou některé změny na orgánech

kardiovaskulárního systému reverzibilní, proto je nezbytně nutné na možnost diagnózy FEO/PGL pomýšlet.

Oxidativní stres participuje na všech stupních rozvoje aterosklerotických komplikací od lipoproteinové modifikace až k ruptuře plátu. V naší druhé práci jsme se zabývali stanovováním hladin markerů oxidativního stresu – vitamínu C, SOD a MDA a potvrdili zvýšení těchto parametrů u pacientů s FEO/PGL. Po úspěšném odstranění tumoru dochází k jejich poklesu, tedy k vzestupu hladin vitamínu C a poklesu hladin MDA, zatímco hladina SOD zůstala beze změny. Vzhledem k tomu, že katecholaminy mají vliv i na metabolismus glukózy, navíc pacienti byli před operací léčeni antihypertenzivy, nelze vyloučit i tento vliv na hladinu SOD. Výsledek přesto svědčí pro snížení oxidativního stresu u pacientů po úspěšném odstranění FEO/PGL.

Vzhledem k nepředvídatelnému klinickému chování FEO/PGL je biochemické vyšetření hladin katecholaminů povinné pro potvrzení úspěšnosti chirurgického odstranění těchto nádoru. Správné načasování tohoto vyšetření je velice důležité pro vyloučení možnosti falešně pozitivních výsledků, odkládání tohoto vyšetření na pozdější dobu může vést k rozvoji úzkosti pacienta z obav o úspěšném odstranění tumoru. Současně tato problematika v sobě skrývá usnadnění managementu dalších vyšetření pacienta a jeho compliance. V naší retrospektivní studii jsme prokázali, že je možné již brzké pooperační testování hladin plazmatických metanefrinů, které není spojeno s vyšším počtem falešně pozitivních výsledků a tudíž může usnadnit časný pooperační management péče o pacienty po odstranění FEO/PGL. Pouze u 7 pacientů z 81 byla v tomto období zjištěna elevace plazmatických metanefrinů, přičemž u 6 z nich došlo k normalizaci jejich hladin do 2 měsíců od operace a u posledního nemocného byla v tomto období zjištěna jejich další elevace signalizující přítomnost dalšího tumoru. Nebyla zjištěna signifikantní korelace mezi hladinami plazmatických metanefrinů a pooperačním vyšetřovacím intervalem, což bylo potvrzeno srovnáním jejich hladin v časném pooperačním období s kontrolními vyšetřeními po 6-12 měsících od operace (ukázal se pouze nesignifikantní pokles hladin plazmatických metanefrinů).

V nejdůležitější části naší práce jsme se zabývali rozsáhlým souborem 132 pacientů s pouze maligními FEO/PGL, s genetickým pozadím mutace v genu

*SDHB* a u sporadických tumorů (ST), kde nebyla prokázána žádná z vyšetřovaných genových mutací. Zjistili jsme, že rozložení četnosti tumorů s mutacemi v *SDHB* genu a ST je u dospělých pacientů přibližně stejné, u dětí však bylo zjištěno 5x více tumorů s mutacemi v *SDHB* genu než ST. Dospělí pacienti s *SDHB* mutacemi měli statisticky horší přežívání než pacienti s ST, u dětí s *SDHB* mutacemi bylo zjištěno delší přežívání než u dospělých s mutací v tomto genu. Zjistili jsme dále, že velikost a lokalizace tumoru v době diagnózy, jejich genetické pozadí a věk v době diagnózy byli důležitými proměnnými podílejícími se na chování těchto FEO/PGL. U více než 80% pacientů byly nádory větší než 4,5 cm, primárně metastatické FEO/PGL se prezentovaly spíše jako noradrenergní PGL a frekvence metastatických ST stoupala se zvyšujícím se věkem pacienta a zkracujícím se metastatickým intervalem ve srovnání s tumory s *SDHB* mutacemi. V naší studii pacienti s *SDHB* tumory měli častěji biochemicky němý fenotyp nebo kombinovaný noradrenergní a dopaminergní fenotyp, které se pojí s nižší diferenciací těchto tumorů ST častěji secernovaly A a/nebo MN než *SDHB* tumory, buď jako jediné nebo v kombinaci s NA/NMN či DA. Tato data prokázala, že není významnější difference mezi nadprodukcí typu katecholaminů či metanefrinů v souvislosti s věkem, metastatické tumory jsou podobně agresivní jak u dětí, tak u dospělých pacientů. Rovněž se neprokázaly rozdíly mezi biochemickými fenotypy v závislosti na pohlaví a věku. Většina pacientů, kteří zemřeli, měli plazmatický/ močový noradrenergní biochemický fenotyp nebo jejich tumory byly sekrečně němé, většina z nich trpěla PGL.

Ze závěru práce vyplývá u dospělých pacientů lepší 5- a 10- leté přežívání se sporadickými tumory s náležitým následným sledováním; cca 75% pacientů s *SDHB* mutacemi a 86% pacientů s ST přežívá 10 let. Celkové přežití u pacientů s *SDHB* mutacemi ale bylo odlišné u dětí a dospělých, děti přežívají statisticky signifikantně déle než dospělí.

Výsledky naší práce podporují doporučení plynoucí pro ošetřující lékaře pacientů s FEO/PGL:

- 1) pečlivě sledovat a vyšetřovat pacienty, u kterých byl FEO/PGL diagnostikován v dětství, včetně vyšetření všech těchto pacientů na přítomnost mutace *SDHB* genu a jejich dlouhodobého sledování z důvodu možnosti vývoje metastáz desítky let po stanovení primární diagnózy

- 2) zvýšit frekvenci sledování pacientů s tumory většími než 4,5 cm a zvažovat celotělové zobrazovací vyšetření, obzvláště u pacientů s *SDHB* mutacemi, neboť 1/5 pacientů má již v době diagnózy metastatické onemocnění s metastázami hlavně v kostech
- 3) zvýšit frekvenci sledování starších pacientů
- 4) i přes přítomnost metastatického onemocnění ujistit pacienty, že při náležité terapii a následném sledování je 10-leté přežívání 75% resp. 86% pro pacienty s mutacemi v *SDHB* genu resp. pacienty s ST
- 5) následné sledování všech pacientů s FEO/PGL je velmi vhodné preferenčně u specialistů na onkologii i endokrinologii současně.

I přes všechna tato zjištění se předpokládá, že existují další důležité faktory krom *SDHB* mutací včetně dalších genetických a epigenetických mechanismů, které hrají zásadní roli ve vývoji metastáz, obzvláště u dospělých jedinců a které budou cílem dalších výzkumů.

## **18. Summary**

Our work was focused on the possibility of genetic testing in patients with pheochromocytoma and paraganglioma (FEO/PGL). The issue FEO/PGL is broad enough, that it interferes with multiple branches and deserve interdisciplinary approach, not just examination and assessment of risks arising therefrom, as well as other therapy and monitoring, including appropriate recommendations for this procedure. FEO/PGL with influence on most body organ systems and potential fatality when an unrecognized, diagnosis deserves special attention and care, even if this disease is sporadic. It is also a hereditary disease, which implies the necessity of investigations related individuals, though still healthy, in whom biochemical and imaging techniques cannot be done without genetic testing. This procedure is necessary to prevent progression of morbidity and its serious complications, reduced hospital admissions and treatment length, to prevent mortality and at least to prevent deterioration of quality of life. The work was primarily built on the genetic background of FEO/PGL, but also completed with research on both clinical symptoms and signs of the presence of FEO/PGL, which lead to a process of diagnostics including genetic investigations.

Thanks to the knowledge of the problems of the influence of high levels of catecholamines in the body and severity of cardiovascular (CV) complications, we focused on their incidence in FEO/PGL. Almost 20% incidence of cardiovascular complications was found before the determination of the definitive diagnosis FEO/PGL. The most frequent complications were arrhythmic, followed by complications of myocardial ischemia and accentuate atherosclerosis. But we did not find differences between patients in gender, age, body mass index, blood pressure, or the primary location, or tumor size at the time of diagnosis in patients with FEO with cardiovascular complications or without them. Patients with CV complications were more often elderly with hypertension and paroxysmal symptoms and had longer period of signs and symptoms, but these differences did not reach statistical significance. CV severity of complications rises with knowledge that may occur in a patient suddenly without warning and can have fatal consequences. The best prevention of such complications is the awareness about the diagnosis of FEO/PGL ("think of it!"). After removal of the tumor as a

source of high catecholamine production are some changes of the cardiovascular system reversible, so it is necessary think for the FEO/PGL diagnosis.

Oxidative stress participates in all stages of development of atherosclerotic complications from lipoprotein modification to plaque rupture. In our second study we focused on examination of levels of markers of oxidative stress - vitamin C, SOD and MDA and confirmed their elevated levels in patients with FEO/PGL. After successful removal of the tumor oxidative stress parameters decrease: the levels of vitamin C rise and levels of MDA decrease, while the levels of SOD remain unchanged. Given that catecholamines have an effect on glucose metabolism, in addition patients were preoperatively treated with antihypertensives we cannot exclude this effect on the level of SOD. The results still confirm a decrease in oxidative stress in patients after successful removal FEO/PGL.

Due to the unpredictable clinical behavior of FEO/PGL, the biochemical examination of catecholamine levels is required to confirm the success of surgical removal of the tumor. Proper timing of this examination is very important to eliminate the possibility of false-positive results, the postponement of the examination at a later time may lead to the development of patient anxiety from worrying about the successful removal of the tumor. At the same time, this issue conceals facilitate management of other tests and the patient's compliance. In our retrospective study, we showed that it is possible to test plasma levels of metanephrines early postoperative and that is not associated with a higher number of false-positive results and can therefore facilitate the early postoperative patient management after removing FEO/PGL. Only 7 of the 81 patients had elevated plasma metanephrines, while for 6 of them normalized their levels within 2 months after the operation. In the last patient further elevation of metanephrines in this period was found indicating the presence of another tumor. There was no significant correlation between plasma levels of metanephrines and postoperative examination interval, which was confirmed by comparing their levels in the early postoperative period with control examinations after 6-12 months after surgery (shown only nonsignificant decrease in levels of plasma metanephrines).

First, we did not find any major differences in the frequency of *SDHB* versus apparently sporadic tumors (AST) in adult patients with metastatic disease. In contrast, in children, there were five times more patients with *SDHB* mutations than with AST. Second, we found that adult patients with *SDHB* mutations had statistically worse survival than those without them. Third, in the *SDHB* group, children had a statistically longer survival than adults. Fourth, we found that the size, location, and genetic background of the primary tumor, as well as the age at first diagnosis, were important variables in clinical behavior and outcomes of these tumors. Most importantly, primary metastatic tumors, most of them presenting as noradrenergic PGLs, were larger than 4.5 cm in more than 80% of patients. The frequency of metastatic tumors from primary AST increased with age, including a decreased MI compared to *SDHB* tumors. In our study *SDHB* tumors were more frequently biochemically silent or more frequently had a combined noradrenergic and dopaminergic phenotype in comparison to AST, which is sign of less differentiation. AST more frequently secreted EPI and/or MN than *SDHB* tumors, either alone or in combination with NE, NMN, or DA. These findings show there are no differences in catecholamine or MN production based on age, and metastatic tumors are the similarly aggressive in children and adults. There were no differences between males and females and no differences in biochemical phenotype due to age. All of the patients who died had a noradrenergic phenotype or were biochemically silent in plasma and urine.

We confirmed better 5- and 10-year survival rates for AST patients, but currently with appropriate follow-up; about 75% of *SDHB* patients and 86% of AST patients survive 10 years. Overall survival was significantly different between children and adults; this was mostly attributed to the *SDHB* patients, who had statistically significantly longer survival in children than adults.

This supports the establishment of certain recommendations for practicing oncologists and other physicians:

- 1) carefully examine patients who present with PHEO/PGL in childhood, including testing all of them for *SDHB* mutations and following them for many years due to the late development of metastases;
- 2) increase the followup frequency for patients with tumor sizes over 4.5 cm and consider performing whole-body imaging, especially in *SDHB* patients since one-

fifth of patients present with metastatic disease at the initial diagnosis, mainly in bones;

3) increase follow-up frequency in older patients;

4) assure patients that with appropriate follow-up and treatment the 10-year survival rates are currently 75% or 86% for *SDHB* and AST types, respectively;

5) follow-up visits should preferably be done in a collaborative oncology-endocrinology combined practice.

We suggest that there are additional important factors besides *SDHB* mutations, including other genetic and epigenetic mechanisms, that play a crucial role in the development of metastases, at least in adults.



## 19. Vlastní publikace autora

### 19.1 Publikace s IF, které jsou podkladem disertační práce

**Turková Hana, Petrák Ondřej, Widimský J jr., Zelinka Tomáš.** Pheochromocytoma and markers of oxidative stress; *Physiological Research*. 2013; 62(3): 331-335. (IF 1,56)

**Hana Turkova, Tamara Prodanov, Marek Maly, Victoria Martucci, Karen Adams, Jiri Widimsky Jr., Clara C. Chen, Alexander Ling, Electron Kebebew, Constantine Stratakis, Tito Fojo, Karel Pacak.** "Characteristics and outcomes of metastatic pheochromocytoma/paraganglioma: an NIH study". *Endocrine Practice*. 2016; 22(3): 302-314. (IF 2,486)

**T Zelinka, O Petrák, H Turková, R Holaj, B Strauch, M Kršek, A B Vránková, Z Musil, J Dušková, J Kubinyi, D Michalský, K Novák, J Widimský.** High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Hormone and Metabolic Research*. 2012; 44(5): 379-384. (IF 2,15)

**T Zelinka, O Petrák, B Hamplová, H Turková, P Waldauf, J Rosa, Z Šomlóová, R Holaj, B Štrauch, T Indra, M Kršek, A Brabcová Vránková, Z Musil, J Dušková, J Kubinyi, D Michalský, K Novák, J Widimský.** Biochemical Testing After Pheochromocytoma Removal: How Early? *Hormone and Metabolic Research*. 2015; 47(9): 1-4. (IF 2.04)

---

### 19.2 Publikace bez IF, které jsou podkladem disertační práce

**Zelinka T., Turková H., Widimský J.** Pheochromocytoma, *Onkologie*. 2009; 3: 343–347.

**Zelinka T, Turková H, Musil Z, Widimský J jr.** Pheochromocytoma – tumor interesting also for cardiologists. *Cor Vasa*. 2011; 53: 454–460.

**Z Musil, A Vícha, T Zelinka, H Turková, T Labudová, M Kohoutová, K Pacák.** [Hereditary pheochromocytoma and paraganglioma]. *Klinická onkologie: časopis České a Slovenské onkologické společnosti*. 01/2012; 25(2): 21-26.

**Zelinka T, Turková H, Hamplová B, Widimský J.** Feochromocytom. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. 2013; 15(7): 751-756.

---

### 19.3 Publikace s IF, které nejsou podkladem disertační práce

**Musil Z., Puchmajerová A., Křepelová A., Vícha A., Panczak A., Widimský J., Turková H., Lisý J., Kohoutová M.** Paraganglioma duplicity in a 13-year old girl – novel SDHB gene mutation in the family? *Cancer Genet Cytogenet*. 2010; 197(2): 189-192. (IF 1,577)

**Petrák O, Zelinka T, Štrauch B, Rosa J, Šomlóova Z, Indra T, Turková H, et al.** Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of

1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *J Hum Hypertens*. 2016; 30(1): 35-39. (IF 2.69)

**Giubellino A, Bullova P, Nölting S, Turkova H, Powers JF, Liu Q, Guichard S, Tischler AS, Grossman AB, Pacak K.** Combined inhibition of mTORC1 and mTORC2 signaling pathways is a promising therapeutic option in inhibiting pheochromocytoma tumor growth: in vitro and in vivo studies in female athymic nude mice. *Endocrinology*. 2013; 154(2): 646-655 (IF 4,72)

**Uma Shankavaram; Stephanie M. J. Fliedner; Abdel G. Elkahloun; Jenifer J. Barb; Peter J. Munson; Thanh T. Huynh; Joey Matro; Hana Turkova; W. Marston Linehan; Henri J. Timmers; Arthur S. Tischler; James Powers; Ronald de Krijger; Bora E. Baysal; Martina Takacova; Silvia Pastorekova; David Gius; Hendrik Lehnert; Kevin Camphausen; Karel Pacak.** Genotype and Tumour Locus Determine Expression Signature of Pseudohypoxic Phaeochromocytomas and Paragangliomas. *Neoplasia*. 2013, 15(4): 435-447. (IF 5,4)

**Nielsen SR, Sumner AE, Miller BV 3rd, Turkova H, Klein S, Jensen MD.** Free fatty acid flux in African-American and Caucasian adults--effect of sex and race. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(9): 1836-1842. (IF 4,39)

---

#### 19.4 Publikace bez IF, které nejsou podkladem disertační práce

**Zelinka, T., Petrák, O., Štrauch, B., Rosa, J., Kršek, M., Turková, H., Šomlóová, Z., Michalský, D., Novák, K., Holaj, R., Widimský, J.** Kardiovaskulární komplikace u pacientů s feochromocytomem. *Cor Vasa*. 2010; 52(9): 576-577.

Utajená aortální stenóza, Kapitoly z kardiologie 1/2013; Autor: **Hana Turková**

Zrádná disekce aorty, Newsletter intranetu České internistické společnosti, oceněna cenou Nejlepší kazuistika roku 2013 (jedna ze 4 oceněných), Autor: **Hana Turková**

---

#### 19.5 Abstrakta v časopisech s IF

**Zelinka, T; Petrak, O; Turkova, H; Holaj, R; Strauch, B; Rosa, J; Skrha, J; Widimsky, J Jr.** Pheochromocytoma and Oxidative Stress. *Journal of Hypertension*. 2010; 28: 305. (IF 4,22)

#### 19.6 Prezentace a ocenění

14.12.2009: Institut Endokrinologie: **Pheochromocytoma and oxidative stress**  
– aktivní účast

10.5.2012: 13. studentská vědecká konference, Praha: **Klinické, genetické a biochemické charakteristiky a výsledky u pacientů s metastatickým feochromocytomem a paragangliomem** – oceněna mimořádnou cenou

4.-6.10.2012: XXIX. konference ČSH, XXI. konference PS Preventivní kardiologie ČKS, XVII. konference PS Srdeční selhání ČKS, Český Krumlov: **Klinické, genetické a biochemické charakteristiky a výsledky u pacientů s metastatickým feochromocytomem a paragangliomem** – aktivní účast

14.-17.6.2013: 23<sup>rd</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection – Miláno, Itálie: **Clinical, genetic, and biochemical characteristic and outcomes of patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: the National institutes of health study** - aktivní účast

## 20. Seznam použité literatury

- Abermil, M., Guillaud-Bataille, M., Burnichon, N. & al, e., 2012. TMEM127 screening in a large cohort of patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 97, pp. E805-E809.
- Ackrell, B., 2002. Cytopathies involving mitochondrial complex II. *Mol Aspects Med*, Volume 23, pp. 369-384.
- Agarwal, A., Mehrotra, P., Jain, M. & al., e., 2010. Size of the tumor and pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS): can they predict malignancy?. *World J Surg*, Volume 34, p. 3022–3028.
- Ahlawat, S., Jain, S., Kumari, S. & al., e., 1999. Pheochromocytoma associated with pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*, 54(11), p. 728.
- Ahlquist, R., 1948. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol*, Volume 153, pp. 586-600.
- Alrashdi, I., Bano, G., Maher, E. & Hodgson, S., 2010. Carney triad versus Carney Stratakis syndrome: two cases which illustrate the difficulty in distinguishing between these conditions in individual patients. *Fam Cancer*, 9(3), pp. 443-447.
- Amar, L., Baudin, E., Burnichon, N. & al., e., 2007. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 92, p. 3822–3828.
- Amar, L., Bertherat, J., Baudin, E. & al, e., 2005. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol*, Volume 23, pp. 8812-8818.
- Amar, L. & Eisenhofer, G., 2015. Diagnosing phaeochromocytoma/paraganglioma in a patient presenting with critical illness: biochemistry versus imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 83(3), pp. 298-302.
- Anon., 2016. *Genecards*. [Online]  
Available at: <http://www.genecards.org/>
- Anon., n.d.
- August, C. et al., 2004. CGH and CD 44/MIB-1 immunohistochemistry are helpful to distinguish metastasized from nonmetastasized sporadic pheochromocytomas. *Mod Pathol*, Volume 17, pp. 1119-1128.
- Ayala-Ramirez, M., Feng, L., Habra, M. & al., e., 2012. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic extra-adrenal paragangliomas: insights from the largest single-institutional experience. *Cancer*, Volume 118, pp. 2804-2812.
- Ayala-Ramirez, M., Feng, L., Johnson, M. & al., e., 2011. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 96, pp. 717-725.
- Bardella, C., Pollard, P., Tomlinson, I. & al, e., 2011. SDH mutations in cancer. *Biochem Biophys Acta*, 1807(11), pp. 1432-1443.

- Barontini, M., Levin, G. & Sanso, G., 2006. Characteristics of pheochromocytoma in 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci*, Volume 1073, pp. 30-37.
- Baudin, E., Habra, M., Deschamps, F. & al., e., 2014. Therapy of endocrine disease: Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*, 171(3), pp. R111-R122.
- Bausch, B., Borozdin, W., Neumann, H. & al, e., 2006. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *The New England Journal of Medicine*, 354(25), pp. 2729-2731.
- Bayley, J., Kunst, H., Cascon, A. & al., e., 2010. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *The Lancet Oncology*, 11(4), pp. 366-372.
- Baysal, B., 2002. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *Journal of Medical Genetics*, Volume 39, pp. 617-622.
- Baysal, B. et al., 2000. Mutations in SDHD, mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science*, Volume 287, pp. 848-851.
- Baysal, B., McKay, S., Kim, Y. & al., e., 2011. Genomic imprinting at a boundary element flanking the SDHD locus. *Hum Mol Genet*, 20(22), pp. 4452-4461.
- Bednář, B. & al., e., 1982. *Patologie*. Praha: Avicenum.
- Behr, T., Behe, M. & Becker, W., 1999. Diagnostic applications of radiolabeled peptides in nuclear endocrinology. *Q J Nucl Med*, Volume 43, pp. 268-280.
- Beltsevich, D., Kuznetsov, N., Kazaryan, A. & al., e., 2004. Pheochromocytoma surgery: epidemiologic peculiarities in children. *World J Surg*, 28(6), pp. 592-596.
- Benn, D. & Robinson, B., 2006. Genetic basis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, Volume 95, pp. 435-450.
- Bergland, B., 1989. Pheochromocytoma presenting as shock. *Am J Emerg Med*, 7(1), pp. 44-48.
- Berra, E., Richard, D., Gothie, E. & Pouyssegur, J., 2001. HIF-1-dependent transcriptional activity is required for oxygen mediated HIF-1alpha degradation. *FEBS Lett*, Volume 491, pp. 85-90.
- Bittar, D., 1979. Innovar-induced hypertensive crises in patients with pheochromocytoma. *Anesthesiology*, 50(4), pp. 366-369.
- Bjorklund, P., Pacak, K. & Crona, J., 2016. Precision medicine in pheochromocytoma and paraganglioma: current and future concepts. *Journal of Internal Medicine*, p. 15.
- Boedeker, C., Erlic, Z., Richard, S. & al., e., 2009. Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(6), pp. 1938-1944.
- Bossis, I. & Stratakis, C., 2004. Minireview: PRKAR1A: normal and abnormal functions. *Endocrinology*, 145(12), pp. 5452-5458.
- Bravo, E., 1994. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev*, Volume 15, pp. 356-368.

Bravo, E., 2004. Pheochromocytoma: current perspectives in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, Volume 48, pp. 746-750.

Brito, J. et al., 2015. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 82(3), pp. 338-345.

Brouwers, F., Eisenhofer, G., Lenders, J. & Pacak, K., 2006. Emergencies caused by pheochromocytoma, neuroblastoma, or ganglioneuroma. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Volume 35, pp. 699-724.

Brouwers, F., Eisenhofer, G., Tao, J. & al, e., 2006. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 91, pp. 4505-4509.

Brouwers, F., Lenders, J., Eisenhofer, G. & Pacak, K., 2003. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr Metab Disord*, Volume 4, pp. 121-128.

Brown, W., Barajas, L., Waisman, J. & al., e., 1972. Ultrastructural and biochemical correlates of adrenal and extra-adrenal pheochromocytoma. *Cancer*, 29(3), pp. 744-759.

Bryant, J., Farmer, J., Kessler, L. & al, e., 2003. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst.*, Volume 95, pp. 1196-1204.

Buffet, A. et al., 2012. A decade (2001-2010) of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res*, Volume 44, pp. 359-366.

Burnichon, N. et al., 2010. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet*, 19(15), pp. 3011-3020.

Burnichon, N., Buffet, A., Parfait, B. & al., e., 2012. Somatic NF1 inactivation is a frequent event in sporadic pheochromocytoma. *Hum Mol Genet*, 21(26), pp. 5397-5405.

Burnichon, N., Cascon, A., Schiavi, F. & al., e., 2012. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin. Cancer Res.*, 18(10), p. 2828-2837.

Burnichon, N., Lepoutre-Lussey, C., Lafaire, J. & al, e., 2011. A novel TMEM127 mutation in a patient with familiar bilateral pheochromocytoma. *European Journal of Endocrinology*, Volume 164, pp. 142-145.

Burnichon, N., Rohmer, V., Amar, L. & al, e., 2009. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(8), pp. 2817-2827.

Burnichon, N. et al., 2011. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum Mol Genet*, Volume 20, pp. 3974-3985.

Calhoun, D., Jones, D., Textor, S. & al., e., 2008. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for high blood pressure research. *Hypertension*, 51(6), pp. 1403-1419.

Cammack, R. & al., e., 2006. *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. New York: Oxford university press.

- Carey, J., Baty, B., Johnson, J. & al, e., 1986. The genetic aspects of neurofibromatosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 486, pp. 45-56.
- Carney, J., 1983. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five-year review. *Medicine (Baltimore)*, 62(3), pp. 159-169.
- Carney, J., 1999. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc*, 74(6), pp. 543-552.
- Carney, J. et al., 1985. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*, 64(4), pp. 270-283.
- Carney, J., Sheps, S., Go, V. & Gordon, H., 1977. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med*, 296(26), pp. 1517-1518.
- Carney, J. & Stratakis, C., 2002. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet*, 108(2), pp. 132-139.
- Carr, N., Hulme, A., Sheron, N. & al., e., 1989. Intestinal ischaemia associated with pheochromocytoma. *Postgrad Med J*, 65(766), pp. 594-596.
- Cascon, A. et al., 2015. Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. *J Natl Cancer Inst*, 107(5), pp. 1-5.
- Cascon, A., Ruiz-Llorente, S., Rodriguez-Perales, S. & al., e., 2005. A novel candidate region linked to development of both pheochromocytoma and head/neck paraganglioma. *Genes Chromosomes Cancer*, Volume 42, pp. 260-268.
- Castinetti, F., Kroiss, A., Kumar, R. & al., e., 2015. Imaging and imaging-based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*, 22(4), pp. T135-T145.
- Castinetti, F., Qi, X., Walz, M. & al., e., 2014. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol*, 15(6), pp. 648-655.
- Castro, P., Greig, D., Perez, O. & al., e., 2003. Relation between oxidative stress, catecholamines, and impaired chronotropic response to exercise in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, Volume 92, pp. 215-218.
- Castro-Vega, L. et al., 2014. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet*, Volume 23, pp. 2440-2446.
- Comino-Mendez, I., de Cubas, A., Bernal, C. & al., e., 2013. Tumoral EPAS1 (HIF2A) mutations explain sporadic pheochromocytoma and paraganglioma in the absence of erythrocytosis. *Hum Mol Genet*, 22(11), pp. 2169-2176.
- Crona, J. et al., 2013. Somatic mutations in H-RAS in sporadic pheochromocytoma and paraganglioma identified by exome sequencing. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 98, pp. E1266-1271.

- Crowe, A., Jones, N. & Carr, P., 1997. Five ways to be fooled by pheochromocytoma-renal and urological complications. *Nephrol Dial Transplant*, 12(2), pp. 337-340.
- Cryer, P., 1980. Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med*, 303(8), pp. 436-444.
- Dahia, P., 2014. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*, Volume 14, pp. 108-119.
- Dannenberg, H., Speel, E., Zhao, J. & al., e., 2000. Losses of chromosomes 1p and 3q are early genetic events in the development of sporadic pheochromocytomas. *Am J Pathol*, Volume 157, pp. 353-359.
- De Jong, W., Eisenhofer, G., Post, W. & al., e., 2009. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(8), pp. 2841-2849.
- de Senanayake, P., Denker, J., Bravo, E. & al., e., 1995. Production, characterisation, and expression of neuropeptide Y by human pheochromocytoma. *J Clin Invest*, 96(5), pp. 2503-2509.
- de Senanayake, P., Denker, J., Bravo, E. & al., e., 1995. Production, characterization, and expression of neuropeptide Y by human pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Investigation*, 96(5), pp. 2503-2509.
- DeLellis, R., 2004. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. *Lyon: IARC Press*.
- DeLellis, R., 2004. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon, s.n.
- DeLellis, R. & al, e., 2004. World Health Organization classification of tumours. Pathophysiology and genetics of tumours of endocrine organs. *IARC Press*.
- Dinsdale, H., 1982. Hypertensive encephalopathy. *Stroke*, 13(5), pp. 717-719.
- Dugas, G., Fuller, J., Singh, S. & al., e., 2004. Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review of anesthetic management. *Can J Anesth*, 51(2), pp. 134-138.
- Řuračková, K., 2010. Some current insights into oxidative stress.. *Physiol Res*, Volume 59, pp. 459-469.
- Dwight, T., Benn, D., Clarkson, A. & al, e., 2013. Loss of SDHA expression identifies SDHA mutations in succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*, 37(2), pp. 226-233.
- Dwight, T., Mann, K., Benn, D. & al, e., 2013. Familial SDHA mutation associated with pituitary adenoma and pheochromocytoma/ paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(6), pp. E1103-E1108.
- Eisenhofer, G., Bornstein, S., Brouwers, F. & al., e., 2004. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer*, Volume 11, pp. 423-436.
- Eisenhofer, G., Goldstein, D., Sullivan, P. & al., e., 2005. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 90, pp. 2068-2075.



- Eisenhofer, G., Goldstein, D., Walther, M. & al., e., 2003. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 88, pp. 2656-2666.
- Eisenhofer, G. et al., 2004b. Distinct gene expression profiles in norepinephrine- and epinephrine-producing hereditary and sporadic pheochromocytomas: activation of hypoxia-driven angiogenic pathways in von Hippel-Lindau syndrome. *Endocr Relat Cancer*, Volume 11, pp. 897-911.
- Eisenhofer, G., Huysmans, F., Pacak, K. & al., e., 2005. Plasma metanephrines in renal failure. *Kidney Int*, Volume 67, pp. 668-677.
- Eisenhofer, G., Keiser, H., Friberg, P. & al., e., 1998. Plasma metneprhines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 83, pp. 2175-2185.
- Eisenhofer, G., Lenders, J., Goldstein, D. & al., e., 2005. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clen Chem*, Volume 51, pp. 735-744.
- Eisenhofer, G., Lenders, J., Linehan, W. & al., e., 1999. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med*, Volume 340, pp. 1872-1879.
- Eisenhofer, G., Lenders, J., Siegert, G. & al., e., 2012. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer*, Volume 48, pp. 1739-1749.
- Eisenhofer, G., Lenders, J., Timmers, H. & al, e., 2011. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clinical Chemistry*, 57(3), pp. 411-420.
- Eisenhofer, G., Pacak, K. & al, e., n.d. unpublished observations.
- Eisenhofer, G. et al., 2011. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in phaeochromocytoma. *Endocrine-Related Cancer*, Volume 18, pp. 97-111.
- Eisenhofer, G. & Peitzsch, M., 2014. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem*, 60(12), pp. 1486-1499.
- Eisenhofer, G., Timmers, H., Lenders, J. & al., e., 2011. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 96, pp. 375-384.
- Eisenhofer, G., Vocke, C., Elkahloun, A. & al, ., 2012. Genetic screening for von Hippel-Lindau gene mutations in nonsyndromic pheochromocytoma: Low prevalence and false-positives or misdiagnosis indicate a need for caution. *Horm. Metab. Res.*, 44(5), pp. 343-348.
- Eisenhofer, G., Walther, M., Huynh, T. & al., e., 2001. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 86, pp. 1999-2008.
- Elder, E. e. a., 2005. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor.. *J Surg Oncol*, Svazek 89, pp. 193-201.

- Elder, E., Elder, G., Larsson, C. & al., e., 2005. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. *J Surg Oncol.*, Volume 89, pp. 193-201.
- Elenkov, I., Wilder, R., Chrousos, G. & al., e., 2000. The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacological Reviews*, 52(4), p. 595–638.
- Engleman, K., Zelis, R., Waldmann, T. & al., e., 1968. Mechanism of orthostatic hypotension in pheochromocytoma. *Circulation*, 38(6), pp. 71-72.
- Erickson, D., Kudva, Y., Ebersold, M. & al., e., 2001. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(11), pp. 5210-5216.
- Erlic, Z. & Neumann, H., 2009. Familial pheochromocytoma. *Hormones*, Volume 8, pp. 29-38.
- Faggiano, A., Ramundo, V., Circelli, L. & Colao, A., 2013. Hereditary neuroendocrine tumor syndromes. Chapter 1. p. 12.
- Favier, J., Amar, L. & Gimenez-Roqueplo, A., 2015. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Endocrinology*, Volume 11, pp. 101-111.
- Favier, J., Buffet, A. & Gimenez-Roqueplo, A., 2012. HIF2A mutations in paraganglioma with polycythemia. *N Engl J Med*, Volume 367, pp. 2161-2162.
- Favier, J. & Gimenez-Roqueplo, A., 2010. Pheochromocytomas: The (pseudo)-hypoxia hypothesis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 24, pp. 957-968.
- Ferner, R., Huson, S., Thomas, N. & al, e., 2007. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis. *Journal of Medical Genetics*, 44(2), pp. 81-88.
- Fink, I., REInig, J., Dwyer, A. & al., e., 1985. MR imaging of pheochromocytomas. *J Comput Assist Tomogr*, Volume 9, pp. 454-458.
- Fishbein, L. & Nathanson, K., 2012. Pheochromocytoma and paraganglioma understanding the complexities of the genetics background. *Cancer Genet.*, 205(1-2), pp. 1-11.
- Fitzpatrick, D. et al., 2004. *Neuroscience*. 3rd ed. USA: Sinauer Associates, Inc..
- Fontana, J. et al., 2014. *Funkce buněk a lidského těla. Multimediální skripta se cvičebníci*. 1st ed. Praha: 3. LF UK.
- Fujiwara, M., Imachi, H., Murao, K. & al., e., 2009. Improvement in renal dysfunction and symptoms after laparoscopic adrenalectomy in a patient with pheochromocytoma complicated by renal dysfunction. *Endocrine*, 35(1), pp. 57-62.
- Gaal, J. et al., 2010. Isocitrate dehydrogenase mutations are rare in pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 95, pp. 1274-1278.
- Galan, S. & Kann, P., 2013. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol*, Volume 78, pp. 165-175.
- Galetta, F., Franzoni, F., Bernini, G. & al., e., 2010. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini-review. *Biomed Pharmacother*, 64(7), pp. 505-509.

- George, J. & Tan, J., 2010. Pheochromocytoma in pregnancy: a case report and review of literature. *Obstet Med*, 3(2), pp. 83-85.
- Gimenez-Roqueplo, A., Caumont-Prim, A., Houzard, C. & al., e., 2012. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from PGL.EVA investigatirs. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 98, pp. E162-E173.
- Gimenez-Roqueplo, A., Dahia, P., Robledo, M. & al, e., 2012. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res*, Volume 44, pp. 328-333.
- Gimenez-Roqueplo, A., Favier, J., Rustin, P. & al, e., 2002. Functional consequences of a SDHB gene mutation in an apparently sporadic pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(10), pp. 4771-4774.
- Gimenez-Roqueplo, A., Favier, J., Rustin, P. & al, e., 2003. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant phaeochromocytomas. *Cancer Res*, Volume 63, pp. 5615-5621.
- Gottlieb, E. & Tomlinson, I., 2005. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update. *Nature Reviews Cancer*, 92(7), pp. 857-866.
- Graham, J., 1951. Pheochromocytoma and hypertension; an analysis of 207 cases. *Int Abstr Surg*, Volume 92, pp. 105-121.
- Grandori, C., Cowley, S., James, L. & Eisenman, R., 2000. The Myc/Max/Mad network and the transcriptional control of cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.*, Volume 16, pp. 653-699.
- Guerin, M., Guillemot, J., Thouennon, E. & al., e., 2010. Granins and their derived peptides in normal and tumoral chromaffin tissue: implications for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma. *Regul Pept*, 165(1), pp. 21-29.
- Gutmann, D., Aylsworth, A., Carey, J. & al, e., 1997. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*, Volume 278, pp. 51-57.
- Hao, H. et al., 2009. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science*, Volume 325, pp. 1139-1142.
- Harbour, J. et al., 2010. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*, Volume 330, pp. 1410-1413.
- Heidenreich, B., Rachakonda, P., Hemminki, K. & Kumar, R., 2014. TERT promoter mutations in cancer development. *Curr Opin Genet Dev*, Volume 24, pp. 30-37.
- Hensen, E. & Bayley, J., 2011. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Fam Cancer*, 10(2), pp. 355-363.
- Hes, F., Hoppener, J., Lips, C. & al, e., 2003. Clinical review 155: Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 88, pp. 969-974.
- Hill, F., Jander, H., Murad, T. & al., e., 1983. The coexistence of renal artery stenosis and pheochromocytoma. *Ann Surg*, 197(4), pp. 484-490.

- Holaj, R., Zelinka, T., Wichterle, D. & al., e., 2009. Increased carotid intima-media thickness in patients with pheochromocytoma in comparison to essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*, Volume 23, pp. 350-358.
- Hrascan, R. et al., 2008. Analysis of selected genes in neuroendocrine tumours: insulinomas and pheochromocytomas. *J Neuroendocrinol*, Volume 20, pp. 1015-1022.
- Chatterjee, S., Chattopadhyay, S., Hope-Ross, M. & al., e., 2002. Hypertension and the eye: changing perspectives. *J Hum Hypertens*, 16(10), pp. 667-675.
- Chen, E., Kishida, T., Yao, M. & al, e., 1995. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: Correlations with phenotype. *Human Mutation*, 5(1), pp. 66-75.
- Iglesias, C. et al., 2005. Isolated multiple congenital epithelioid blue naevus. *British Journal of Dermatology*, Volume 152, pp. 391-393.
- Ionescu, C., Sakharova, O., Harwood, M. & al., e., 2008. Cyclic rapid fluctuation of hypertension and hypotension in pheochromocytoma. *J Clin Hypertens*, 10(12), pp. 936-940.
- Italiano, A., Chen, C., Sung, Y. & al, e., 2012. SDHA loss of function mutations in a subset of young adult wild-type gastrointestinal stromal tumors. *BMC Cancer*, 12(article 408).
- Ito, Y., Fuimoto, Y. & Obara, T., 1992. The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World J Surg*, 16(4), pp. 759-763.
- Janeway, K., Kim, S., Lodish, M. & al, e., 2011. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(1), pp. 314-318.
- Januszewicz, W. & Wocial, B., 1985. Clinical and biochemical aspects of pheochromocytoma. *Cardiology*, 72(Suppl 1), pp. 131-136.
- Jensen, D. et al., 1998. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression. *Oncogene*, Volume 16, pp. 1097-1112.
- Jiang, S. & Dahia, P., 2011. Minireview: the busy road to pheochromocytomas and paragangliomas has a new member, TMEM127. *Endocrinology*, 152(6), pp. 2133-2140.
- Jimenez, C., Cote, G., Arnold, A. & Gagel, R., 2006. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes?. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 91, pp. 2851-2858.
- John, H., Ziegler, W., Hauri, D. & al, e., 1999. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted?. *Urology*, Volume 53, pp. 679-683.
- Jochmanova, I., Chunzhang, Y., Zhengping, Z. & Pacak, K., 2013. Hypoxia-inducible factor signaling in pheochromocytoma: turning the rudder in the right direction. *J Natl cancer Inst*, 105(17), pp. 1270-1283.
- Jochmanova, I., Zelinka, T., Widimsky Jr., J. & Pacak, K., 2014. HIF signaling pathway in pheochromocytoma and other neuroendocrine tumors. *Physiol Res*, 63(2), pp. S251-S262.

- Kaelin Jr., W. & Ratcliffe, P., 2008. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell*, Volume 30, pp. 393-402.
- Kamalakkannan, G., Petrilli, C., George, I. & al., e., 2008. Clenbuterol increases lean muscle mass but not endurance in patients with chronic heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 27(4), pp. 457-461.
- Kang, M. et al., 2009. Mutational analysis of IDH1 codon 132 in glioblastomas and other common cancers. *Int J Cancer*, Volume 125, pp. 353-355.
- Kantorovich, V. & Pacak, K., 2010. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Prog Brain Res*, Volume 182, pp. 343-373.
- Kaplan, N. & Victor, R., 2009. *Kaplan's clinical hypertension*. 10 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins.
- Karagiannis, A. & al, e., 2007. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer*, Volume 14, p. 935–956.
- Karasek, D., Fryszak, Z. & Pacak, K., 2010. Genetic testing for pheochromocytoma. *Curr Hypertens Rep*, 12(6), pp. 456-464.
- Keith, B., Johnson, R. & Simon, M., 2012. HIF1 alpha and HIF2 alpha: sibling rivalry in hypoxic tumor growth and progression. *Nat Rev Cancer*, Volume 12, pp. 9-22.
- Kim, W. & Kaelin, W., 2004. Role of VHL gene mutation in human cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(24), pp. 4991-5004.
- King, K., Prodanov, T., Kantorovich, V. & al, e., 2011. Metastatic pheochromocytoma/ paraganglioma related to primary tumor development in childhood or adolescence: significant link to SDHB mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 29(31), pp. 4137-4142.
- King, R., Stansfield, W. & Mulligan, P., 2006. *A dictionary of genetics*. 7th ed. s.l.:Oxford University Press.
- Kirmani, S. & Young, W., 2007. *Hereditary paraganglioma - pheochromocytoma syndromes*. [Online]  
Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/?report=classic](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/?report=classic)  
[Accessed 21 May 2008].
- Klabunde, R., 2012. *Cardiovascular Physiology: Adrenergic and Cholinergic Receptors in Blood Vessels*. 2nd ed. s.l.:Lippincott Williams & Wilkins.
- Kline, W., Panaro, F., Yang, H. & Bodine, S., 2007. Rapamycin inhibits the growth and muscle-sparing effects of clenbuterol. *Journal of Applied Physiology*, 102(2), pp. 740-747.
- Kloos, R., Eng, C., Evans, D. & al, e., 2009. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 19(6), pp. 565-612.
- Kobal, S., Paran, E., Jamali, A. & al., e., 2008. Pheochromocytoma: cyclic attacks of hypertension alternating with hypotension. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 5(1), pp. 53-57.
- Koch, C., Vortmeyer, A., Huang, S. & al, e., 2001. Genetic aspects of pheochromocytoma. *Endocr Regul*, Volume 35, pp. 43-52.

- Korevaar, T. & Grossman, A., 2011. Pheochromocytomas and paragangliomas assessment of malignant potential. *Endocrine*, Volume 40, pp. 354-365.
- Korpershoek, E. et al., 2011. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(9), pp. E1472-1476.
- Korpershoek, E. et al., 2007. Candidate gene mutation analysis in bilateral adrenal pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*, Volume 14, pp. 453-462.
- Kunst, H. et al., 2011. SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma. *Clin Cancer Res*, 17(2), pp. 247-254.
- Kwong, Y., Yu, Y., Lam, K. & al., e., 1987. CT appearance in hypertensive encephalopathy. *Neuroradiology*, 29(2), p. 215.
- La Batide-Alanore, A., Chatellier, G. & Plouin, P., 2003. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens*, Volume 21, pp. 1703-1707.
- Ladroue, C. et al., 2008. PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N Engl J Med*, Volume 359, pp. 2685-2692.
- Lamovec, J., Frkovic-Grazio, S. & Bracko, M., 1998. Nonsporadic cases and unusual morphological features in pheochromocytoma and paraganglioma. *Arch Pathol Lab Med*, 122(1), pp. 63-68.
- Large, V., Hellström, L., Reynisdottir, S. & al., e., 1997. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *The Journal of Clinical Investigation*, 100(12), pp. 3005-3013.
- Lebuffe, G., Dosseh, E., Tek, G. & al., e., 2005. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia*, Volume 60, pp. 439-444.
- Lee, S. et al., 2005. Neuronal apoptosis linked to EglN3 prolyl hydroxylase and familial pheochromocytoma genes: developmental culling and cancer. *Cancer Cell*, Volume 8, pp. 155-167.
- Lefebvre, M. & Foulkes, W., 2014. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update. *Curr Oncol*, 21(1), pp. e8-e17.
- Lefkowitz, R., 1979. Direct binding studies of adrenergic receptors: biochemical, physiologic, and clinical implications. *Ann Intern Med*, Volume 91, pp. 450-458.
- Lehnert, H., 2004. Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management. *Basel (Switzerland): Karger*, Volume 31.
- Le, L. & Parada, L., 2007. Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPS. *Oncogene*, 26(32), pp. 4609-4616.
- Lenders, J., Duh, Q., Eisenhofer, G. & al., e., 2014. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(6), pp. 1915-1942.

- Lenders, J., Eisenhofer, G., Mannelli, M. & Pacak, K., 2005. Pheochromocytoma. *Lancet*, Volume 366, pp. 665-675.
- Lenders, J., Pacak, K., Walther, M. & al., e., 2002. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Which is the best?. *JAMA*, Volume 287, pp. 1427-1434.
- Lenders, J., Willemsen, J., Eisenhofer, G. & al., e., 2007. Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines?. *Clin Chem*, 53(2), pp. 352-354.
- Letizia, C., De Toma, G., Caliumi, C. & al, e., 2001. Plasma adrenomedullin concentrations in patients with adrenal pheochromocytoma. *Horm Metab Res.*, 33(05), pp. 290-294.
- Letouze, E. et al., 2013. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell*, Volume 23, pp. 739-752.
- Lin, P., Hsu, J., Chung, C. & al., e., 2007. Pheochromocytoma underlying hypertension, stroke, and dilated cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J*, 34(2), pp. 244-246.
- Lips, C. et al., 2006. Familial paragangliomas. *Hered Cancer Clin Pract*, Volume 4, pp. 169-176.
- Liszewski, K., 2015. Dissecting the structure of membrane proteins. *Genetic engineering and biotechnology news*, 35(17), pp. 16-17.
- Liu, T. et al., 2014. The activating TERT promoter mutation C228T is recurrent in subsets of adrenal tumors. *Endocr Relat Cancer*, Volume 21, pp. 427-434.
- Londe, S., 1978. Causes of hypertension in the young. *Pediatr Clin north Am*, 25(1), pp. 55-65.
- Lonser, R., Glenn, G., Walther, M. & al, e., 2003. Von Hippel-Lindau disease. *The Lancet*, 361(9374), pp. 2059-2067.
- Lorenzo, F., Yang, C., Ng Tang Fui, M. & al., e., 2013. A novel EPAS1/HIF2A germline mutation in a congenital polycythemia with paraganglioma. *J Mol Med (Berl)*, 91(4), pp. 507-512.
- Loriot, C., Burnichon, N., Gadessaud, N. & al., e., 2012. Epithelial to mesenchymal transition is activated in metastatic pheochromocytomas and paragangliomas caused by SDHB gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 97, p. E954-962.
- Lynn, M., Shapiro, B., Sisson, J. & al., e., 1985. Pheochromocytoma and the normal adrenal medulla: Improved visualisation with 123I-MIBG scintigraphy. *Radiology*, Volume 156, pp. 789-792.
- Magyar, M., Szikszai, Z., Balla, J. & al., e., 2003. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke*, Volume 34, pp. 58-63.
- Maher, E. a. E. C., 2002. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum mol Genet*, Volume 11, pp. 2347-2354.
- Maher, E., Iselius, L., Yates, J. & al, e., 1991. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *Journal od Medical Genetics*, 28(7), pp. 443-447.
- Machens, A. et al., 2005. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(7), pp. 3999-4003.

- Majic, T. & Aiyagari, V., 2008. Cerebrovascular manifestations of pheochromocytoma and the implications of a missed diagnosis. *Neurocrit Care*, 9(3), pp. 378-381.
- Makita, S., Nakamura, M. & Hiramori, K., 2005. The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. *Stroke*, Volume 36, pp. 2138-2142.
- Manger, W., 2006. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Ann NY Acad Sci*, Volume 1073, pp. 1-20.
- Manger, W., 2009. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm Metab Res*, 41(09), pp. 658-663.
- Manger, W. & Eisenhofer, G., 2004. Pheochromocytoma: Diagnosis and management update. *Current Hypertension Reports*, 6(6), pp. 477-484.
- Manger, W. & Gifford, R., 1996. *Clinical and experimental pheochromocytoma*. second ed. Cambridge: Blackwell Science.
- Mannelli, M., Castellano, M., Schiavi, F. & al, e., 2009. Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *Clin Endocrinol Metab*, Volume 94, pp. 1541-1547.
- Mantero, F. & Albiger, N., 2004. A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, Volume 48, pp. 583-591.
- Marek, J., 2004. *Endokrinní hypertenze*. Praha: Galén.
- Martins, R. & Bugalho, M., 2014. Paragangliomas/ Pheochromocytomas: Clinically oriented testing. *International Journal of Endocrinology*, pp. 1-14.
- Maurea, S., Cuocolo, A., Reynolds, J. & al., e., 1993. Role of magnetic resonance in the study of benign and malignant pheochromocytomas. Quantitative analysis of the intensity of the resonance signal. *Radiol Med (Torino)*, Volume 85, pp. 803-808.
- Maurea, S., Cuocolo, A., Reynolds, J. & al., e., 1996. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. *Q J Nucl Med*, Volume 40, pp. 365-371.
- Maxwell, P., Wiesener, M., Chang, G. & al, e., 1999. The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*, Volume 399, pp. 271-285.
- Maynadr, M. & Ohh, M., 2007. The role of hypoxia-inducible actors in cancer. *Cell Mol Life Sci*, Volume 64, pp. 2170-2180.
- McWhinney, S., Pasini, B. & Stratakis, C., 2007. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. *N Engl J Med*, 357(10), pp. 1054-1056.
- Missale, C., Fiorentini, C., Collo, G. & al., e., 2010. The neurobiology of dopamine receptors : evolution from the dual concept to heterodimer complexes. *J Recept Signal Transduct Res*, Volume 30, pp. 347-354.
- Modigliani, E., Vasen, H., Raue, K. & al, e., 1995. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. *Journal of Internal Medicine*, 238(4), pp. 363-367.



- Moran, M., Rosenberg, D. & Zornow, D., 2006. Pheochromocytoma multisystem crisis: a surgical emergency. *Urology*, 67(4), pp. 846.e819-820.
- Moro, C., Tajouri, L. & Chess-Williams, R., 2013. Adrenoceptor function and expression in bladder urothelium and lamina propria. *Urology*, 81(1), p. 211.e1–7.
- Mulligan, L., 2014. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*, Volume 14, pp. 173-186.
- Munirajan, A. et al., 2008. KIF1B beta functions as a haploinsufficient tumor suppressor gene mapped to chromosome 1p36.2 by inducing apoptotic cell death. *J Biol Chem*, Volume 283, pp. 24426-24434.
- Musil, Z., Puchmajerova, A., Krepelova, A. & al, e., 2010. Paraganglioma in a 13-year-old girl: a novel SDHB gene mutation in the family?. *Cancer Genet Cytogenet*, 197(2), pp. 189-192.
- Musil, Z. et al., 2012. Hereditární feochromocytom a paragangliom. *Klin Onkol*, Volume 25 (Suppl), pp. S21-S26.
- Neumann, H. et al., 2002. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*, Volume 346, pp. 1459-1466.
- Neumann, H., Pawlu, C., Peczkowska, M. & al, e., 2004. Distinct clinical features of paraganglioma syndrome associated with SDHB and SDHD and gene mutations. *Journal of the American Medical Association*, 292(8), pp. 943-951.
- Neumann, H., Sullivan, M., Winter, A. & al, e., 2011. Germline mutations of the TMEM127 gene in patients with paraganglioma of head and neck and extraadrenal abdominal sites. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(8), pp. E1279-E1282.
- Newell, K., Prinz, R., Pickleman, J. & al., e., 1988. Pheochromocytoma multisystem crisis a surgical emergency. *Arch Surg*, 123(8), pp. 956-959.
- Nielsen, F., Mikkelsen, B., Nielsen, J. & al., e., 1997. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem*, Volume 43, pp. 1209-1214.
- Nijhoff, M., Dekkers, O., Vleming, L. & al, e., 2009. ACTH-producing pheochromocytoma: Clinical considerations and concise review of the literature. *European Journal of Internal Medicine*, 20(7), pp. 682-685.
- Nilsson, H. et al., 2005. HIF 2-alpha expression in human fetal paraganglia and neuroblastoma: relation on sympathetic differentiation, glucose deficiency, and hypoxia. *Exp Cell Res*, Volume 303, pp. 447-456.
- O'Callaghan, C. & Williams, B., 2002. The regulation of human vascular smooth muscle extracellular matrix protein production by alpha- and beta- adrenoceptor stimulation. *J Hypertens*, 20(2), pp. 287-294.
- O'Rourke, M., Staessen, J., Vlachopoulos, C. & al., e., 2002. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*, 15(5), pp. 426-444.
- O'Riordain, D., Young, W., Grant, C. & al., e., 1996. Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. *World J Surg*, Volume 20, p. 916–922.

- Oishi, S., Sasaki, M., Sato, T. & al, e., 1994. Elevated immunoreactive endothelin levels in patients with pheochromocytoma. *American Journal of Hypertension*, 7(8), pp. 717-722.
- Oliva, R., Angelos, P., Kaplan, E. & al., e., 2010. Pheochromocytoma in pregnancy: a case series and review. *Hypertension*, 55(3), pp. 600-606.
- Olson, S., Deal, L. & Piesman, M., 2004. Epinephrine-secreting pheochromocytoma presenting with cardiogenic shock and profound hypocalcemia. *Ann Intern Med*, 140(10), pp. 849-851.
- Opocher, G. & Schiavi, F., 2010. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 24(6), pp. 943-956.
- Opocher, G. & Schiavi, F., 2011. Functional consequences of succinate dehydrogenase mutations. *Endocr Pract*, 17(3), pp. 64-71.
- Oudijk, L. et al., 2014. H-RAS mutations are restricted to sporadic pheochromocytomas lacking specific clinical or pathological features: data from a multiinstitutional series. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 99, pp. E1376-1380.
- Pacak, K., 2007. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 92, pp. 4069-4079.
- Pacak, K., 2008. *Pheochromocytoma*. Prague: Galen.
- Pacak, K., Eisenhofer, G., Ahlman, H. & al., e., 2007. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, Volume 3, p. 92-102.
- Pacak, K., Eisenhofer, G. & Ilias, I., 2009. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN 2 syndrome. *Hormones*, Volume 8, pp. 111-116.
- Pacak, K., Jochmanova, I., Prodanov, T. & al., e., 2013. New syndrome of paraganglioma and somatostatinoma associated with polycythemia. *J Clin. Oncol.*, 31(13), pp. 1690-1698.
- Pacak, K., Keiser, H. & Eisenhofer, G., 2005. Pheochromocytoma. In: *Textbook of endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp. 2501-2534.
- Pantaleo, M., Astolfi, A., Indio, V. & al, e., 2011. SDHA loss-of-function mutations in KIT-PDGFR $\alpha$  wild-type gastrointestinal stromal tumors identified by massively parallel sequencing. *J Natl Cancer Inst*, 103(12), pp. 983-987.
- Parsons, D. et al., 2008. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, Volume 321, pp. 1807-1812.
- Pasini, B., McWhinney, S., Bei, T. & al, e., 2008. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet*, 16(1), pp. 79-88.
- Passini, B. et al., 2008. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet*, 16(1), pp. 79-88.
- Peaston, R., Graham, K., Chambers, E. & al., e., 2010. Performance of plasma free metanephrines measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Chim Acta*, Volume 411, pp. 546-552.

- Percy, M. et al., 2006. A family with erythrocytosis establishes a role for prolyl hydroxylase domain protein 2 in oxygen homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, Volume 103, pp. 654-659.
- Perez-Atayde, A., Shamberger, R. & Kozakewich, H., 1993. Neuroectodermal differentiation of the gastrointestinal tumors in the Carney triad. An ultrastructural and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*, 17(7), pp. 706-714.
- Petkou, D., Petropoulos, I., Kordelou, A. & al., e., 2008. Severe bilateral hypertensive retinopathy and optic neuropathy in a patient with pheochromocytoma. *Klin Monbl Augenheilkd*, 227(5), pp. 500-503.
- Petrak, O., Strauch, B., Zelinka, T. & al., e., 2010. Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. *Hypertens Res*, 33(5), pp. 454-459.
- Pigny, P. et al., 2008. Paraganglioma after maternal transmission of a succinate dehydrogenase gene mutation. *J Clin Endocr Metab*, 93(5), pp. 1609-1615.
- Plouin, P., Amar, L., Dekkers, O. & al., e., 2016. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*, 174(5), pp. G1-G10.
- Plouin, P., Fitzgerald, P., Rich, Z. & al., e., 2012. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics. *Horm Metab Res*, Volume 44, pp. 390-399.
- Pollard, P., Briere, J., Alam, N. & al, e., 2005. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1a in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Human Molecular Genetics*, 14(15), pp. 2231-2239.
- Pollard, P., El-Bahrawy, M., Poulosom, R. & al, e., 2006. Expression of HIF1a, HIF2a (EPAS1), and their target genes in paraganglioma and pheochromocytoma with VHL and SDH mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(11), pp. 4593-4598.
- Program, M. L. & Medicine, U. D. S. o., n.d. *Circulation & Lung Physiology*. s.l.:s.n.
- Proye, C., Fossati, P., Fontaine, P. & al, e., 1986. Dopamine-secreting pheochromocytoma: an unrecognized entity? Classification of pheochromocytomas according to their type of secretion. *Surgery*, 100(6), pp. 1154-1162.
- Qin, Y., Deng, Y., Ricketts, C. & al, e., 2014. The tumor susceptibility gene TMEM127 is mutated in renal cell carcinoma and modulates endolysosomal function. *Hum Mol Genet*, Volume 23, pp. 2428-2439.
- Qin, Y., Yao, L., King, E. & al, e., 2010. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet*, Volume 42, pp. 229-233.
- Radtke, W., Kazmier, F., Rutherford, B. & al., e., 1975. Cardiovascular complications of pheochromocytoma crisis. *Am J Cardiol*, 35(5), pp. 701-705.
- Raue, F., 2007. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res*, 68(5), pp. 101-104.
- Ricketts, C., Forman, J., Rattenberry, E. & al, e., 2010. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Human Mutation*, 31(1), pp. 41-51.

- Ricketts, C., Woodward, E., Killick, P. & al, e., 2008. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(17), pp. 1260-1262.
- Ross, J., 2000. Pheochromocytoma: special considerations in children. *Urol Clin North Am*, 27(3), pp. 393-402.
- Salehi, A., Legome, E., K, E. & al., e., 1996. Pheochromocytoma and bowel ischemia. *J Emerg Med*, 15(1), pp. 35-38.
- Sandgren, J. et al., 2010. Recurrent genomic alterations in benign and malignant pheochromocytomas and paragangliomas revealed by whole-genome array comparative genomic hybridization analysis. *Endocr Relat Cancer*, Volume 17, pp. 561-579.
- Sano, T., Saito, H., Inaba, H. & al, e., 1983. Immunoreactive somatostatin and vasoactive intestinal polypeptide in adrenal pheochromocytoma and immunochemical and ultrastructural study. *Cancer*, 52(2), pp. 282-289.
- Shankavaram, U., Fliedner, S., Elkahoun, A. & al., e., 2013. Genotype and tumor locus determine expression profile of pseudohypoxic pheochromocytomas and paragangliomas. *Neoplasia*, 15(4), pp. 435-447.
- Shapiro, B., Gross, M. & Shulkin, B., 2001. Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trends Endocrinol Metab*, Volume 12, pp. 469-475.
- Shemin, D., Cohn, P. & Zipin, S., 1990. Pheochromocytoma presenting as rhabdomyolysis and acute myoglobinuric renal failure. *Arch Intern Med*, 150(11), pp. 2384-2385.
- Schlisio, S., 2009. Neuronal apoptosis by prolyl hydroxylation: implication in nervous system tumours and the Warburg conundrum. *J Cell Mol Med*, Volume 13, pp. 4104-4112.
- Schlisio, S. et al., 2008. The kinesin KIF1B beta acts downstream from EglN3 to induce apoptosis and is a potential 1p36 tumor suppressor. *Genes Dev*, Volume 22, pp. 884-893.
- Schmitz, J., Graham, R., Sagalowsky, A. & Pettinger, W., 1981. Schmitz JM, Graham RM, Renal alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors: biochemical and pharmacological correlations. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 219(2), pp. 400-406.
- Schovanek, J., Martucci, V., Wesley, R. & al., e., 2014. The size of the primary tumor and age at initial diagnosis are independent predictors of the metastatic behavior and survival of patients with SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*, Volume 14, p. 523.
- Schubert, H., 1998. Ocular manifestations of systemic hypertension. *Curr Opin Ophthalmol*, 9(6), pp. 69-72.
- Silbernagl, S. & Despopoulos, A., 2004. *Atlas fyziologie člověka*. s.l.:Grada.
- Silbernagl, S. & Lang, F., 2012. *Atlas patofyziologie*. Praha: Grada.
- Skinner, M. et al., 1996. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Journal of Pediatric Surgery*, 31(1), pp. 177-181.
- Smith, R., Weitz, C. & Araneda, R., 2009. Stimulatory actions of noradrenaline and metabotropic glutamate receptor activation in granule cells of the accessory olfactory bulb. *Journal of Neurophysiology*, 102(2), pp. 1103-1114.

- Snustad, D. & Simmons, M., 2009. *Principles of genetics*. Hoboken(NJ): John Wiley & Sons, Inc..
- Srirangalingam, U., Khoo, B., Walker, L. & al, e., 2009. Contrasting clinical manifestation of SDHB and VHL associated chromaffin tumours. *Endocr Relat Cancer*, Volume 16, pp. 515-525.
- Srirangalingam, U., Walker, B., Khoo, B. & al, e., 2008. Clinical manifestations of familial paraganglioma and pheochromocytoma in succinate dehydrogenase B (SDH-B) mutation carriers. *Clinical Endocrinology*, 69(4), pp. 587-596.
- Strandgaard, S., Olesen, J., Skinhoj, E. & al., e., 1973. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J*, 1(5852), pp. 507-510.
- Stratakis, C. & Carney, J., 2009. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med*, 266(1), pp. 43-52.
- Streeten, D. & Anderson, G., 1996. Mechanism of orthostatic hypotension and tachycardia in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens*, 9(8), pp. 760-769.
- Tack, C. & Lenders, J., 1993. Pheochromocytoma as a cause of blue toes. *Arch Intern Med*, 153(17), p. 2061.
- Taieb, D., Timmers, H., Hindie, E. & al., e., 2012. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Volume 39, pp. 1977-1995.
- Taieb, D., Yang, C., Delenne, B. & al., e., 2013. First report of bilateral pheochromocytoma in the clinical spectrum of HIF2A-related polycythemia-paraganglioma syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(5), pp. E908-E913.
- Testa, J. et al., 2011. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet*, Volume 43, pp. 1022-1025.
- Tian, H. et al., 1998. The hypoxia-responsive transcription factor EPAS1 is essential for catecholamine homeostasis and protection against heart failure during embryonic development. *Genes Dev*, Volume 12, pp. 3320-3324.
- Timmers, H., Gimenez-Roqueplo, A., Mannelli, M. & Pacak, K., 2009. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*, Volume 2, pp. 391-400.
- Timmers, H., Kozupa, A., Eisenhofer, G. & al, e., 2007. Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B- associated pheochromocytomas and paragangliomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(3), pp. 779-786.
- Toledo, R., Qin, Y., Srikantan, S. & al., e., 2013. In vivo and in vitro oncogenic effects of HIF2A mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*, 20(3), pp. 349-359.
- Toledo, S., Lourenco, D. J., Sekiya, T. & al, e., 2015. Penetrance and clinical features of pheochromocytoma in a six-generation family carrying germline TMEM127 mutation. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 100, pp. E308-E318.

Tomlinson, I. et al., 2002. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyoma and papillary renal cell cancer. *Nat Genet*, Volume 30, pp. 406-410.

Turkova, H., Petrak, O., Skrha, J. & al., e., 2013. Pheochromocytoma and markers of oxidative stress. *Physiol Res*, Volume 62, pp. 331-335.

van der Mey, A. et al., 1989. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours; evidence for new genetic theory. *Lancet*, 2(8675), pp. 1291-1294.

van Duinen, N. & al., e., 2010. Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(1), pp. 209-214.

van Nederveen, F., Gaal, J., Favier, J. & al, e., 2009. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*, 10(8), pp. 764-771.

van Nederveen, F. et al., 2009. Array-comparative genomic hybridization in sporadic benign pheochromocytomas. *Endocr Relat Cancer*, Volume 16, pp. 505-513.

Wadt, K. et al., 2012. A cryptic BAP1 splice mutation in a family with uveal and cutaneous melanoma, and paraganglioma. *Pigment Cell Melanoma Res*, Volume 25, pp. 815-818.

Wachtel, H., Cerullo, I., Bartlett, E. & al., e., 2014. Clinicopathologic characteristics of incidentally identified pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol*, 22(1), pp. 132-138.

Waldmann, J. et al., 2009. Mutations and polymorphism in the SDHB, SDHD, VHL and RET genes in sporadic and familial pheochromocytomas. *Endocrine*, Volume 35, pp. 347-355.

Walther, M., Herring, J., Enquist, E. & al, e., 1999. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol*, Volume 162, pp. 1582-1586.

Walther, M., Reiter, H., Keiser, H. & al, e., 1999. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *Journal of Urology*, 162(3), pp. 659-664.

Welander, J., 2011. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Related Cancer*, Volume 18, pp. 253-276.

Welander, J., 2015. Linköping(Sweden): LiU-tryck.

Welander, J. et al., 2014. Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 99, pp. E1352-1360.

Welander, J., Garvin, S., Bohnmark, R. & al, e., 2013. Germline SDHA mutation detected by next-generation sequencing in a young index patient with large paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(8), pp. E1379-E1380.

Welander, J., Larsson, C., Backdahl, M. & al., e., 2012. Integrative genomics reveals frequent somatic NF1 mutations in sporadic pheochromocytomas. *Hum Mol Genet*, 21(26), pp. 5406-5416.

- Welander, J., Soderkvist, P. & Gimm, O., 2011. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*, Volume 18, pp. R253-276.
- Widimsky Jr., J., 2006. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Kidney Blood Press Res*, 29(5), pp. 321-326.
- Widimsky Jr., J., Cifkova, R., Filipovsky, J. & al., e., 2008. *Hypertenze*. 3rd ed. Praha: Triton.
- Wiesner, T. et al., 2011. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet*, Volume 43, pp. 1018-1021.
- Witteles, R., Kaplan, E. & Roizen, M., 2000. Sensitivity of diagnostic and localization tests for pheochromocytoma in clinical practice. *Arch Intern Med*, Volume 340, pp. 2521-2524.
- Wohlk, N., Schweizer, H., Erlic, Z. & al, e., 2010. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 24(3), pp. 371-387.
- Yan, H. et al., 2009. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*, Volume 360, pp. 765-773.
- Yao, L., Barontini, M., Niederle, B. & al, e., 2010. Mutations of the metabolic genes IDH1, IDH2, and SDHAF2 are not major determinants of the pseudohypoxic phenotype of sporadic pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(3), pp. 1469-1472.
- Yao, L., Schiavi, F., Cascon, A. & al, e., 2010. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA*, Volume 304, pp. 2611-2619.
- Yasunari, K., Kohno, M., Minami, M. & al, e., 2000. A dopamine-secreting pheochromocytoma. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, Volume 36, pp. S75-S77.
- Yeh, I. et al., 2008. A germline mutation of the KIF1B beta gene on 1p36 in a family with neural and nonneural tumors. *Hum Genet*, Volume 124, pp. 279-285.
- Zelinka, T., 2016. Feochromocytom a paragangliom. In: *Neuroendokrinní nádory*. Praha(Czech Republic): Maxdorf s.r.o., p. 370.
- Zelinka, T., Eisenhofer, G. & Pacak, K., 2007. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practise. *Stress*, 10(2), pp. 195-203.
- Zelinka, T., Musil, Z., Duskova, J. & al., e., 2011. Metastatic pheochromocytoma: does the size and age matter?. *Eur J Clin Invest*, Svazek 41, pp. 1121-1128.
- Zelinka, T., Petrak, O., Hamplova, B. & al., e., 2015. Biochemical testing after pheochromocytoma removal: How early?. *Horm Metab Res*, Volume 47, pp. 633-636.
- Zelinka, T., Petrak, O., Strauch, B. & al., e., 2007. Elevated inflammation markers in pheochromocytoma compared to other forms of hypertension. *Neuroimmunomodulation*, Volume 14, pp. 57-64.
- Zelinka, T., Petrak, O., Turkova, H. & al., e., 2012. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res*, Volume 44, pp. 379-384.
- Zelinka, T., Strauch, B., Petrak, O. & al., e., 2005. Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. *J Hypertens*, 23(11), pp. 2033-2039.

Zelinka, T. & Widimsky Jr., J., 2010. Příprava pacienta před operací feochromocytomu. *Urologie pro praxi*, 11(2), pp. 86-89.

Zelinka, T. & Widimsky Jr., J., 2016. Jak postupovat při podezření na feochromocytom/ paragangliom?. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*, pp. 6-8.

Zhuang, Z., Yang, C., F, L. & al., e., 2012. Somatic H12A gain-on-function mutations in paraganglioma with polycythemia. *N Engl J Med*, 367(10), pp. 922-930.

Zoller, M., Rembeck, B., Oden, A. & al, e., 1997. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer*, Volume 79, pp. 2125-2131.

Zuber, S., Kantorovich, V. & Pacak, K., 2011. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am*, Volume 40, pp. 295-311.



## **21. Přílohy**

### **21.1 Seznam obrázků a tabulek**

#### **Obrázky:**

**Obr. 1:** Lokalizace feochromocytomu a extraadrenálních paragangliomů (Lips, et al., 2006)

**Obr. 2:** Biosyntéza katecholaminů

**Obr. 3:** Biodegradace katecholaminů: neuronální, extraneuronální a adrenální cesty metabolismu noradrenalinu a adrenalinu (Eisenhofer, et al., 2011)

**Obr. 4:** Schematické působení na jednotlivých druzích adrenergních receptorů (Sven Jähnichen. Partially translated by Mikael Häggström ).

**Obr. 5:** Algoritmus pro biochemickou diagnostiku FEO/PGL (Pacak, 2008).

**Obr.6:** Doporučené funkční vyšetřovací metody pro lokalizaci tumorů u pacientů s prokázaným FEO/PGL: převzato z (Lenders, et al., 2014).

**Obr. 7:** Algoritmus rozhodování pro genetické testování pacientů s prokázaným FEO/PGL: převzato z (Lenders, et al., 2014).

#### **Tabulky:**

**Tabulka 1.** Charakteristika dvou hraničních kategorií paragangliomů dle World Health Organisation (WHO) Classification (DeLellis & al, 2004).

**Tabulka 2:** Adrenergní receptory, jejich agonisté a antagonisté (Fitzpatrick, et al., 2004).

**Tabulka 3:** Odpověď efektorových orgánů na adrenergní stimulaci.

**Tabulka 4:** Klinické příznaky a projevy typické pro pacienty s FEO/PGL (Pacak, et al., 2005).

**Tabulka 5:** Léky, jejichž používání může u pacientů s FEO/PGL vyvolat krizi - převzato z: (Zelinka & Widimsky Jr., 2016)

**Tabulka 6:** Orgánově specifické komplikace při sekundární hypertenzi u FEO/PGL

**Tabulka 7:** Senzitivita a specificita jednotlivých testů pro diagnostiku FEO/PGL (Lenders, et al., 2002).

**Tabulka 8:** Léky a látky a jejich vliv na stanovení katecholaminů nebo metanefrinů používaných v diagnostice FEO/PGL (Pacak, 2008)+ (Zelinka & Widimsky Jr., 2016).

**Tabulka 9:** Stručný přehled genů souvisejících s vývojem FEO/PGL.

**Tabulka 10:** Doporučení pro první screening u známé zárodečné genetické mutace a následné doporučené sledování po prvním negativním screeningu dle (Favier, et al., 2015).

## 21.2 Identifikační záznam

TURKOVÁ, Hana. *Možnosti genetického vyšetření u pacientů s feochromocytomem a paragangliomem [Possibilities of genetic testing in patients with pheochromocytoma and paraganglioma]*. Praha, 2016. 187 s., 2 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. Interní klinika endokrinologie a metabolismu VFN a 1. LF UK. Školitel: Zelinka, Tomáš, konzultant: Pacák, Karel.