

(40 %), ako súčasť napr. MEN syndrómu, von Hippel Lindau syndrómu, neurofibromatózy, alebo v dôsledku mutácie v géne pre SDHB a SDHD (sukcinát dehydrogenáza B a D) alebo v MAX géne (3, 4).

PPGL sú nádory produkujúce katecholamíny – adrenalín a/alebo noradrenalín, v prípade extraadrenálnych foriem zriedkavo dopamín. Katecholamíny sú secernované do krvného obehu u cca 70 % pacientov, v ostatných prípadoch sa v nádore ukladajú a následne spätne degradujú (1, 2).

Klinická symptomatológia PPGL môže byť veľmi variabilná, v cca 10 % sú asymptomatické, avšak najčastejšie dominujú prejavy zo strany kardiovaskulárneho systému, predovšetkým artériová hypertenzia. Typická triáda symptómov – paroxyzmálna hypertenzia, palpitácie a bolesti hlavy, býva prítomná iba u necelej štvrtiny pacientov, a je patognomická pre tumory so sekréciou adrenalínu. Pri PPGL s produkciou noradrenalínu sa obvykle vyskytuje fixovaná hypertenzia, bez typických vegetatívnych príznakov. Paragangliómy so sekréciou dopamínu sa prejavujú skôr ortostatickou hypotenziou (2, 5).

Akútna, ako aj dlhodobá expozícia myokardu vysokým hladinám katecholamínov môže mať významný kardiotoxický efekt. Katecholamíny indukované kardiomyopatie (CICMP) sa vyskytujú u 8 – 11 % pacientov s PPGL (6). CICMP môžu predstavovať závažné, až život-ohrožujúce komplikácie PPGL. U časti pacientov srdcové zlyhávanie môže byť prvým prejavom PPGL. Subklinické poškodenie myokardu sa zistilo pri pitve u viac ako polovice pacientov s PPGL (7). Podobná prevalencia subklinických zmien na srdci v zmysle diskrétnych fibróznych jaziev, bola popisovaná u pacientov s PPGL, ktorí podstúpili MRI srdca (8).

## Katecholamíny a srdce

Katecholamíny predstavujú hormóny a neurotransmitery, ktoré sa za fyziologických okolností podieľajú na regulácii funkcie kardiovaskulárneho systému, centrálného nervového systému, endokrinných orgánov, gastrointestinálneho traktu a pod. Sú produkované dreňou nadobličiek a tiež postsynaptickými neurónmi sympatikového nervového systému (5, 9).

Efekt katecholamínov na srdce je mediovaný dvoma typmi adrenergických receptorov –  $\alpha$  a  $\beta$  receptory. Noradrenalín má afinitu predovšetkým k  $\alpha$ -receptorom.  $\alpha$ -1 receptory sú exprimované predovšetkým v cievnnej stene koronárnych artérií, čím regulujú perfúziu myokardu. Majú vazokonstrikčný účinok a pri nadmernej stimulácii môžu viesť ku koronárnym vazospazmom a ischemii myokardu. V malej miere sa nachádzajú aj na povrchu komorových kardiomyocytov, kde majú pozitívny inotropný efekt a ich chronická aktivácia vedie k hypertrofii myokardu (9, 10).

$\alpha$ -2 receptory v srdci sú taktiež zodpovedné za vazokonstrikciu koronárnych artérií. Na funkciu myokardu majú však dominante inhibičný vplyv, čo vedie k poklesu kontraktility. Afinita adrenalínu k  $\alpha$ -2 receptorom je pri fyziologických koncentráciách malá, avšak pri katecholamínovej kríze u pacientov s adrenalín produkujúcim PPGL zohrávajú významnú úlohu v patogenéze CICMP (11).

Hlavným ligandom všetkých troch typov  $\beta$  adrenergických receptorov je adrenalín.  $\beta$ -1 receptory sú vysoko exprimované v predsieňovom

a komorovom myokarde a v okolí prevodového systému a celkovo tvoria až 80 % zo všetkých adrenergických receptorov srdca. Ich aktivácia vedie k zvýšeniu srdcovej frekvencie a vodivosti, a k zvýšeniu kontraktility myokardu. Efekt je priamo úmerný hladinám adrenalínu (9, 12).

$\beta$ -2 receptory sa v srdci nachádzajú v malom množstve, ich hlavnou úlohou je regulácia respiračného systému. K ich aktivácii dochádza už pri nízkych koncentráciách adrenalínu, keď sa prejaví ich relaxačný a negatívne inotropný efekt.

Úloha  $\beta$ -3 receptorov nie je úplne objasnená, avšak zaujímavý je ich duálny efekt na G-proteíny. Pri nízkych koncentráciách majú mierne stimulačný efekt, naopak pri výraznom excese katecholamínov, ktorý vedie k hyperaktivácii  $\beta$ -1 receptorov, majú negatívne inotropný a chronotropný efekt. Pravdepodobne slúžia ako „ochrana“ pred hyperstimuláciou sympatiku (13). Ich úloha v patogenéze CICMP však doposiaľ nebola skúmaná.

Noradrenalín-produkujúce PPGL sa manifestujú perzistentnou artériovou hypertenziou, zatiaľ čo typická triáda príznakov – paroxyzmálna hypertenzia, palpitácie a bolesti hlavy sú prejavom adrenalín-secernujúcich tumorov. Postihnutie srdca býva častejšie a závažnejšie u pacientov s PPGL s nadprodukciou adrenalínu (1, 2).

## Patogenéza CICMP u PPGL

U pacientov s PPGL v čase katecholamínovej krízy dochádza až k vyše 1000-násobnému zvýšeniu hladín katecholamínov, čo predstavuje extrémnu sympatikovú hyperaktiváciu (14). CICMP sa vyskytujú častejšie u adrenalín produkujúcich PPGL, s paroxyzmálnym charakterom sekrécie, avšak aj chronická expozícia myokardu vysokým koncentráciám adrenalínu, ako aj noradrenalínu, môže viesť k poškodeniu srdca (15).

Akútny katecholamínový excés môže viesť k alterácii funkcie myokardu v dôsledku ich priamej kardiotoxicity. Stimulácia  $\beta$ -1 receptorov vedie k zvýšeným metabolickým nárokom a k hypoxii kardiomyocytov. Prísun kyslíka do srdca je naopak znížený v dôsledku hyperaktivácie  $\alpha$ -2 receptorov, ktorá spôsobuje extrémnu koronárnu vazokonstrikciu, aj na úrovni mikrocirkulácie. Perfúzia je navyše zhoršená katecholamínmi indukovanou hyperagregáciou trombocytov v cirkulácii. Kombinácia týchto mechanizmov vedie k ischemizácii, zvýšeniu oxidačného stresu, a následne k „omráčeniu myokardu“ alebo tzv. „myokardiálnemu stuningu“, ktorý býva vo väčšine prípadov reverzibilný (16, 17).

Pri vysokých hladinách katecholamínov degradačný systém katechol-O-metyltransferáz nedokáže metabolizovať extrémne množstvo katecholamínov, preto dochádza k ich oxidácii, ktorej výsledkom je tvorba aminochrómov, ktoré zvyšujú oxidačný stres a potencujú apoptózu kardiomyocytov, ktorá neskôr indukuje fibrózu a remodeláciu myokardu (18).

Chronická aktivácia  $\beta$ -1 receptorov vedie k nadprodukcii  $\beta$ -arrestínu, ktorý je zodpovedný za desenzitizáciu  $\beta$ -adrenoreceptorov a tým k poklesu inotropného účinku adrenalínu (19).

Noradrenalín-produkujúce PPGL vedú k hypertrofii myokardu jednak priamo, chronickou stimuláciou  $\alpha$ -1 receptorov, ale aj nepriamo, dlhodobým tlakovým preťažením ľavej komory pri rezistentnej hypertenzii (20).