

Hypertenze, na kterou enalapril nestačil, u chlapce s rekurencí akutní myokarditidy

MUDr. Simona Ulrich¹, MUDr. Eva Drahokoupilová¹, MUDr. David Sumerauer, Ph.D.¹,
MUDr. Patrik Konopásek², MUDr. Lucie Slámová, Ph.D.¹, doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D.¹

¹Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Sekundární hypertenze v pediatrické preadolescentní populaci převažuje nad hypertenzí primární. Ačkoli u většiny dětí je příčina renální či kardiální, je nezbytné myslet i na faktory endokrinní a jiné. Představujeme zde kazuistiku 11letého chlapce, u kterého dominovaly známky akutní myokarditidy a příčina hypertenze byla objasněna až při třetí atace těchto obtíží. Sonograficky byl v retroperitoneu nalezen tumor, později histologicky dourčený jako paragangliom. Endogenní nadprodukce katecholaminů na podkladě paragangliomu představuje nejen u dětí velmi vzácnou příčinu hypertenze. Biologické chování tohoto tumoru je u 10–15 % pacientů maligní, zejména při současné hereditární predispozici, proto je nezbytný včasný záchyt a komplexní léčba tohoto onemocnění.

Klíčová slova: sekundární hypertenze, paragangliom, genetická predispozice.

Hypertension not treatable with enalapril in a boy with recurrent acute myocarditis

Secondary hypertension in the paediatric preadolescent population prevails over primary hypertension. Although in most children, the cause is renal or cardiac, it is also necessary to consider endocrine and other factors. Here we present the case report of an 11-year-old boy, who presented predominantly with signs of acute myocarditis, and the cause of hypertension was clarified only at the second attack of these problems. A tumour was found in the retroperitoneum by ultrasound, later histologically determined to be a paraganglioma. Endogenous overproduction of catecholamines based on the presence of paraganglioma represents a very rare cause of hypertension not only in children. The biological behaviour of this tumour is malignant in 10% of patients, especially if there is a hereditary predisposition. Therefore, early detection and complex treatment of the disease are essential.

Key words: secondary hypertension, paraganglioma, genetic predisposition.

Úvod

Hypertenzi v pediatrické populaci definujeme jako krevní tlak (TK) ≥ 95 . percentil pro daný věk, výšku a pohlaví (definice platí do 15 let, od 16 let dle Evropských doporučení je definice stejná jako v dospělosti). Je definován i pojem prehypertenze (nebo vysoký normální tlak) pro hodnoty TK ≥ 90 . percentil. Prevalence hypertenze u dětí se odhaduje mezi 1 a 5 % dle daných socioekonomických poměrů země. Ve vyspělých zemích je v posledních letech jasný

stoupající trend, zejména na vrub primární hypertenze u dětí s BMI ≥ 85 . percentilem. Standardem současných doporučení je měření TK u dětí od 3 let při každé preventivní prohlídce u pediatra (1, 2).

Primární (esenciální) hypertenze, která zcela převažuje v dospělé populaci, se změnou životního stylu v posledních desetiletích stále častěji objevuje i u dětí, především adolescentů > 12 let, zvláště při současné pozitivní rodinné anamnéze a přítomnosti nadváhy či obezity.

Procentuální zastoupení sekundární hypertenze se liší dle jednotlivých studií, ale všechny se shodují ve vyšší míře její prevalence u dětí preadolescentních, obzvláště pak u dětí mladších 6 let. Hypertenze může být totiž prvním či jediným projevem onemocnění, u 2/3 pacientů se jedná o onemocnění renální (renoparenchymatózní či renovaskulární). Nejedná se o však o jedinou možnou příčinu (Schéma 1). Ačkoli jsou příčiny kardiovaskulární, endokrinní a další méně obvyklé, je nutné na ně myslet (1, 3).

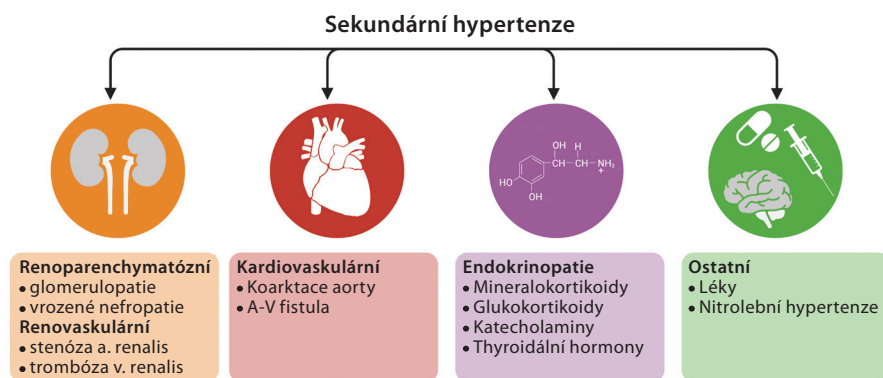


MUDr. Simona Ulrich
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
simona.ulrich@outlook.com

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2023;24(2):116-119

Článek přijat redakcí: 18. 12. 2022

Článek přijat k publikaci: 1. 3. 2023

Schéma 1. Etiologie sekundární hypertenze (vytvořeno pomocí Biorender.com)

Kazuistika

U našeho 11letého pacienta první obtíže vznikly 12 měsíců před stanovením diagnózy, kdy se začaly objevovat náhle stavy pocení, nevolnosti a zblednutí, vždy se horšily po infektech a trvaly několik dnů. V místě bydliště byl chlapec 11 měsíců před diagnózou hospitalizován pro dysfunkci levé komory s elevací srdečních enzymů, stav byl uzavřen jako akutní myokarditida suspektně parvovirové etiologie (při jeho PCR pozitivitě v krvi), došlo k jeho úplné úpravě na terapii imunoglobuliny, kortikosteroidy a antiinfektivy. Chlapec byl dále sledován na kardiologii s normálním nálezem, pouze pro přetrvávající hypertenzi korigovanou terapií enalapilem.

O 10 měsíců později byl pacient hospitalizován pro recidivu klinických i laboratorních (troponin I 2 241 ng/l, CK-MB 9,5 ng/ml; NT-proBNP > 35 000 ng/l) známek akutní myokarditidy, navíc udával bolesti břicha. Při současném SARS-CoV-2 pozitivitě byl k další péči přeložen na Pediatrickou kliniku FN Motol, kde byla při příjmu echokardiograficky opět popsána dysfunkce levé komory, klinicky dominovala centralizace oběhu, tachykardie (140/min), hypertenze (160/120 mmHg), tachypnoe s oxygenodependencí a febrilie. MRI srdce prokázala difúzní edém myokardu. Na léčbě imunoglobuliny, levosimendanem a antiinfektivy se stav opět zlepšil, ale přetrvávající hypertenze na kombinované léčbě ACE inhibítorem a betablokátelem vedla ošetřujícího lékaře k vyšetření jejích možných příčin.

V rámci vyšetřovacího procesu byl při ultrazukovém vyšetření ledvin a nadledvin popsán tumor paravertebrálně vpravo v úrovni hilu jater. Doplněné zobrazovací metody (MRI – obrázek 1, CT angiografie – obrázek 2) vyslo-

vily podezření na prokrvácený paragangliom o velikosti 28 × 36 × 56 mm s intimním vztahem k aortě, dolní duté žíle a renálním cévám. V krvi pacienta byla potvrzena významně zvýšená hladina normetanefrinu (12,397 nmol/l při normě 0,140–0,540 nmol/l). Pacient po přípravě alfa a betablokátelem podstoupil náročný cévně-chirurgický výkon s parciální náhradou dolní duté žíly a aorty z GoreTexu. Histologicky byl následně potvrzen paragangliom.

Po výkonu se však rozvinula obtížně kontrolovatelná hypertenze, vyžadující čtyřkombinaci antihypertenzní medikace (Schéma 2). Pacient byl dále dovyšetřován k vyloučení přítomnosti dalších ložisek. Na doplněném PET-MRI jsme našli mnohočetný proces ve skeletu, tedy metastatický rozsev, některá z nich akumulovala i ¹²³I-MIBG. Diagnózu metastatického paragangliomu podpořila i zvýšená hladina normetanefrinu ve 24hodinovém sběru moči.

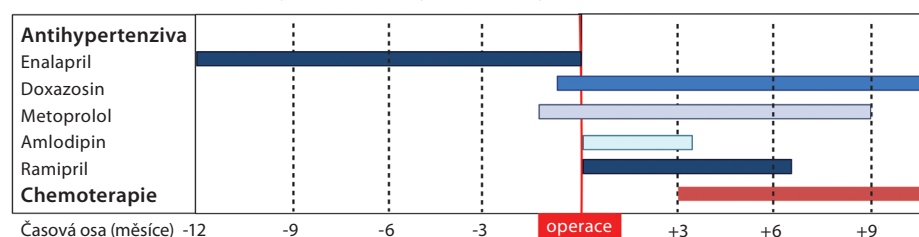
Dle současných doporučení pro léčbu metastatického paragangliomu chlapec zahájil léčbu systémovou chemoterapií (režim CVD – cyklofosamid, vinkristin, dakarbazin). Již po podání první série chemoterapie došlo k významné úpravě krevního tlaku až hypotenzím s klinickými příznaky a v průběhu dalších měsíců bylo možné redukovat antihypertenzní terapii až na současnou monoterapii

Obr. 1. MRI (STIR): tumor paravertebrálně vpravo s těsným vztahem k aortě a dolní duté žíle**Obr. 2.** CT angiografie – patrný defekt v náplni dolní duté žíly kaudálně od expanze

alfablokátelem. Kontrolní PET-MRI vyšetření po 3. a 9. sérii léčby potvrzují parciální remisi onemocnění (obrázek 3), podobně jako hladiny metanefrinů.

Diskuze

Myokarditida, onemocnění charakterizované zánětlivým infiltrátem srdečního sva-

Schéma 2. Časová osa antihypertenzní léčby pacienta (vytvořeno pomocí Biorender.com)

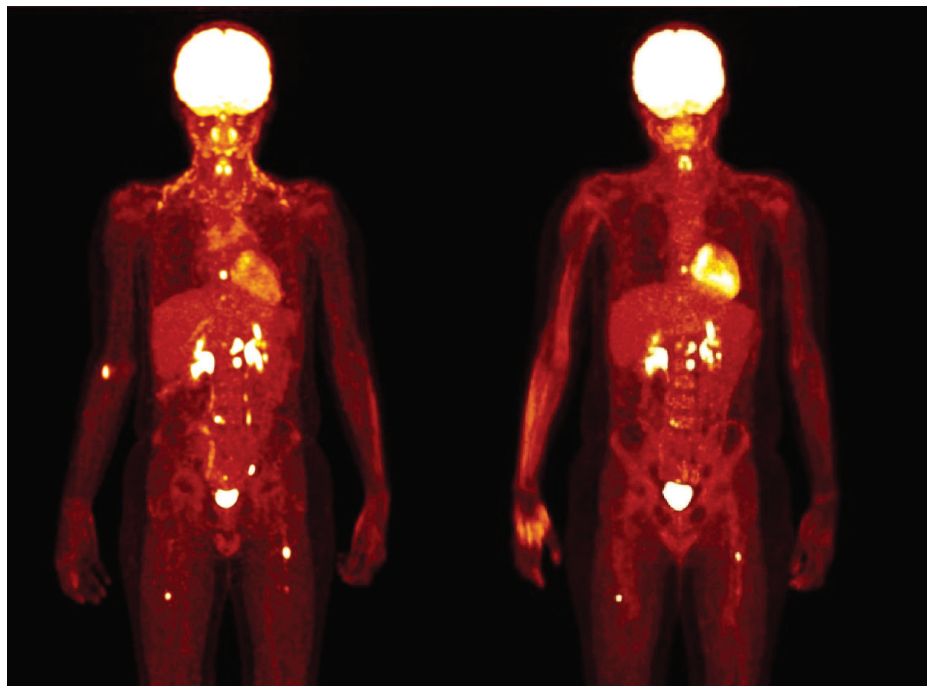
lu, představuje diagnostický a terapeutický oříšek nejen u dětí. Její příčiny jsou heterogenní (infekční, autoimunní, hypersenzitivní a toxické), ale u dětí významně převažují myokarditidy virového původu. Manifestace a průběh se velmi liší od subklinického průběhu po srdeční selhání refrakterní na léčbu, arytmie, anginózní projevy či náhlou srdeční smrt (4, 5). Velmi raritní, nicméně literárně popsanou příčinou klinicky závažné myokarditidy jsou katecholaminy secernující tumory. Katecholaminy a jejich oxidační produkty mohou mít na myokard toxický efekt. Chronická expozice myokardu katecholaminům vede k down-regulaci β -adrenergických receptorů, a tedy snižuje funkci myofibril (histologicky lze nalézt nekrózy, infiltraci neutrofilů a fibrózy). MRI srdce je metodou volby k objektivizaci radiologických známek myokarditidy či kardiomyopatií, které může dlouhodobá expozice katecholaminům indukovat (6–8).

Skupina nádorů vycházející z neuroendokrinní chromaffinní tkáně zahrnuje nádory dřeň nadledvin (feochromocytomy) a tumory sympatických či parasympatických paraganglií (paragangliomy) v oblasti břicha, hrudníku či krku. Typicky se tyto nádory projevují hypertenzí (u 90 % pacientů), palpitacemi, cefaleou, pocením, bledostí či psychickými změnami, příznaky mohou být záchvatovité či setrvalé, ale také se nemusí objevit vůbec. Právě díky variabilitě a nízké specifitě symptomů může být diagnóza těchto onemocnění protrahovaná (9–11).

K podezření na přítomnost paragangliomu/feochromocytomu obvykle vede anamnéza a fyzikální vyšetření pacienta se zaměřením na hodnoty TK a další projevy excessu katecholaminů. Diagnostické jsou pak zobrazovací metody (sonografie, MRI či CT) a hladina metanefrinů (metabolitů katecholaminů) v krevní plazmě (v současnosti preferována před 24hodinovým sběrem moči) (12). Definitivní diagnóza je určena vždy na základě histologického vyšetření. Další zobrazovací a nukleárně medicínské metody jsou využívány k určení stadia onemocnění.

Obvykle se tyto nádory chovají benigně a jsou lokalizované. Kompletní chirurgické odstranění tumoru pro ně představuje kurativní léčebnou metodu. Avšak u 10–15 % pacientů jsou již při diagnóze přítomny vzdá-

Obr. 3. PET-MRI před zahájením a po 9 sériích chemoterapie (parciální odpověď)



lené metastázy. V těchto případech je léčba multimodální (chemoterapie, radionuklidová léčba, cílená léčba, imunoterapie) a 5leté celkové přežití pacientů se dle jednotlivých studií pohybuje mezi 35 a 60 % (10, 13).

Vzhledem k tomu, že náš pacient v současnosti zareagoval na chemoterapii CVD příznivě, při trvající dobré odpovědi a toleranci je vhodné v ní pokračovat až do délky 20 cyklů (dle současných terapeutických doporučení). V případě progresu onemocnění se pak jako nejvhodnější uvádí změna cytostatik na temozolomid nebo terapie personalizované na základě somatického a germinálního celomomového vyšetření (použití PARP inhibitorů, tyrosin-kinázových inhibitorů (sunitinib, cabozantinib) či imunoterapie (pembrolizumab)) (9). V některých případech pacienti profitují z radionuklidové terapie ($[^{177}\text{Lu}]$ – DOTATATE či $[^{131}\text{I}]$ – MIBG v závislosti na výsledku diagnostických vyšetření). Další možností může být zařazení do klinické studie.

Studie v posledním desetiletí prokázaly genetickou predispozici u 30–40 % pacientů a somatické genové alterace u dalších 35–40 % pacientů s paragangliomy/feochromocytomy. Hereditární formy se vyskytují v mladším věku než sporadické a častěji vykazují maligní chování. Celkově je u dětí diagnostikováno 10–20 % celkového počtu těchto nádorů, až u 80 % z nich je nalezena

nádorová predispozice. Nejčastěji se jedná o mutace v genech *VHL*, *SDHB*, *SDHD* a *NF1*. Genetické vyšetření patří ke standardům vyšetření u paragangliomu/feochromocytomu a typ genetické mutace má vliv na klinické chování a management těchto pacientů. U dětí s vysokou mírou hereditárních forem je důležité vyšetřit i sourozence s ohledem na onkologickou prevenci a potřebnost zachytu časného stadia tumoru (9, 13).

U našeho pacienta byla potvrzena germinální mutace v *SDHB* genu, tedy nejčastěji asociovaná genetická predispozice s metastatickým paragangliomem. Výskyt této predispozice u dalších rodinných příslušníků vyžaduje jejich důkladné vyšetření a pravidelné celoživotní sledování (klinické, radiologické a biochemické). Nosiči *SDHB* mutace jsou sledováni nejen pro riziko rozvoje paragangliomu či feochromocytomu (celoživotní riziko 40 %, z toho 10 % maligních), ale i renálního karcinomu (riziko 3–5 %), gastrointestinálního stromálního tumoru (riziko 1 %), vzácněji i jiných malignit (10, 13–15). Dalším důvodem genetického vyšetření je možnost personalizované léčby dle recentně publikované klasifikace paragangliomů a feochromocytomů, která rozlišuje 3 skupiny těchto tumorů na základě jejich genetické alterace, a z toho vyplývajícího fenotypu a biologického chování (9).

Závěr

U preadolescentních dětí je hypertenze ve většině případů sekundární příčiny a při jejím záchytu je nutné dovyšetřit její etiologii. Paragangliom představuje velmi vzácnou příčinu sekundární hypertenze.

Zvláště sugestivní může být záchvatovitý průběh či další příznaky (palpitace, bolesti hlavy, pocení či nápadné zblednutí), nemusí však být vyjádřeny vždy. Včasná diagnóza je esenciální, neboť současné metody léčby pokročilých stadií nedosahují optimálních

výsledků. U více než třetiny paragangliomů/feochromocytomů jsou nalezeny hereditární predispozice, u těchto pacientů a jejich pozitivně vyšetřených příbuzných je nutné celoživotní sledování pro riziko rozvoje i další nádorů.

LITERATURA

1. Bouhanick B, Sosner P, Brochard K, et al. Hypertension in Children and Adolescents: A Position Statement From a Panel of Multidisciplinary Experts Coordinated by the French Society of Hypertension. *Front Pediatr.* 2021;9:680803.
2. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3).
3. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens.* 2015;28(1):73-80.
4. Law YM, Lal AK, Chen S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(6):e123-135.
5. Pomiato E, Perrone MA, Palmieri R, et al. Pediatric Myocarditis: What Have We Learnt So Far? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(5).
6. Santos JRU, Brofferio A, Viana B, et al. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab Res.* 2019;51(7):458-469.
7. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract.* 2008;14(9):1137-1149.
8. de Miguel V, Arias A, Paissan A, et al. Catecholamine-induced myocarditis in pheochromocytoma. *Circulation.* 2014;129(12):1348-1349.
9. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev.* 2022;43(2):199-239.
10. Flidner SMJ, Lehnert H, Pacak K. Metastatic paraganglioma. *Semin Oncol.* 2010;37(6):627-637.
11. Vicha A, Musil Z, Pacak K. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: new advances and future treatment options. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(3):186-191.
12. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, et al. Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites. *Clin Chem.* 2018;64(11):1646-1656.
13. Jochmanova I, Abcede AMT, Guerrero RJS, et al. Clinical characteristics and outcomes of SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(4):1051-1063.
14. Amar L, Pacak K, Steichen O, et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):435-444.
15. Turkova H, Prodanov T, Maly M, et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: an national institutes of health study. *Endocr Pract.* 2016;22(3):302-314.