

# Koncentracija metanefrina i normetanefrina u najčešćim indikacijama za biokemijsko praćenje

---

**Marušić, Romana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:536354>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Romana Marušić**

**KONCENTRACIJA METANEFRINA I  
NORMETANEFRINA U NAJČEŠĆIM  
INDIKACIJAMA ZA BIOKEMIJSKO  
PRAĆENJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Romana Marušić**

**KONCENTRACIJA METANEFRINA I  
NORMETANEFRINA U NAJČEŠĆIM  
INDIKACIJAMA ZA BIOKEMIJSKO  
PRAĆENJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je ostvaren u Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Tatjana Bačun, dr. med., specijalist internist, endokrinolog  
i dijabetolog

Rad ima 32 lista i 7 tablica.

## Zahvale

*Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. prim. dr. sc. Tatjani Bačun na savjetima, podršci, izdvojenom vremenu, stručnom vodstvu i prenesenom znanju.*

*Također, puno hvala doc. dr. sc. Dubravki Mihaljević i izv. prof. dr. sc. Željku Debeljaku na stručnoj pomoći i suradnji.*

*Najveće hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili podrška i oslonac cijeli život.*

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Patofiziologija .....	1
1.2. Sinteza i metabolizam katekolamina .....	1
1.3. Epidemiologija .....	2
1.4. Etiopatogeneza .....	2
1.5. Karakteristike tumora .....	3
1.6. Klinička slika .....	4
1.7. Indikacije za biokemijsko testiranje .....	4
1.8. Biokemijska dijagnoza .....	5
1.9. Morfološka dijagnostika .....	5
1.10. Liječenje .....	6
1.11. Prognoza .....	7
2. CILJEVI RADA .....	9
3. ISPITANICI I METODE .....	10
3.1. Ustroj studije .....	10
3.2. Ispitanici .....	10
3.3. Metode .....	10
3.4. Statističke metode .....	10
4. REZULTATI .....	11
5. RASPRAVA .....	17
6. ZAKLJUČAK .....	22
7. SAŽETAK .....	23
8. SUMMARY .....	24
9. LITERATURA .....	25
10. ŽIVOTOPIS .....	30

## POPIS KRATICA

3MT – 3 - metoksitiramin, engl. *3 - methoxytyramine*

BIS – bolnički informacijski sustav

COMT – katekol - O - metiltransferaza, engl. *catechol - O - methyltransferase*

CT – kompjutorizirana tomografija, engl. *computed tomography*

DOPA – dihidroksifenilalanin, engl. *dihydroxy phenylalanine*

FDG – fluorodeoksiglukoza, engl. *fluorodeoxyglucose*

HU – Hounsfieldove jedinice, engl. *Hounsfield units*

KBC – Klinički bolnički centar

LIS – laboratorijski informacijski sustav

MEN 2 – multipla endokrina neoplazija tip 2, engl. *multiple endocrine neoplasia type 2*

MIBG – metajodobenzil - gvanidin, engl. *metaiodobenzylguanidine*

MRI – magnetska rezonanca, engl. *magnetic resonance imaging*

NF1 – neurofibromatoza tip 1

PET – pozitronska emisijska tomografija, engl. *Positron Emission Tomography*

PNMT – feniletanolamin N - metiltransferaza, engl. *phenylethanolamine N - methyltransferase*

SDH – sukcinat dehidrogenaza, engl. *succinate dehydrogenase*

SDHB – podjedinica B sukcinat dehidrogenaze, engl. *succinate dehydrogenase complex subunit B*

SDHD – podjedinica D sukcinat dehidrogenaze, engl. *succinate dehydrogenase complex subunit D*

UZV – ultrazvuk

VHL – Von Hippel Lindau

## 1. UVOD

Feokromocitomi su neuroendokrini tumori koji luče katekolamine što dovodi do mnoštva simptoma (1). Najčešći simptomi uključuju glavobolje, palpitacije i znojenje. Zbog raznolike kliničke slike predstavljaju velik izazov u dijagnostici i često ostanu neprepoznati (2). Dijagnoza se potvrđuje određivanjem metanefrina i normetanefrina u plazmi i 24 - satnom urinu (3). Ukoliko se ne prepozna na vrijeme ima visoku smrtnost zbog djelovanja katekolamina na kardiovaskularni sustav, stoga je potrebno dobro poznavati indikacije za biokemijsko testiranje (4).

### 1.1. Patofiziologija

Feokromocitomi su rijetki neuroendokrini tumori koji potječu iz kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde i luče katekolamine, najčešće adrenalin i noradrenalin, a ponekad i dopamin (1). Katekolamini preko svojih receptora ostvaruju brojne kardiovaskularne i metaboličke učinke. Stimuliraju adrenergičke receptore na srcu što dovodi do ubrzanja pulsa, povećane provodljivosti i jače kontraktilnosti, dok u krvnim žilama dovode do vazokonstrikcije i povišenja krvnog tlaka (5). Ovi tumori mogu nastati i iz ekstraadrenalnih kromafinih stanica paravertebralnih ganglija abdomena, zdjelice i prsnog koša, a tada se nazivaju paragangliomi. Oni najčešće ne luče adrenalin jer imaju smanjenu ekspresiju enzima koji pretvara noradrenalin u adrenalin (6).

### 1.2. Sinteza i metabolizam katekolamina

Sinteza katekolamina započinje konverzijom tirozina u 3,4 - dihidroksifenilalanin (DOPA) pomoću enzima tirozin hidroksilaze. DOPA se zatim pomoću DOPA dekarboksilaze dekarboksilira u dopamin koji se iz citosola anterogradnim transportnim sustavom prenosi u vezikule za pohranu katekolamina (7). Prisutnost dopamin -  $\beta$  - hidroksilaze unutar vezikula odgovorna je za pretvorbu dopamina u noradrenalin. U kromafinim stanicama srži nadbubrežne žlijezde noradrenalin se pretvara u adrenalin pomoću feniletanolamin N - metiltransferaze (PNMT). Kako je ovaj enzim prisutan samo u tim stanicama, adrenalin se gotovo isključivo proizvodi unutar srži nadbubrežne žlijezde (8). Katekolamini se iz cirkulacije uklanjaju premještanjem iz sinaptičkih pukotina pomoću transportera specifičnih za pojedine katekolamine ili se metaboliziraju do svojih krajnjih produkata (5). Razgradnjom pomoću katekol - O - metiltransferaze (COMT) iz adrenalina nastaje inaktivni metabolit metanefrin, iz noradrenalina



normetanefrin, a iz dopamina 3 - metoksitiramin (3 - MT). Mjerenje njihove koncentracije u plazmi ili 24 - satnom urinu predstavlja zlatni standard za biokemijsku dijagnozu feokromocitoma (5, 7, 9). Razgradnjom mitohondrijskom monoamino oksidazom (MAO) iz adrenalina i noradrenalina nastaje dihidroksimandelična kiselina koja se potom pomoću COMT-a pretvara u vanilmandeličnu kiselinu. Vanilmandelična kiselina može nastati i iz metanefrina i normetanefrina pomoću MAO (5, 7, 10).

### 1.3. Epidemiologija

Incidencija feokromocitoma iznosi 2 - 9 na milijun stanovnika u općoj populaciji, a najčešće se javlja u dobi od tridesete do pedesete godine života (11). Učestalost je jednaka kod muškaraca i žena (12). Feokromocitomi čine oko 85 %, a paragangliomi 15 % tumora kromafinih stanica (6). Većina ih se javi sporadično, a 35 - 40 % povezano je s obiteljskim sindromima (13). Kod djece kojima se dijagnosticira feokromocitom, u čak 70 % otkrije se nasljedna bolest (11). Ekstraadrenalni tumori češći su kod djece i javе se u 30 % slučajeva. Većina tumora je benigno, a maligni se javе u 10 % feokromocitoma i 30 - 40 % paraganglioma (14). Studije na temelju obdukcija procjenjuju prevalenciju nedijagnosticiranih feokromocitoma oko 0,05 do 1 % (15). Čak 25 % feokromocitoma otkrije se prilikom obrade bolesnika zbog drugih poremećaja (16).

### 1.4. Etiopatogeneza

Feokromocitom se najčešće javlja sporadično, no u 35 % on je dio nasljednog sindroma. Najčešći nasljedni sindromi uključuju multiplu endokrinu neoplaziju tipa 2 (MEN 2), Von Hippel Lindau (VHL) sindrom, neurofibromatozu tip 1 (NF1) te mutacije gena koji kodiraju podjedinice B i D sukcinat dehidrogenaze (SDHD i SDHB) (13, 17).

MEN 2 nasljeđuje se autosomno dominantno, a karakteriziraju ga dobroćudne ili zloćudne promjene koje se javе u dvije ili više endokrinih žlijezdi, kao i promjene u živčanom, mišićnom i vezivnom tkivu (18). Učestalost iznosi 1 : 30 000 ljudi u općoj populaciji (19). MEN 2A karakterizira pojava medularnog karcinoma štitnjače u 95 % slučajeva u kombinaciji s feokromocitomom koji se javi u 50 % bolesnika te hiperplazijom paratiroidne žlijezde s učestalošću od 15 - 30 %. MEN 2B uključuje medularni karcinom štitnjače u 100 % bolesnika s feokromocitom koji se javi u 50 % slučajeva (20). Često su pridruženi poremećaji poput pojave mukoznih neuroma usana i jezika, ganglioneuromatoze gastrointestinalnog trakta i marfanoidnog

habitusa (18, 21). U 90 % slučajeva radi se o MEN 2A sindromu. Feokromocitom se nađe poslije manifestacije medularnog karcinoma štitnjače. Oni su najčešće adrenalni, benigni i hormonski aktivni. U jedne trećine bolesnika su bilateralni, a u polovice bolesnika s jednostranim tumorom se razvije kontralateralni unutar 10 godina. U 40 - 80 % slučajeva javlja se tahikardija, znojenje i glavobolja. Simptomi su češći i izražajniiji nego u drugim nasljednim sindromima. Manje od 5 % ih je maligno. Tumor kod djece s MEN 2B sindromom ima veći potencijal za malignost nego u MEN 2A sindromu i onima koji se javljaju sporadično (22).

Von Hippel Lindau sindrom nasljeđuje se autosomno dominantno. Očituje se različitim dobroćudnim i zloćudnim tumorima, uključujući središnji živčani sustav, hemangioblastome mrežnica, feokromocitom, neuroendokrine tumore gušterače. Javlja se u 1 na 36 000 ljudi u općoj populaciji (23). Šanse za razvijanje feokromocitoma su 25 - 30 % (24). Razlikuje se tip 1 u kojemu je malen rizik od razvijanja feokromocitoma i tip 2 u kojemu se često javlja feokromocitom. Većinom su adrenalni, a u 50 % bilateralni (20).

Neurofibromatoza tip 1 (NF1) je autosomno dominantna bolest u sklopu koje se također javlja feokromocitom s učestalošću od 0,1 - 5,7 % . Najčešće se radi o benignim, unilateralnim tumorima. Maligni se javljaju u 12 % bolesnika. Srednja dob oboljelih iznosi 42 godine. Ovi tumori luče više adrenalina pa su povišene razine metanefrina u plazmi i urinu što pomaže razlikovati ovaj sindrom od VHL sindroma i SDH mutacija (20).

Mutacije gena koji kodiraju podjedinice B i D sukcinat dehidrogenaze (SDHD i SDHB) su predisponirajući čimbenici za paragangliomne sindrome tipa 4 i tipa 1. U oba se sindroma pojavljuju feokromocitomi i paragangliomi glave i vrata. U mutaciji SDHD češće se javljaju multifokalni paragangliomi, a u mutaciji SDHB veća je vjerojatnost da će bolesnici razviti zloćudnu bolest i ekstraparaganglijske neoplazije, uključujući karcinom bubrežnih stanica i štitnjače (25).

### 1.5. Karakteristike tumora

Prosječna veličina tumora je 4,9 cm, a najveći opisani tumor iznosi čak 29 x 1 x 12 cm (26, 27). Feokromocitomi koji se otkriju na temelju genetskog testiranja manji su (29 mm) u odnosu na one koji se otkriju na temelju simptoma (50 mm) te zahtijevaju manju operativnu blokadu (28). Iako su najčešće benigni, na malignitet upućuju rizični čimbenici: veličina tumora veća od 5 - 6 cm,

težina veća od 8 g, visoka koncentracija dopamina koja cirkulira i visoke razine dopamina u tumoru, kao i postoperativna hipertenzija (16, 29). Najčešće metastazira u jetru (50 %), limfne čvorove (80 %), kosti (72 %) i pluća (50 %) (30, 31).

### 1.6. Klinička slika

Simptomi nastaju kao posljedica prekomjernog lučenja katekolamina. Nagla sekrecija javlja se povremeno pa se simptomi očituju u paroksizmima ili napadajima. Napadaji najčešće nastaju prilikom ustajanja iz kreveta, u tijeku fizičkog rada, uzbuđenja te nakon jela. Prvi napadaji nastaju u razmacima od više mjeseci, a kasnije postaju sve češći. Alkohol, lijekovi poput adrenalina te anestetika mogu ga izazvati. U napadaju bolesnik je uzbuđen, nemiran, blijed i oznojen (32). U 80 % slučajeva traju oko 1 sat, ali moguće je da traju i manje od minute ili dulje od tjedan dana (14). Karakteristični trijas simptoma su glavobolja, palpitacije i znojenje, dok je najvažniji znak hipertenzija rezistentna na terapiju (2). Od ostalih simptoma navode se anksioznost, panični napadaji, drhtanje, bol u prsima, epigastriju, mučnina, slabost, umor, gubitak kilograma, dispneja (12). Može se očitovati i kao novonastala hiperglikemija ili pogoršanje šećerne bolesti, a mogu biti i asimptomatski (13). Najčešći znak koji upućuje na feokromocitom jest hipertenzija, osobito ako ne reagira na terapiju, javi se prije dvadesete ili nakon pedesete godine života. Može se očitovati i kao ortostatska hipotenzija, tahikardija, refleksna bradikardija te hipertenzivna retinopatija. Ako se javi kardiomiopatija, paroksizmalne aritmije ili infarkt miokarda gdje se ne može pronaći opstrukcija koronarnih arterija treba sumnjati na feokromocitom (12).

### 1.7. Indikacije za biokemijsko testiranje

Indikacije za biokemijsko testiranje su: 1. znakovi ili simptomi koji mogu biti posljedica viška katekolamina, osobito ako se javljaju paroksizmalno, 2. hipertenzija rezistentna na terapiju, 3. hipertenzija koja se javi prije dvadesete ili poslije pedesete godine života, 4. incidentalom nadbubrežne žlijezde s denzitetom većim od 10 Hounsfieldovih jedinica (HU), 5. prethodno liječenje feokromocitoma ili paraganglioma, 6. nasljedni rizik od feokromocitoma ili paraganglioma (33, 34).

### 1.8. Biokemijska dijagnoza

Ukoliko postoji indikacija za biokemijsko testiranje, određuju se metaboliti metanefrin i normetanefrin u plazmi ili 24 - satnom urinu. Mjerenje frakcioniranih metanefrina u plazmi ima visoku osjetljivost (97 %), ali nema specifičnost (85 %) u odnosu na metanefrine i katekolamine u 24 - satnom urinu (osjetljivost 90 %, specifičnost 98 %). Sukladno tome, određivanje ukupnih katekolamina i metanefrina u urinu daje manje lažno pozitivnih rezultata. Specifičnost frakcioniranih metanefrina u plazmi kod bolesnika starijih od 60 godina pada na 77 %. Stoga se preporuča mjerenje frakcioniranih metanefrina u plazmi kod visoko rizičnih bolesnika zbog svoje visoke osjetljivosti, dok se kod starijih hipertenzivnih bolesnika kada se traži sporadični feokromocitom preporuča mjerenje metanefrina i katekolamina u 24 - satnom urinu jer im može pružiti odgovarajuću osjetljivost s nižom stopom lažno pozitivnih rezultata (3). Uzimanje uzoraka krvi u ležećem položaju rezultirat će 30 % nižim vrijednostima metanefrina u plazmi u odnosu na sjedeći položaj. Zbog toga je potrebno uzimati uzorke krvi nakon odmora na leđima najmanje 20 minuta jer će to umanjiti rizik od lažno pozitivnih rezultata. Istraživanja su pokazala veću osjetljivost metanefrina u plazmi ako su uzorci uzeti nakon ležanja na leđima nego ako su uzeti bez odmora (33). Ako su vrijedosti normetanefrina iznad referentnih vrijednosti, ali manje od 4 puta, može se koristiti test supresije klonidinom. Koristan je za razlikovanje visokih razina noradrenalina u plazmi koji su uzrokovani otpuštanjem iz simpatičkih živaca od onih koji su uzrokovani lučenjem iz feokromocitoma. Test supresije klonidinom koji ne smanjuje povišene razine normetanefrina u plazmi do < 40 % nakon tri sata visoko je specifičan i osjetljiv za dijagnosticiranje tumora (11, 35). Povišene razine kromogranina A također se povezuju s više neuroendokrinih tumora, uključujući i feokromocitom (9).

### 1.9. Morfološka dijagnostika

Adrenalni feokromocitomi se najčešće prvo otkrivaju na ultrazvučnom (UZV) pregledu, a za preciznu lokalizaciju i karakterizaciju tumora koriste se kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MRI). Klinički manifestni feokromocitomi veliki su nekoliko centimetara (cm) i mogu biti zabilježeni ultrazvukom u 90 % slučajeva. Njihov izgled na UZV varira od solidnih do mješovitih i cističnih tvorbi (11). CT može prikazati tumore veličine 1 cm s osjetljivošću od 87 - 100 %. Može se prikazati kao homogena ili heterogena tvorba ovisno o prisutnosti hemoragije i nekroze, dok su kalcifikacije prisutne u 29 % slučajeva. Mogu se vidjeti i

cističke regije, fibroza i unutarnje krvarenje. Često su dobro definirani s gustoćom od 30 - 40 HU (11, 36). Kod novootkrivenih suspektnih lezija obilježenih nekrozom, nepravilnim rubovima i heterogenim oblikom, ukoliko pokazuju gustoću veću od 10 HU na nativnim presjecima, potrebno je učiniti postkontrastni CT po protokolu za diferencijaciju lezija nadbubrežne žlijezde i procijeniti ispiranje lezije (36).

MRI je metoda izbora za djecu i trudnice i mora se učiniti kod velikih tumora prije operacije zbog procjene vaskularne invazije (11). Feokromocitomi su hipointenzni u odnosu na jetru na T1 - mjerenim slikama i hiperintenzni na T2 - mjerenim slikama (znak žarulje), no može doći i do varijacija ako su prisutni likvefakcijska nekroza ili hemoragija (37). Karakteristična „žarulja“, odnosno svijetle lezije na T2 - mjerenim slikama, prisutni su u svega 30 % i najbolje se vide u tehnici supresije masti. Nakon primjene kontrasta pokazuju pojačanje signala i odgođeno ispiranje kontrasta (11, 36).

Funkcionalno snimanje korisno je za potvrdu dijagnoze i procjenu metastaza (37). Preporuča se i nakon operacije ako su biokemijska ispitivanja neuvjerljiva (11). Funkcionalni pregled s <sup>123</sup>I – metajodobenzil - gvanidina (MIBG) karakterizira visoka specifičnost, ali ne tako dobra osjetljivost pa dolazi do više lažno negativnih nalaza (37, 38). Pozitronska emisijska tomografija (PET) s fluorodeoksiglukozom (FDG) ima visoku osjetljivost na metastatsku bolest, no specifičnost je manja od one [<sup>123</sup>I] MIBG (36). Kod nemetastatskih tumora zlatni standard je MRI / CT zbog visoke osjetljivosti, dok se kod metastaza preporuča FDG - PET CT (39).

#### 1.10. Liječenje

Prijeoperativna priprema bolesnika nužna je kako bi se stabilizirao tlak, puls, održale funkcije organa i spriječila katekolaminska oluja. Provodi se 10 - 14 dana prije operacije, a kod bolesnika koji imaju oštećenje organa zbog viška katekolamina poput kardiomiopatije, vaskulitisa, nedavnog infarkta miokarda treba početi i ranije (4). Primjerena blokada smanjuje broj perioperativnih komplikacija na manje od 3 % (4, 11). Najčešće se koristi fenoksibenzamin koji je nekompetitivni, neselektivni antagonist alfa - receptora. Ima dugotrajan učinak koji se smanji tek nakon što se ponovno sintetiziraju  $\alpha$  - adrenoceptori. Početna doza je 10 mg dva puta dnevno i povećava se dok se ne smanje kliničke manifestacije ili do javljanja nuspojava. Najčešće je dovoljna dnevna doza od 1 mg/kg. Ako je početna doza previsoka, bolesnik može osjećati vrtoglavicu, sinkopu,

posturalnu hipotenziju s refleksnom tahikardijom ili začepljenje nosa. Kada se postigne odgovarajuća doza, bolesnik postane normotenzivan ili blago hipotenzivan (4). Tijekom alfa blokade važno je pratiti ravnotežu tekućine kako bi se omogućilo da se nastala vazodilatacija podrži odgovarajućim unosom tekućine. Osim fenoksibenzamina, može se koristiti i doksazosin koji je kompetitivni, kratkodjelujući selektivni alfa blokator i povezuje se s manjim rizikom od postoperativne hipotenzije (6). Unatoč tome, češće se rabi fenoksibenzamin jer se zbog njegovog nekompetitivnog djelovanja neće dogoditi da prilikom operacije dođe do odvajanja od receptora tijekom otpuštanja velike količine katekolamina, što se kod doksazosina može dogoditi (40). Nakon alfa blokatora, uvode se beta blokatori za preoperativnu kontrolu tahikardije i angine pectoris. Najčešće korišteni su propranolol, atenolol i metoprolol (11). Nikada se ne smiju koristiti u odsutnosti alfa blokatora jer će pogoršati vazokonstrikciju uzrokovanu adrenalinom i blokirati njegov vazodilatatorski učinak (4). Kao dodatak lijekovima, važno je povećati unos soli i tekućine tijekom prijeoperativne pripreme kako bi se smanjio rizik od postoperativne hipotenzije (41). Za prijeoperativnu pripremu mogu se koristiti i blokatori kalcijevih kanala koji također imaju ulogu u kontroli hipertenzije i tahiaritmije (4). Kriteriji dobre prijeoperativne pripreme su sniženje krvnog tlaka ispod 160 / 90 mmHg, smanjen broj ventrikularnih ekstrasistola na manje od 1 u 5 minuti i postignuta stabilizacija ST - T promjena 7 dana prije operacije (38). Otvorena adrenalektomija indicirana je kod velikih ili zloćudnih tumora, a laparoscopska kod lezija manjih od 4 cm (6). Mortalitet prilikom operacije je manji od 1 % (42). Komplikacije nakon operativnog zahvata su opasnost od hipotenzije i hipoglikemije (38). Hipoglikemija je rijetka komplikacija koje se povezuje s tumorima koji luče adrenalin i s duljim operativnim vremenom. Kod neoperativnih i zloćudnih tumora, kronični medicinski tretman isti je kao predoperativni, dok se metastaze tretiraju palijativno (6).

### 1.11. Prognoza

Prognoza benignih tumora je izvrsna, no stope recidiva u 10 godina mogu biti do 16 % pa je potrebno praćenje (28). Kod malignih tumora, u 35 % bolesnika jave se metastaze. U 65 % bolesnika metastaze se jave nakon 5,5 godina (42). Očekivano petogodišnje preživljenje iznosi od 40 - 77 % (11). 30 % smrti posljedica su visoke razine katekolamina koji se klinički manifestiraju kao hipertenzija i zatvor. Medijan ukupnog preživljavanja je između 24,6 i 33,7 godina, a kraće preživljavanje povezano je s muškim spolom, starijom dobi, većim tumorom, većom razinom

dopamina (42, 43). Neke studije pokazuju da visoka doza  $^{131}\text{I}$  - MIBG može dovesti do dugoročnog preživljavanja u bolesnika sa zloćudnim tumorom (11).

## 2. CILJEVI RADA

1. Utvrditi najčešće indikacije za biokemijsko testiranje metanefrina i normetanefrina te razliku s obzirom na spol i dob.
2. Ispitati postoji li razlika u koncentraciji metanefrina i normetanefrina u bolesnika s različitim indikacijama za biokemijsko praćenje.
3. Ispitati postoji li razlika u koncentraciji metanefrina i normefanefrina s obzirom na spol i dob.



### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Rad je izrađen kao presječna studija s povijesnim podacima (44).

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na bolesnicima kojima je određivana koncentracija metanefrina i normetanefrina u plazmi u vremenskom razdoblju od godinu dana (od siječnja do prosinca 2019. godine). Provedeno je u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Osijek. Ispitanici su bolesnici oba spola stariji od 18 godina.

#### 3.3. Metode

S Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Osijek prikupljen je popis bolesnika kojima je u 2019. godini određivana koncentracija metanefrina i normetanefrina u plazmi pristupom u laboratorijski informacijski sustav (LIS). Zatim su sa Zavoda za nefrologiju prikupljeni podaci za svakog bolesnika pristupom u bolnički informacijski sustav (BIS). Prikupljeni su sljedeći podaci: indikacije za biokemijsko testiranje, spol i dob bolesnika.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podaci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli po indikaciji za biokemijsko testiranje testirane su Kruskal Wallisovim testom (Post hoc Conover), a prema spolu Mann Whitneyevim U testom. Ocjena povezanosti dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 19.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) i program SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) (45).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 224 ispitanika, od kojih je 96 (42,9 %) muškaraca i 128 (57,1 %) žena. Medijan dobi ispitanika je 64 godine (interkvartilnog raspona od 52 do 71 godinu) u rasponu od 18 do 87 godina. Najučestalija indikacija za biokemijsko testiranje je incidentalom nadbubrežne žlijezde (61,6 %) te simptomi ili znakovi (18,3 %) koji upućuju na feokromocitom, dok su ostale indikacije zastupljene kod manjeg broja ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

<b>Obilježja</b>	
<b>Spol</b> [n(%)]	
Muškarci	96 (42,9)
Žene	128 (57,1)
<b>Dob ispitanika</b> (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	
	64 (52 – 71)
<b>Indikacija za biokemijsko testiranje</b> [n(%)]	
Hipertenzija prije 20. godine života	5 (2,2)
Nasljedni rizik od feokromocitoma	4 (1,8)
Simptomi i znakovi feokromocitoma	41 (18,3)
Incidentalom nadbubrežne žlijezde	138 (61,6)
Hipertenzija poslije 50. godine života	4 (1,8)
Hipertenzija rezistentna na terapiju	26 (11,6)
Prethodno liječenje feokromocitoma	6 (2,7)
Ukupno	224 (100)

Nema značajne razlike u raspodjeli bolesnika s obzirom na spol i na indikaciju za biokemijsko testiranje (Tablica 2).

Tablica 2. Indikacija za biokemijsko testiranje u odnosu na spol

	Broj (%) ispitanika			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
<b>Indikacija za biokemijsko testiranje</b>				
Hipertenzija prije 20. godine života	5 (5,2)	0	5 (2,2)	0,11
Nasljedni rizik od feokromocitoma	1 (1)	3 (2,3)	4 (1,8)	
Simptomi i znakovi feokromocitoma	22 (22,9)	19 (14,8)	41 (18,3)	
Incidentalom nadbubrežne žlijezde	52 (54,2)	86 (67,2)	138 (61,6)	
Hipertenzija poslije 50. godine života	2 (2,1)	2 (1,6)	4 (1,8)	
Hipertenzija rezistentna na terapiju	12 (12,5)	14 (10,9)	26 (11,6)	
Prethodno liječenje feokromocitoma	2 (2)	4 (3)	6 (3)	
<b>Ukupno</b>	<b>96 (100)</b>	<b>128 (100)</b>	<b>224 (100)</b>	

\*Fisherov egzaktni test

Značajno su stariji ispitanici s incidentalomom nadbubrežne žlijezde i s prethodno liječenim feokromocitomom u odnosu na ispitanike koji imaju nasljedni rizik od feokromocitoma i koji imaju hipertenziju prije 20. godine života (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 3).

Tablica 3. Dob ispitanika u odnosu na indikaciju za biokemijsko testiranje

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi	Minimum - maksimum	P*
<b>Indikacija za biokemijsko testiranje</b>			
Hipertenzija prije 20. godine života	20 (19 - 24,5)	19 - 26	<b>&lt; 0,001<sup>†</sup></b>
Nasljedni rizik od feokromocitoma	29,5 (20 - 45,8)	18 - 50	
Simptomi i znakovi feokromocitoma	52 (41 - 65,5)	29 - 82	
Incidentalom nadbubrežne žlijezde	67 (60 - 73)	32 - 87	
Hipertenzija poslije 50. godine života	62,5 (55,5 - 69,5)	54 - 71	
Hipertenzija rezistentna na terapiju	50,5 (35 - 65)	30 - 81	
Prethodno liječenje feokromocitoma	63,5 (58 - 67,5)	49 - 69	

\*Kruskal Wallisov test (Post hoc Conover)

<sup>†</sup>na razini  $P < 0,05$  značajno se razlikuju oni koji imaju arterijsku hipertenziju prije 20. godine života sa svim ostalim indikacijama; oni koji imaju nasljedni rizik sa svim ostalim indikacijama; simptomi i/ili znakovi vs. incidentalom nadbubrežne žlijezde; incidentalom nadbubrežne žlijezde vs. hipertenzija rezistentna na terapiju.

Nema značajnih razlika u vrijednostima metanefrina i normetanefrina u plazmi s obzirom na indikaciju za biokemijsko testiranje (Tablica 4 i Tablica 5).

Tablica 4. Vrijednosti metanefrina u plazmi u odnosu na indikaciju za biokemijsko testiranje

	Medijan (interkvartilni raspon) metanefrina u plazmi	Minimum - maksimum	P*
<b>Indikacija za biokemijsko testiranje</b>			
Hipertenzija prije 20. godine života	0,1 (0,1 - 0,16)	0,1 - 0,18	0,87
Nasljedni rizik od feokromocitoma	0,135 (0,065 - 0,205)	0,05 - 0,22	
Simptomi i znakovi feokromocitoma	0,14 (0,1 - 0,19)	0,06 - 4,61	
Incidentalom nadbubrežne žlijezde	0,135 (0,1 - 0,18)	0,01 - 1,26	
Hipertenzija poslije 50. godine života	0,15 (0,123 - 0,185)	0,12 - 0,19	
Hipertenzija rezistentna na terapiju	0,115 (0,088 - 0,198)	0,05 - 0,51	
Prethodno liječenje feokromocitoma	0,1 (0,068 - 0,33)	0,06 - 0,87	

\*Kruskal Wallisov test (Post hoc Conover)

Tablica 5. Vrijednosti normetanefrina u plazmi u odnosu na indikaciju za biokemijsko testiranje

	Medijan (interkvartilni raspon) normetanefrina u plazmi	Minimum - maksimum	P*
<b>Indikacija za biokemijsko testiranje</b>			
Hipertenzija prije 20. godine života	0,300 (0,175 - 0,395)	0,16 - 0,48	0,28
Nasljedni rizik od feokromocitoma	0,445 (0,24 - 0,575)	0,18 - 0,61	
Simptomi i znakovi feokromocitoma	0,450 (0,34 - 0,675)	0,14 - 9,93	
Incidentalom nadbubrežne žlijezde	0,410 (0,29 - 0,553)	0,06 - 3,13	
Hipertenzija poslije 50. godine života	0,415 (0,395 - 0,548)	0,39 - 0,59	
Hipertenzija rezistentna na terapiju	0,445 (0,305 - 0,595)	0,24 - 0,83	
Prethodno liječenje feokromocitoma	0,440 (0,2 - 0,635)	0,14 - 0,86	

\*Kruskal Wallisov test (Post hoc Conover)

Vrijednosti metanefrina u plazmi su značajno niže u skupini žena (razlika medijana od -0,02, uz 95 % raspon pouzdanosti od -0,04 do -0,01, Mann Whitney U test,  $P = 0,009$ ), dok u vrijednostima normetanefrina nema značajnih razlika u odnosu na spol (Tablica 6).

Tablica 6. Vrijednosti metanefrina i normetanefrina u plazmi u odnosu na spol bolesnika

	Medijan		Razlika <sup>†</sup>	95 % raspon pouzdanosti	P*
	(interkvartilni raspon)				
	Muškarci	Žene			
Metanefrin u plazmi	0,150 (0,11 – 0,20)	0,12 (0,09 – 0,17)	-0,02	-0,04 do -0,01	<b>0,009</b>
Normetanefrin u plazmi	0,43 (0,33 – 0,58)	0,41 (0,28 – 0,57)	-0,03	-0,08 do 0,02	0,23

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost dobi s metanefrinom i normetanefrinom u plazmi. Uočava se da nema značajne povezanosti dobi s metanefrinom, dok je veza dobi i normetanefrina pozitivna i značajna, ali vrlo slaba ( $Rho = 0,171$ ,  $P = 0,01$ ). Kod ispitanika starije dobi uočavaju se nešto više vrijednosti normetanefrina u plazmi (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost metanefrina i normetanefrina s dobi ispitanika

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho
	(P vrijednost)
Metanefrin u plazmi	0,127 (0,06)
Normetanefrin u plazmi	<b>0,171 (0,01)</b>

## 5. RASPRAVA

Indikacije za određivanje metanefrina i normetanefrina vrlo su česte u općoj populaciji, dok je incidencija feokromocitoma rijetka. Unatoč tome, ukoliko se ne dijagnosticira na vrijeme, ima visok mortalitet i morbiditet zbog djelovanja katekolamina na kardiovaskularni sustav (11).

U ovom istraživanju sudjelovalo je 224 ispitanika kojima je određivana koncentracija metanefrina i normetanefrina u plazmi. Medijan dobi ispitanika iznosio je 64 godine što je više u odnosu na prosječnu dob u kojoj se javlja feokromocitom (između tridesete i pedesete godine života) (11). Najčešća indikacija za biokemijsko testiranje bio je incidentalom nadbubrežne žlijezde (61,6 %). Primijećena je češća pojavnost incidentaloma kod starijih ispitanika (prosječna dob 67 godina). Češći su kod žena nego kod muškaraca. Ranije studije također bilježe veću prevalenciju incidentaloma kod žena te se u većini slučajeva radi o benignoj tvorbi. Navodi se da su žene s incidentalomom u prosjeku deset godina starije od oboljelih muškaraca (46). Incidentalom nadbubrežne žlijezde nađe se kao slučajan nalaz u 3 - 4 % učinjenih CT abdomena (40). Kod bolesnika kojemu se otkrije incidentalom nadbubrežne žlijezde, u 5 % slučajeva utvrdit će se feokromocitom (15, 47). Kako bi se feokromocitom razlikovao od adenoma koji sadrže obilnu intracelularnu mast, mjeri se denzitet tvorbe (48). Rezultati multicentrične retrospektivne studije pokazuju kako 99,5 % feokromocitoma ima denzitet veći od 10 HU. No ukoliko je denzitet veći od 10 HU diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir adenom siromašan mašću koji se od feokromocitoma razlikuje brzim ispiranjem kontrasta na odgođenim CT presjecima (7, 48). Standardni CT protokol za evaluaciju incidentaloma nadbubrežnih žlijezda uključuje portalnovensku fazu (60 s nakon primjene kontrastnog sredstva) i odgođenu fazu (15 min nakon primjene kontrastnog sredstva) na temelju čega se izračunava postotak apsolutnog i relativnog ispiranja. Lezije s apsolutnim ispiranjem manjim od 60 % i relativnim ispiranjem manjim od 40 % isključuju adenom kao diferencijalnu dijagnozu sa senzitivnošću 86 - 95 % i specifičnošću 92 - 97 % (11, 36). O opasnosti propuštanja dijagnoze govori činjenica da je od 54 obdukcijaska nalaza u čak 55 % feokromocitom doprinio smrti bolesnika, a u 75 % nije niti posumnjao na njega (14).

Zbog simptoma i znakova biokemijski je testirano 18,3 % ispitanika. Prosječna dob iznosila je 52 godine i češće su se javljali kod muškaraca u odnosu na žene. Uočeno je da se zbog simptoma feokromocitoma češće jave osobe mlađe i srednje životne dobi. Moguće objašnjenje za to je najveća prevalencija anksioznih poremećaja, paničnih napadaja i bolesti štitnjače upravo u toj



dobi, a simptomi su vrlo slični te ih je ponekad nemoguće razlikovati. Zbog raznolikosti simptoma feokromocitomi se nazivaju „velikim imitatorima“, stoga je velik popis stanja i bolesti koji spadaju u diferencijalnu dijagnozu feokromocitoma (38). To su psihijatrijski poremećaji, neurološki poremećaji (migrena, tumor mozga, epilepsija), endokrinološki poremećaji (hipertireoidizam, hipoglikemija, menopauza), kardiovaskularni poremećaji (koronarna insuficijencija, esencijalna hipertenzija, paroksizmalna supraventrikularna tahikardija, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, renovaskularna hipertenzija) te mnoge ostale bolesti i stanja (karcionid, inzulinom, pseudofeokromocitom, apneja za vrijeme spavanja, sindrom ustezanja od benzodiazepina, trovanje živom, hipertenzivne krize povezane s inhibitorima monoaminooksidaze) (11, 14, 32, 38). Više od 50 % tumora su funkcionalni i simptomatski, a nefunkcionalni se otkriju slučajno (49). Asimptomatski tumori sve se češće otkrivaju zbog genetskog testiranja osoba s nasljednim rizikom (31). Od velike je važnosti na vrijeme prepoznati i liječiti tumor kako ne bi došlo do hipertenzivne krize, aritmija i infarkta miokarda (50).

Nasljedni rizik od feokromocitoma ima 1,8 % bolesnika, prosječne dobi 29,5 godina. Najčešći nasljedni sindromi nastaju zbog mutacija RET proto-onkogeno i tumor supresorskih gena VHL, NF1, SDHB i SDHD mutacije (23). Procjenjuje se da je oko 35 - 40 % feokromocitoma povezano s nasljednim sindromima. Genetsko testiranje potrebno je ako se feokromocitom javi u mlađoj životnoj dobi, kod multifokalnih, ekstraadrenalnih, bilateralnih tumora te kod pozitivne obiteljske anamneze na feokromocitom ili neko od navedenih kliničkih obilježja nasljednih sindroma (24). Također, svaka hipertenzija koja se javi prije 20. godine života treba pobuditi sumnju na feokromocitom (11). U našem istraživanju 2,2 % ispitanika testirano je zbog hipertenzije koja se javila prije 20. godine života. Hipertenzija je izuzetno važan znak kod mladih osoba jer istraživanja pokazuju da se javlja u 60 - 90 % djece i adolescenata s feokromocitomom (11, 51). Drugi češći uzroci sekundarne hipertenzije kod mladih ljudi su bolesti bubrežnog parenhima i koarktacija aorte (52). Feokromocitom kod djece i adolescenata je u 80 % povezan s mutacijama gena (51). Srednja dob u kojoj se javlja je 11 - 13 godina, a dva puta je češći kod muške djece. Predstavlja uzrok hipertenzije u 0,5 - 2 % slučajeva. Potrebno je genetsko testiranje i praćenje bolesnika kroz život (6).

Postoje određene razlike između nasljednih sindroma. Primjerice, u istraživanju provedenom na ispitanicima s MEN 2 i VHL sindromima uočeno je da su bolesnici s MEN 2 sindromom imali

izraženije simptome i veću učestalost paroksizmalne hipertenzije. Svi bolesnici s MEN 2 sindromom imali su povišene metanefrine u plazmi, a bolesnici s VHL sindromom pokazali su specifično povećanje normetanefrina. Bolesnici s MEN 2 sindromom imali su višu ekspresiju tirozin hidroksilaze i PNMT-a, kao i tkivnih zaliha adrenalina. Tirozin hidroksilaza je enzim koji ograničava brzinu u sintezi katekolamina, a PNMT je enzim koji pretvara noradrenalin u adrenalin. Razlika u biokemijskom fenotipu dovodi do razlike u biosintezi katekolamina što objašnjava razliku u izražajnosti simptoma u ova dva sindroma (53).

Zbog prethodnog liječenja feokromocitoma testirano je 2,7 % ispitanika, prosječne dobi 63,5 godina. Kada se postavi dijagnoza, naročito kod mlađih bolesnika, potrebno je genetsko savjetovanje kako bi se odlučilo postoji li potreba za genetskim testiranjem. Ono je korisno zbog mogućnosti identifikacije bolesnika koje imaju povećan rizik od multifokalne, rekurentne i metastatske bolesti (41). Iako je prognoza benignih tumora izvrsna, stope recidiva u 10 godina iznose 16 %, stoga je potrebno biokemijsko praćenje jednom godišnje (28). U bolesnika koji su prije operacije imali povišene razine metanefrina, normetanefrina i 3 - metoksitiramina, preporučuje se sljedećih 10 godina jednom godišnje testirati metanefrine i 3 - metoksitiramin u plazmi ili urinu kako bi se utvrdilo ima li lokalnih ili metastatskih recidiva ili novih tumora (54). Povišene razine kromogranina A također se povezuju s više neuroendokrinih tumora, uključujući i feokromocitom (9). S obzirom na to, smjernice preporučuju ispitivanje razine kromogranina A u plazmi svake godine u bolesnika operiranih zbog metanefrin/normetanefrin negativnog, 3MT - negativnog i kromogranina A - pozitivnog feokromocitoma radi provjere lokalnih ili metastatskih recidiva ili novih tumora (55).

Hipertenzija rezistentna na terapiju bila je indikacija za testiranje 11,6 % ispitanika. Srednja dob pojave iznosila je 50 godina s nešto većom učestalošću kod žena. Svega 5 - 10 % hipertenzija su sekundarne hipertenzije. Na njih valja posumnjati ako se javi u mlađoj životnoj dobi (< 30 godina), kod neobjašnjive varijabilnosti krvnog tlaka, neočekivanog odgovora na lijekove ili anesteziju (56). Iako se hipertenzija javlja u 80,7 % bolesnika s feokromocitomom, on je uzrok hipertenzije u samo 0,1 - 1 % slučajeva (2, 53). Ostali uzroci sekundarne hipertenzije uključuju koarktaciju aorte, bolesti bubrežnog parenhima, disfunkciju tiroidne žlijezde, stenozu bubrežne arterije, hiperaldosteronizam te mnoge druge (52).

U našem istraživanju nema značajnih razlika u vrijednostima metanefrina i normetanefrina u plazmi s obzirom na indikaciju. Nalazi ispitanika većinom su bili u granicama referentnih vrijednosti. Razine normetanefrina u plazmi koje su 4 puta veće od referentnih vrijednosti i metanefrina 2,5 puta veće s velikom sigurnošću govore da je riječ o feokromocitomu (35). Također, razine katekolamina u urinu veće 2 - 3 puta od referentnih vrijednosti idu u prilog ovoj dijagnozi (57). Lijekovi poput tricikličkih antidepresiva, antipsihotika, inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina te levodope mogu dovesti do lažno pozitivnih rezultata stoga ih treba prekinuti korisiti dva tjedna prije testiranja (15). Uredni nalazi metanefrina i normetanefrina mogu se naći kod bolesnika čiji tumor luči samo dopamin i njegov metabolit 3 - metoksitiramin. Utvrđeno je da porast samo 3 - metoksitiramina karakterizira 70 % bolesnika s mutacijama gena koji kodiraju SDH. Takvi bolesnici najčešće su normotenzivni i asimptomatski (11).

Među našim ispitanicima pokazalo se da su metanefrini u plazmi značajno niži kod žena, dok kod normetanefrina nije primijećena razlika u odnosu na spol. To potvrđuju i ranija istraživanja, no ipak nije potrebno prilagoditi referentne vrijednosti metanefrina i 3 - metoksitiramina unatoč tomu što su viši kod muškaraca nego kod žena (33).

S druge strane, referentne vrijednosti normetanefrina moraju se prilagoditi dobi bolesnika. Kod mladih osoba gornja granična vrijednost normetanefrina iznosi 0,47 nmol/L, kod osoba srednje životne dobi (40 - 49 godina) 0,79 nmol/L, kod osoba između 50 i 59 godina 0,87 nmol/L te kod osoba starijih od 60 godina 1,05 nmol/L. U našem istraživanju potvrđena je povezanost između dobi i koncentracije normetanefrina u plazmi; kod starijih osoba uočene su znatno više vrijednosti. Nije uočena povezanost dobi s koncentracijom metanefrina u plazmi; ranije studije također navode kako ne postoji povezanost dobi i koncentracije metanefrina (33).

Istraživanje je provedeno kako bi se utvrdile najčešće indikacije za biokemijsko testiranje te ispitala razlika u koncentraciji metanefrina i normetanefrina s obzirom na indikaciju. S obzirom da su indikacije za biokemijsko testiranje veoma česte u općoj populaciji, istraživanje bi se trebalo ponoviti na većem uzorku bolesnika. Također, trebalo bi uključiti bolesnike kojima je određivana koncentracija metanefrina i normetanefrina u 24 - satnom urinu kako bi se vidjelo postoji li razlika u rezultatima. Feokromocitom je vrlo rijetka, ali opasna dijagnoza koja često ostane neprepoznata. Zbog simptoma i znakova koji nastaju kao posljedica sekrecije katekolamina značajno utječe na

kvalitetu života bolesnika. Na vrijeme prepoznate, točno dijagnosticirane i pravovaljano liječene mogu poboljšati kvalitetu života pojedinca.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Najčešća indikacija za biokemijsko testiranje je incidentalom nadbubrežne žlijezde.
2. Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika s obzirom na spol i na indikaciju za biokemijsko testiranje.
3. Značajno su stariji ispitanici s incidentalomom nadbubrežne žlijezde i s prethodno liječenim feokromocitomom u odnosu na ispitanike koji imaju nasljedni rizik od feokromocitoma i hipertenziju prije dvadesete godine života.
4. Nema značajnih razlika u vrijednostima metanefrina i normetanefrina u plazmi s obzirom na indikaciju za biokemijsko testiranje.
5. Vrijednosti metanefrina u plazmi značajno su niže kod žena, dok kod normetanefrina nije primijećena razlika s obzirom na spol.
6. Vrijednosti normetanefrina u plazmi povećavaju se s dobi ispitanika, dok kod metanefrina nije uočena razlika u odnosu na dob.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj je utvrditi najčešće indikacije za biokemijsko testiranje prema spolu i dobi, razliku u koncentraciji metanefrina i normetanefrina s obzirom na indikaciju, spol i dob.

**Nacrt studije:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno na ispitanicima kojima je 2019. godine određena koncentracija metanefrina i normetanefrina u plazmi. S Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku u KBC-u Osijek prikupljen je popis bolesnika pristupom u laboratorijski informacijski sustav. Sa Zavoda za nefrologiju prikupljeni su podaci (indikacija za biokemijsko testiranje, spol, dob) za svakog bolesnika pristupom u bolnički informacijski sustav.

**Rezultati:** Istraživanje je provedeno na 224 ispitanika (42,9 % muškaraca i 57,1 % žena). Najučestalija indikacija za biokemijsko testiranje je incidentalom nadbubrežne žlijezde (61,6 %) te simptomi koji upućuju na feokromocitom (18,3 %). Nema značajne razlike u raspodjeli bolesnika s obzirom na spol. Dob ispitanika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde i prethodno liječenim feokromocitomom značajno se razlikuje u odnosu ispitanike s nasljednim rizikom za feokromocitom te hipertenzijom prije 20. godine. Nema značajnih razlika u vrijednostima metanefrina i normetanefrina s obzirom na indikaciju. Vrijednosti metanefrina značajno su niže kod ženskog spola. Nema značajne povezanosti dobi s metanefrinom, dok je veza dobi i normetanefrina pozitivna i značajna.

**Zaključak:** Veće vrijednosti metanefrina povezane su s muškim spolom, a veće vrijednosti normetanefrina sa starijom dobi. Incidentalomi nadbubrežne žlijezde i simptomi koji upućuju na feokromocitom vrlo su česti u općoj populaciji, dok je incidencija feokromocitoma rijetka. S obzirom na opasnost propuštanja dijagnoze važno je poznavati indikacije za biokemijsko testiranje kako bi se na vrijeme postavila dijagnoza i spriječile komplikacije.

**Ključne riječi:** feokromocitom; hipertenzija; katekolamini; nadbubrežna žlijezda; paragangliom

## 8. SUMMARY

### **The concentration of metanephrine and normetanephrine in the most common indications for biochemical monitoring**

**Objectives:** The aim is to determine the most common indications for biochemical testing by sex and age and the association between the concentrations of metanephrine and normetanephrine and indications, sex, and age.

**Study Design:** Cross-sectional study with historical data.

**Participants and methods:** The study was conducted on subjects in whom the concentration of metanephrine and normetanephrine in plasma was determined in 2019. A list of patients was collected from the Clinical Institute for Laboratory Diagnostics at the Osijek Clinical Hospital by accessing the laboratory information system. Data (indication for biochemical testing, sex, age) was collected from the Department of Nephrology for each patient by accessing the hospital information system.

**Results:** The study was conducted on 224 respondents (42.9 % men and 57.1 % women). The most common indication for biochemical testing is adrenal incidentaloma (61.6 %) and symptoms of pheochromocytoma (18.3 %). There is no significant difference in the distribution of patients according to gender. The median age of participants with adrenal incidentaloma and participants with previously treated pheochromocytoma is higher compared to subjects with hereditary risk for pheochromocytoma and hypertension before they turned 20 years old. There is no significant association between the values of metanephrine and normetanephrine and the indication for biochemical testing. Metanephrine values are significantly lower in women. There is no significant association between age and metanephrine values, while the association between age and normetanephrine values is positive and significant, but very weak.

**Conclusion:** Higher values of metanephrine are associated with males and higher values of normetanephrine are associated with older age. Adrenal incidentalomas and pheochromocytoma-indicating symptoms are very common in the general population, while the incidence of pheochromocytoma is extremely rare. Given the risk of missing a diagnosis, it is important to know the indications for biochemical testing to make a timely diagnosis and prevent complications.

**Keywords:** adrenal gland; catecholamines; hypertension; paraganglioma; pheochromocytoma

## 9. LITERATURA

1. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, i sur. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *The Oncologist*. 2008;13:779-793.
2. Soltani A, Pourian M, Davani BM. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *Diabetes Metab Disord*. 2016;15:6.
3. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:553-8.
4. Pacak K . Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4069-79.
5. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna medicina*. 1.izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek;2021.
6. Davison AS, Jones DM, Ruthven S, Helliwell T, Shore SL. Clinical evaluation and treatment of phaeochromocytoma. *Annals of Clinical Biochemistry* 2018;55:34-48.
7. Kolić D. Funkcije biogenih amina kao neurotransmitera u središnjem živčanom sustavu [Završni rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet; 2016. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:166390>. Datum pristupa: 20.05.2021.
8. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):R109-19.
9. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: an approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101346.
10. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harperova ilustrirana biokemija. 28.izd. Zagreb: Medicinska naklada;2011.
11. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul*. 2019;53:191–212.
12. Lawrence D, Salimian K, Leucker T, Martin S. Uncommon presentation, rare complication and previously undescribed oncologic association of pheochromocytoma; the great masquerader. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223993.



13. Fishbein L. Pheochromocytoma/Paraganglioma: is this a genetic disorder? *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(9):104.
14. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens.* 2002;4:62-72.
15. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma-an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(4):581-594.
16. Marušić R, Turk T, Degmečić D, Bačun T. Feokromocitom: put od prvih simptoma do dijagnoze - prikaz slučaja. *Medicina Fluminensis.* 2021;57(1):81-86.
17. Mercado-Asis LB, Wolf KI, Jochmanova I, Taïeb D. Pheochromocytoma: a genetic and diagnostic update. *Endocr Pract.* 2018;24(1):78-90.
18. Fassbender WJ, Krohn-Grimberghe B, Görtz B, Litzlbauer D, Stracke H, Raue F, i sur. Multiple endocrine neoplasia (MEN)--an overview and case report--patient with sporadic bilateral pheochromocytoma, hyperparathyroidism and marfanoid habitus. *Anticancer Res.* 2000;20:4877-87.
19. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Tognarini I, Luzi E, i sur. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:45.
20. Karasek D, Shah U, Frysak Z, Stratakis C, Pacak K. An update on the genetics of pheochromocytoma. *J Hum Hypertens.* 2013;27:141-147.
21. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, i sur. Multiple endocrine neoplasia type 2. *GeneReviews* 2019. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301434>. Datum pristupa: 15.05.2021.
22. Ilias I, Pacak K. Diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma in MEN 2 syndrome. *Endocr Regul.* 2009;43:89-93.
23. Rednam SP, Erez A, Druker A, Janeway KA, Kamihara J, Kohlmann WK, i sur. Von Hippel–Lindau and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndromes: clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. *Clin Cancer Res.* 2017;23(12):e68-e75.
24. Aufforth RD, Ramakant P, Sadowski SM, Mehta A, Trebska-McGowan K, Nilubol N, i sur. Pheochromocytoma screening initiation and frequency in von Hippel-Lindau syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4498-504.

25. Neumann HPH, Pawlu C, Pęczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, i sur. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 2004;292:943–951.
26. Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, i sur. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2009;209:727-732.
27. Cajipe KM, Gonzalez G, Kaushik D. Giant cystic pheochromocytoma. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017222264.
28. Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, McKenzie TJ, Lyden ML, Dy BM, i sur. Pheochromocytoma characteristics and behavior differ depending on method of discovery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1386-1393.
29. Thai E, Gnetti L, Gilli A, Caruana P, Valle RD, Buti S. Very late recurrence of an apparently benign pheochromocytoma. *J Can Res Ther*. 2015;11:1036.
30. Roman-Gonzalez A, Jimenez C. Malignant pheochromocytoma-paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(3):174-183
31. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381(6):552-565.
32. Šercer A. Feokromocitom. U: *Medicinska enciklopedija*. Zagreb: Leksikografski zavod, 1960:89-90.
33. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32:152-161.
34. Eisenhofer G. Screening for pheochromocytomas and paragangliomas. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(2):130-7.
35. Pacak K, Linehan M, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent Advances in Genetics, Diagnosis, Localization, and Treatment of Pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2001;134:315-329.
36. Grubešić T, Matana Kaštelan Z, Budiselić B, Miletić D. Kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija u dijagnostici lezija nadbubrežnih žlijezda. *Medicina fluminensis*. 2017;53:16-26.

37. Baez JC, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan K, Zukotynski K, Kulke M, i sur. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. *Cancer Imaging*. 2012; 12:153-162.
38. Rončević T, Željковиć-Vrkić T, Kos J, Fištrek M. Feokromocitom – dijagnostički i terapijski izazov koji traje. *Medicus*. 2007;16:205-210.
39. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, i sur. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:700-708.
40. Kraljević I. Klinička i hormonska obilježja incidentaloma nadbubrežne žlijezde. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb 2015; doktorska disertacija.
41. Lenders JWM, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48:605-617.
42. Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, i sur. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3296-3305.
43. Hamidi O. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: recent advances in prognosis and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(3):146-154.
44. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
45. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
46. Banović V. Patohistološka dijagnostika tumora nadbubrežnih žlijezda [Diplomski rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2019. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:976494>. Datum pritupa: 25.05.2021.
47. Kantorovich V, Pacak K. New insights on the pathogenesis of paraganglioma and pheochromocytoma. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1500.
48. Almeida MQ, Bezerra-Neto JE, Mendonça BB, Latronico AC, Fragoso MCBV. Primary malignant tumors of the adrenal glands. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;10;73:e756s.
49. Sandeep HV, Sarat KS, Ng LT. Uncontrolled hypertension, palpitation and sweating in young female - a rare cause. *Med J Malaysi*. 2016;71:39-40.

50. Tahir MH, Ibrahim MY, Kumar N, Mohan V. An unusual case of abdominal pains. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017219493.
51. Bholah R, Bunchman TE. Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Pediatr.* 2017;5:155.
52. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary hypertension: discovering the underlying cause. *Am Fam Physician.* 2017;96(7):453-461.
53. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, *i sur.* Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1999-2008.
54. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, *i sur.* European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):G1-G10.
55. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, *i sur.* Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.
56. Alface MM, Moniz P, Jesus S, Fonseca C. Pheochromocytoma: clinical review based on a rare case in adolescence. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015211184.
57. Sturgeon C, Angelos P. Current approach to pheochromocytoma. *Oncology (Williston Park).* 2006;20(11):1444,1446,1450-1.

## 10. ŽIVOTOPIS

### **Osobni podaci:**

Romana Marušić

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Datum i mjesto rođenja: 25.02.1996., Zagreb

Kućna adresa: Petra Preradovića 6, Bjelovar

Tel. +385914335003

E-mail: [romana.marusic55@gmail.com](mailto:romana.marusic55@gmail.com)

### **Obrazovanje:**

2014.-2021. Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

2010.-2014. Gimnazija Bjelovar

2002.-2010. II. osnovna škola Bjelovar

2004.-2010. Glazbena škola Vatroslava Lisinskog Bjelovar

### **Ostale aktivnosti:**

Demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost, 2017., 2018.

Demonstrator na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta, 2019., 2020.

Sudjelovanje u 4. Školi intervencijske radiologije u Rijeci, 2019.

Sudjelovanje u manifestacijama i organizaciji Tjedna mozga, 16. - 22.3.2020.

- Marušić R. Crushing fears with dreams.

Sudjelovanje na FENS Forumu, 11. - 15.07.2020.

- Berecki M, Majer J, Jovičić M, Marušić R, Laslo D, Majer T, Ivančić M, Balog M, Zjalić M, Blažetić S, Ivić V, Labak I, Bardak A, Heffer M. 19<sup>th</sup> Brain Awareness Week; Fear, Safety and Role models.

Sudjelovanje na OSCON-u (International Translational Medicine Congress of Students and Young Physicians), Osijek, 13. - 14.02.2020:

- Marušić R, Turk T, Degmečić D, Bačun T. Pheochromocytoma: a case report.

Sudjelovanje na OSCON-u (International Translational Medicine Congress of Students and Young Physicians), Osijek, 19. - 20.03.2021:

- Marušić R, Lekić I, Bačun B, Turk T, Degmečić D, Bačun T. Delayed puberty as the first manifestation of MEN 1.
- Marušić R, Olujčić M, Karl D, Jurić P, Čerkez Habek J. Multidisciplinary approach to Stanford type B aortic dissection.
- Marušić R, Karl D, Jurić P, Pušeljić S, Milas V. Distal arthrogyriposis: a case report.
- Karl D, Marušić R, Mikleušević A, Radoja I, Galić J. Urodynamic evaluation and treatment selection in male patient with lower urinary tract symptoms and small prostate: a case report.
- Olujčić M, Marušić R, Tomić S. Isaacs' Syndrome – case report.
- Karl D, Marušić R, Periša V. Erythrocytosis as the primary sign of renal carcinoma: a case report.
- Jurić P, Jurić I, Kajba L, Lekić I, Marušić R, Jurić S. Obstructive sleep apnea in patient with Prader-Willi syndrome.

Sudjelovanje na NeuRI kongresu (Student Neuroscience Congress), Rijeka, 23.-25.04.2021.

- Marušić R, Bukulin A, Jurić P, Kajba L, Ivančević P, Bradvica H. From dementia to glioblastoma.
- Marušić R, Olujčić M, Jurić P, Karl D, Bačun T, Degmečić D. Use of anxiolytics in medical students at the Faculty of Medicine Osijek.
- Olujčić M, Marušić R, Tomić S. Niemann-Pick disease type C – case report.

- Karl D, Marušić R, Jurić P, Radoja I. The role of videourodynamic study in patients with neurological disorders: a case report.
- Jurić P, Jurić I, Kajba L, Marušić R, Osterreicher D, Jurić S. Obstructive sleep apnea in a patient with acromegaly.
- Kajba L, Ivančević P, Jurić P, Marušić R, Petek Erić A. Impact of COVID-19 pandemic on mental health of students.
- Ivančević P, Kajba L, Jurić P, Marušić R, Soldo Koruga A. Neuropathic pain as a complication of COVID-19.
- Jurić P, Ivančević P, Kajba L, Karl D, Marušić R, Petek Erić A. From side-effects to a rare syndrome – case report.

Sudjelovanje na Festivalu znanosti, 10. - 15.05.2021.

- Ninčević V, Srb N, Marušić R, Vincetić I, Smolić M. Kulturom uma do velikog otkrića.

Volontiranje na COVID-19 testiranju u organizaciji Doma zdravlja Osječko-baranjske županije, 2020., 2021.

Član COVID-19 tima na Europskom prvenstvu u streljaštvu u Osijeku, 2021.

Objavljeni radovi:

- Marušić R, Turk T, Degmečić D, Bačun T. Feokromocitom: put od prvih simptoma do dijagnoze - prikaz slučaja. Medicina Fluminensis. 2021;57(1):81-86.