

Катехоламин-индуцированная кардиомиопатия у больных феохромоцитомой

Д.Г. Бельцевич, А.Б. Кузнецов, М.А. Лысенко, Л.Е. Кац, И.С. Гомжин, М.Ю. Юкина

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения РФ

Бельцевич Д.Г. – доктор мед. наук, главный научный сотрудник ФГБУ ЭНЦ; Кузнецов А.Б. – канд. мед. наук, врач отделения инвазивной кардиологии ФГБУ ЭНЦ; Лысенко М.А. – канд. мед. наук, врач отделения нейроэндокринологии ФГБУ ЭНЦ; Кац Л.Е. – канд. мед. наук, заведующая отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ ЭНЦ; Юкина М.Ю. – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения терапии ФГБУ ЭНЦ.

Обсуждаются причины специфического поражения миокарда у пациентов с феохромоцитомой и послеоперационным развитием отека легких, неспецифическими изменениями ЭКГ (катехоламин-индуцированная кардиомиопатия, КИ-КМП).

Материалы. В 2004–2012 гг. из 106 больных дифференциальная диагностика ИБС и КИ-КМП проводилась у 19 пациентов. 1-я группа – 13 больных, в анамнезе (медицинская документация) острый инфаркт миокарда. Диагностика ИБС осуществлялась только после проведения адекватной предоперационной α -блокады (по показаниям – дополнительно β -блокады). 2-я группа – 6 больных с отеком легких (на фоне нормотензии, через 10–70 мин после удаления опухоли) с повышением уровня биомаркеров некроза миокарда и/или ЭКГ-изменениями “ишемического типа” в раннем послеоперационном периоде. Из 19 больных только у одного доказана клинически значимая ишемия миокарда, требующая коррекции. Средние размер опухоли и время операции, степень предоперационной компенсации, суррогатные показатели интраоперационных колебаний АД не имели значимых различий между группами. Средний возраст пациентов 1-й группы был значимо старше, чем во 2-й (47 против 29). Все больные 2-й группы имели преимущественный адреналиновый тип секреции; в 1-й группе у 10 больных – норадреналиновый тип секреции, у 2 – смешанный, с преобладанием секреции норадреналина.

Вывод. У пациентов с преимущественным адреналиновым типом опухолевой секреции повышен риск возникновения отека легких. Обсуждается возможность применения α -метилпаратирозина в качестве основного средства предоперационной подготовки, а также средств, улучшающих контрактильную способность миокарда.

Ключевые слова: симптоматическая артериальная гипертензия, кардиомиопатия, опухоль надпочечников, феохромоцитома.

Cathecholamine-induced cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma

D.G. Beltsevich, A.B. Kuznetsov, M.A. Lysenko, L.E. Kats, I.S. Gomgjin, M.Yu. Yukina

Federal Endocrinological Research Center, Moscow

The article discusses the reasons of specific cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma and post-operation lungs oedema. 106 pheochromocytoma patients were operated between 2004 and 2012 in Endocrine Research Center, 19 of them were investigated for ischemia myocardial changes. This cohort is divided into 2 groups: the first one includes 13 patients with pre-operation notes of acute myocardial infarction (non-Q-developing), the second one consists of 6 patients with lung oedema in early postoperation time. All patients were operated after adequate preparation with α - and β -blockers. After clinical examination only 1 patient had conclusive ischemia, which required correction. Among reasons influencing a lung oedema (tumour size, manipulation time, age, sex, fluctuations of blood pressure) only the epinephrine type of tumor secretion was significant.

Conclusion. Patients with adrenaline type secretion of pheochromocytoma have a higher risk of a lung oedema. The level of risk doesn't depend on myocardial ischemia.

Discussion. Possibility and necessity of administration of tyrosin-kynase inhibitor (α -methylparatyrozine) or sensitizers of myocardial contraction (levosimendan) as the main means for preparation to a pheochromocytoma surgery in epinephrine-type patients must be considered.

Key words: pheochromocytoma, hypertension, adrenal tumor, cardiomyopathy.



Бельцевич Дмитрий Германович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: beltsevich@rambler.ru

В ранних исследованиях характер и механизмы поражения миокарда у пациентов с феохромоцитомой оценивали как ишемию и некроз в результате стенотического поражения коронарных артерий, а гиперкатехоламинемия при этом рассматривалась в роли фактора, индуцирующего развитие ишемического поражения. Эта точка зрения поддерживается результатами патоморфологических исследований у пациентов с феохромоцитомой, у которых выявляли стеноз и тромбоз коронарных артерий, некроз миокарда [1–4]. Современные сообщения позволяют говорить о достаточно высокой распространенности ИБС среди лиц с феохромоцитомой – острые формы ИБС (инфаркт миокарда без подъема *ST*/с подъемом *ST*) имели место у 9 из 145 (6,2%) пациентов с феохромоцитомой [5]. Проблема неспецифичности электрокардиографических изменений при кризовом течении феохромоцитомы (девиация *ST*, изменения комплекса *QRS*), кардиоцитолитического синдрома (положительные уровни маркеров миокардиального цитолиза – тропонина, МВ-фракции креатинфосфокиназы) обсуждается достаточно давно.

В то же время возрастает количество сообщений о специфическом неишемическом поражении миокарда у пациентов с феохромоцитомой, которое характеризуется развитием симптомов сердечной недостаточности (вплоть до тяжелого шока и отека легких), аритмий (в том числе и жизнеугрожающих желудочковых тахикардий), неспецифическими изменениями ЭКГ, гипертрофией или дилатацией полости миокарда левого желудочка, нарушениями локальной кинетики и снижением глобальной сократимости миокарда без значимого стенотического поражения коронарных артерий (катехоламин-индуцированная кардиомиопатия) [6].

В качестве основной причины ее развития рассматривается токсическое действие катехоламинов на миокард, которое опосредуется изменением плотности и функции β -адренорецепторов миокарда, активацией оксидативного стресса и индукцией апоптоза кардиомиоцитов.

W.B. Liao и соавт. (2000) [7] наблюдали 25 больных феохромоцитомой, у которых

были отмечены клинические, лабораторные и электрокардиографические изменения, характерные для апоптоза кардиомиоцитов разного генеза (как ишемического, так и дисгормонального). У 5 больных с наиболее тяжелыми клинико-лабораторно-инструментальными проявлениями миокардиодистрофии была проведена предоперационная коронарография. Ни у одного из них не было выявлено клинически значимых стенозов коронарных сосудов даже на фоне повышения АД во время процедуры.

G.J. Nass и соавт. (1988) [8] наблюдали 19 больных с аналогичными предоперационными изменениями миокарда, симулировавшими ишемическую болезнь сердца. В отдаленном послеоперационном периоде электрокардиографические изменения у подавляющего большинства пациентов регрессировали.

Крайне интересна в этом отношении работа P. Van Braeckel и соавт. (2009) [9], в которой авторы проводят параллель между феохромоцитомой и стресс-кардиомиопатией (инвертированной, такоцубо), изучение которой началось относительно недавно.

Стрессовая кардиомиопатия, или кардиомиопатия такоцубо (от яп., такоцубо – ловушка для осьминога) характеризуется транзиторным шарообразным расширением верхушки левого желудочка. Основным компонентом патогенеза этого состояния является неишемическая природа этой кардиомиопатии. В этой ситуации развивается внезапное преходящее снижение сократимости миокарда. В связи с тем что слабость миокарда может вызываться эмоциональным стрессом, например смертью любимого человека, состояние также называется “синдромом разбитого сердца”.

Такоцубо-кардиомиопатия (КМП) имеет клинические характеристики, типичные для острого коронарного синдрома с повышением сегмента *ST*/ без повышения сегмента *ST*, – острое начало, болевой синдром в грудной клетке, элевацию сегмента *ST* или глубокие *T* на ЭКГ, диагностически значимое повышение уровня биомаркеров некроза миокарда. В отличие от ишемического поражения миокарда нарушения локальной кинетики левого желудочка не соответствуют зоне кровоснаб-

жения какой-либо коронарной артерии, а захватывают либо верхушечные сегменты (классический вариант), либо базальные и средние сегменты (инвертированный вариант). При этом отмечается снижение фракции выброса левого желудочка, которое в ряде случаев достигает критических значений и сопровождается развитием кардиогенного шока. В то же время нарушения локальной кинетики левого желудочка и снижение глобальной функции носят обратимый характер. Коронарография не выявляет значимого стенотического поражения коронарных артерий. Прогноз относительно благоприятный, госпитальная смертность составляет 1,1% [10].

Механизмы развития такоцубо-КМП до конца не установлены. В качестве возможных механизмов рассматриваются индуцированный катехоламинами генерализованный спазм мелких коронарных артерий, нарушения микроциркуляции и катехоламин-индуцированное повреждение миокарда [10]. Совсем недавно была предложена еще одна экспериментально подтвержденная гипотеза, объясняющая механизмы развития такоцубо-КМП. Развитие характерной локализованной дисфункции миокарда связано с базально-апикальным градиентом β_2 -адренорецепторов и специфическим влиянием высоких плазменных концентраций адреналина на β_2 -адренорецепторы. Адреналин в высоких концентрациях вызывает β_2 -рецепторно-опосредованное угнетение сократимости миокарда в области верхушки левого желудочка за счет “переключения” на ассоциированные с протеином G механизмы ингибирования сокращения кардиомиоцитов [11].

Несмотря на различные гипотезы, роль катехоламинов в развитии такоцубо-КМП является почти общепризнанной.

Такоцубо-подобная КМП описана и у пациентов с феохромоцитомой. В отличие от пациентов с классической такоцубо-КМП пациенты с катехоламин-индуцированной такоцубо-подобной КМП достоверно моложе, имеют более высокую частоту развития тяжелой сердечной недостаточности и кардиогенного шока [12]. Описаны случаи периперационного развития катехоламин-инду-

цированной такоцубо-подобной КМП у пациентов с феохромоцитомой [13].

Очевидно, что изучение патофизиологических и патоморфологических механизмов возникновения стрессовой кардиопатии (такоцубо) может привести к лучшему пониманию изменений, возникающих у небольшого количества больных с феохромоцитомой, у которых развивается острая левожелудочковая недостаточность (отек легких) даже в условиях адекватной предоперационной подготовки и отсутствия коронарной болезни.

В эпоху, когда у пациентов с феохромоцитомой не достигалась предоперационная компенсация АГ, считали, что у части больных нельзя дифференцировать изменения, возникшие в результате прямого воздействия катехоламинов на миокард, от предшествующих заболеванию “коронарных проблем”. После того как была определена важность и необходимость проведения предоперационной α -адренергической блокады, стало абсолютно понятным, что когда на фоне α -блокады исключается фактор АГ и компенсирован гиповолемический синдром, критерии диагностики ИБС не отличаются от таковых в стандартной ситуации.

В Эндокринологическом научном центре в 2004–2012 гг. наблюдались 106 пациентов с феохромоцитомой. Диагностика ИБС осуществлялась только после проведения адекватной предоперационной α -блокады (по показаниям – дополнительно β -блокады). Ограничение 2004 годом связано с тем, что только с этого времени оценивалась эффективность предоперационной подготовки (на основании отсутствия гипертензивных эпизодов и коррекции гиповолемического синдрома).

Из 106 пациентов дифференциальная диагностика ИБС и катехоламин-индуцированной КМП проводилась у 19 больных феохромоцитомой. Основанием являлось:

- в 1-й группе – 13 больных – данные эпизодов из различных лечебных учреждений о наличии в анамнезе острого инфаркта миокарда. У 4 из 13 больных отмечался болевой синдром, который мог быть ассоциирован с ИБС. Возраст больных колебался от 37 до 74 лет, средний возраст составил 54 года; соотношение мужчины/женщины – 5/8;

Влияние интраоперационных факторов на риск отека легких

Фактор	1-я группа (без отека легких, $n = 13$)	2-я группа (с отеком легких, $n = 6$)
Время выделения опухоли, мин (m, min, max)	47 [30; 75]	44 [30; 70]
Размер опухоли, см (m, min, max)	4,7 [3,0; 9,0]	4,5 [3,0; 9,5]
Гипотензивная девиация АД после отключения опухоли (m, min, max)	5 [0; 90]	0 [0; 0]
Тип преобладающей секреции	*10 чел. (76,9%) – норадреналиновый 3 чел. (23,1%) – смешанный	*6 чел. (100%) – адреналиновый
Средний возраст, годы (m, min, max)	*54 [32; 72]	*34 [17; 39]

* Различие показателей 1-й и 2-й групп статистически значимо ($p < 0,01$).

• во 2-й группе – 6 больных с повышением уровня биомаркеров некроза миокарда и/или кардиографическими (ЭКГ-) изменениями “ишемического типа” в раннем послеоперационном периоде (возраст от 28 до 49 лет, средний возраст 34 года, соотношение мужчины/женщины – 4/2). Интраоперационно у 6 больных (после “отключения” опухоли от системного кровотока) отмечен отек легких, который развился не на высоте повышения АД, а после удаления опухоли в промежутке от 10 до 70 мин.

У всех 19 пациентов на предоперационном этапе проводилось кардиологическое обследование, включавшее ЭКГ, ЭхоКГ. Суточный ЭКГ-мониторинг проведен у 5 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы. Показаниями являлись нарушения ритма в анамнезе или по данным стандартной ЭКГ.

У 8 из 13 пациентов 1-й группы проведен нагрузочный тредмил-тест. У 5 больных тредмил-тест не проводился в связи с медикаментозной β -блокадой, этим больным сразу проводили коронарографию. Всего коронарография проведена у 7 из 13 пациентов 1-й группы.

Результаты тредмил-теста в 1-й группе: у 6 пациентов диагноз ИБС не подтвердился (толерантность к нагрузке высокая). У одного пациента 62 лет диагностирована ИБС (толерантность к нагрузке низкая). Еще у одного больного 72 лет тест прекращен в связи с индукцией экстрасистолии на фоне физической нагрузки.

Результаты коронарографии в 1-й группе: только у одного больного (пациент 62 лет с положительным нагрузочным тестом) диагностировано критическое сужение (более

80% просвета) коронарных артерий в трех местах. Произведено коронарное стентирование в плановом порядке. У второго больного 72 лет (с индукцией экстрасистолии на фоне физической нагрузки) сужение коронарных артерий составило не более 50% (признано не требующим хирургической коррекции). Больной был оперирован по поводу феохромоцитомы без кардиальных осложнений.

Во 2-й группе 2 больным из 6, перенесшим в раннем послеоперационном периоде отек легких и имевшим комплекс “повышенный уровень тропонина + девиация сегмента ST”, проведена коронарография; данных за изменения коронарных артерий не выявлено. У остальных 4 из 6 пациентов отмечена регрессия цитолитического синдрома и кардиографических изменений на 2-е сутки после операции и диагноз ИБС исключен на основании ЭхоКГ (отсутствие зон гипокинеза) и отрицательного тредмил-теста.

Таким образом, из 19 обследованных больных с феохромоцитомой с подозрением на ишемическое поражение коронарных артерий только у 1 больного с длительным анамнезом загрудинных болей доказана клинически значимая ишемия миокарда, требующая коррекции.

Мы провели анализ ряда факторов, которые могли привести к наиболее тяжелому кардиальному осложнению (отеку легких). В качестве группы сравнения взята группа из 13 больных с феохромоцитомой с подозрением на ИБС, у которых не было отмечено отека легких (таблица).

Статистически значимые отличия отмечены только по критерию преобладающего

типа опухолевой секреции: у всех 6 пациентов по данным предоперационной лабораторной диагностики отмечен адреноалиновый тип секреции. Двое из 6 пациентов имели синдром МЭН 2-го типа. В группе сравнения у 10 больных отмечен норадреноалиновый тип секреции, у 2 – смешанный, с преобладанием секреции норадреноалина.

Также отмечены различия по возрасту в группах: с отеком легких пациенты были значительно моложе, однако, с нашей точки зрения, этот факт является производным от более раннего времени манифестации опухоли при адреноалиновом типе секреции.

Необходимо отметить, что в наш анализ не были включены пациенты с острой левожелудочковой недостаточностью, оперированные до 2000 г. В то время не было возможности определять уровень фракционированных метанефринов (а значит, и определять преимущественный тип секреции), не применялась современная предоперационная подготовка и сложно было установить влияние различных факторов на возникновение отека легких. Однако даже в то время у специалистов, имеющих большой опыт, сложилось мнение о более вероятном отеке легких у пациентов с синдромом МЭН 2-го типа. В настоящее время мы знаем, что именно при этом синдроме опухоль преимущественно секреторирует адреноалин.

Таким образом, можно сделать вывод о повышенном риске возникновения острой левожелудочковой недостаточности у пациентов с преимущественным адреноалиновым типом опухолевой секреции.

На основании проведенного исследования мы считаем, что нет достаточных данных (малое число больных, отсутствие интраоперационного эхокардиографического мониторинга) для определенного заключения о патогенетической взаимосвязи данного осложнения (острой левожелудочковой недостаточности) со стрессовой кардиомиопатией (такоцубо).

Сложность оценки периоперационной КМП у пациентов с феохромоцитомой заключается в том, что состояние, описываемое как отек легких, иногда не связано с катехоламин-индуцированной дисфункцией левого желудочка. Отек легких может быть

компонентом так называемого острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, или острого повреждения легких, которое характеризуется клиническими признаками диффузного двустороннего отека легких при отсутствии признаков сердечной дисфункции, перегрузки жидкостью, хронических легочных болезней и повышения давления заклинивания легочной артерии выше 18 мм рт. ст. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома включает повреждение и воспаление альвеол и микроциркуляторного русла, которое приводит к повышению проницаемости легочных капилляров [14].

Развитие острого респираторного дистресс-синдрома взрослых встречается у пациентов с феохромоцитомой [15–23], в том числе и во время оперативного лечения опухоли [24–25]. Симптомы возникают при инфузии высоких доз катехоламинов у экспериментальных животных, что рассматривается в качестве ведущей причины повреждения легочных капилляров с последующим повышением их проницаемости и развитием негидростатического отека легких [26–28].

Локальное баллонообразное расширение верхушки сердца, характерное для стрессовой кардиопатии (такоцубо), выявленное интраоперационно при феохромоцитоме по данным ЭхоКГ на высоте острой сердечной недостаточности, может доказать связь между этими явлениями. Это, в свою очередь, позволит сформировать группу риска больных, требующих готовности анестезиологов и кардиологов для применения специальных средств. Нам кажется, для указанной группы больных в первую очередь должны рассматриваться следующие две позиции.

1. Применение α -метилпаратирозина в качестве основного средства предоперационной подготовки

В качестве предоперационной подготовки у пациентов с феохромоцитомой в настоящее время применяются α - и β -адреноблокаторы, которые не препятствуют выбросу катехоламинов опухолью. С той же целью может быть использован альфа-метилпаратирозин, который блокирует синтез катехоламинов и применяется как средство для дли-

тельного контроля симптомов у пациентов со злокачественной, неоперабельной феохромоцитомой.

В то же время имеются сообщения о применении α -метилпаратирозина в качестве компонента предоперационной подготовки у пациентов с феохромоцитомой. Применение α -метилпаратирозина совместно с α -адреноблокаторами в сравнении с монотерапией α -адреноблокаторами обеспечивает более адекватный интраоперационный контроль АД, меньшую потребность в интраоперационной гипотензивной терапии [29–31]. Кроме того, включение α -метилпаратирозина в фармакологическую подготовку приводит к снижению частоты постоперационной гипотонии и уменьшает потребность в применении вазопрессоров и вольумической поддержки [29, 31].

Таким образом, потенциально α -метилпаратирозин может рассматриваться как препарат, который может снизить риск тяжелого периоперационного повреждения миокарда у пациентов высокого риска, однако для уточнения роли α -метилпаратирозина в предоперационной подготовке пациентов с феохромоцитомой требуется проведение рандомизированных клинических исследований.

2. Применение при отеке легких средств, улучшающих контрактильную способность миокарда (левосимендан)

В остро возникшей ситуации периоперационного отека легких при отсутствии симптомов кардиогенного шока и выраженной гипотензии могут применяться β -адреноблокаторы, ИАПФ и диуретики. При наличии кардиогенного шока применяются инотропные средства (аналоги катехоламинов), внутриаортальная баллонная контрапульсация [32]. В то же время применение β -адреномиметиков потенциально может усугубить повреждение миокарда и увеличить смертность.

В качестве оптимального препарата для лечения наиболее тяжелых вариантов катехоламин-индуцированного повреждения миокарда, сопровождающихся кардиогенным шоком, возможно применение левосимендана, являющегося сенситайзером кальциевых каналов кардиомиоцитов и обладающего инотропным эффектом, без стимуляции β -адре-

ноблокаторами. В экспериментальных моделях такоцубо-КМП левосимендан улучшал сократимость миокарда без негативного влияния на смертность [11] и в сравнении с β -адреномиметиками улучшал выживаемость у пациентов с тяжелой острой сердечной недостаточностью [33] и у пациентов с критическими состояниями [34].

Случаи успешного применения левосимендана у пациентов с феохромоцитомой, осложненной катехоламин-индуцированной КМП с развитием кардиогенного шока, носят единичный характер [35].

Левосимендан может рассматриваться как перспективный препарат для лечения наиболее тяжелых, осложненных кардиогенным шоком случаев катехоламин-индуцированных КМП.

Список литературы

1. Priest W.M. Pheochromocytoma with fatal myocardial infarction in a managed 22. BMJ. 1952; 860–861.
2. Northfield T.C. Cardiac complications of pheochromocytoma. Brit. Heart J. 1967; 29: 588.
3. Cohen C.D., Dent D.M. Pheochromocytoma and acute cardiovascular death (with special reference to myocardial infarction). Postgraduate Med. J. 1984; 60: 111–115.
4. Lebedevskaia V.P. Pathomorphological changes in the heart and its vessels in adrenal pheochromocytoma. Arkh. Patol. 1981; 43 (9): 26–30.
5. Zelinka T., Petrák O., Turková H., Holaj R. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. Horm. Metab Res. 2012; 44 (5): 379–384.
6. Kassim T.A., Clarke D.D., Mai V.Q. et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy. Endocrinol. Pract. 2008; 14 (9): 1137–1149.
7. Liao W.B., Liu C.F., Hing-Wen Chiang H.W. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. Am. J. of Emer. Med. 2000; 5: 622–625.
8. Hass G.J., Tzagournis M., Boudoulas H. Pheochromocytoma: catecholamine-mediated electrocardiographic changes mimicking ischemia. Am. Heart J. 1988; 116: 1363–1365.
9. Van Braeckel P., Carlier S., Steelant P.J. et al. Perioperative management of pheochromocytoma. Acta Anaesthesiol Belg. 2009; 60 (1): 55–66.
10. Gianni M., Dentali F., Grandi A.M. et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. Eur. Heart J. 2006; 27: 1523–1529.
11. Paur H., Wright P.T., Sikkil M.B., Tranter M.H. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of takotsubo cardiomyopathy. Circulation. 2012; 126 (6): 697–706.

12. Agarwal V., Kant G., Hans N., Messerli F.H. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Int. J. Cardiol.* 2011; 153 (3): 241–248.
13. Koeth O., Mark B., Cornelius B. et al. Cardiogenic shock after adrenalectomy for pheochromocytoma. *Internist (Berl.)*. 2007; 48 (2): 189–193.
14. Leaver S.K., Evans T.W. Acute respiratory distress syndrome. *BMJ*. 2007; 335: 389–394.
15. Blom H.J., Karsdorp V., Birnie R., Davies G. Pheochromocytoma as a cause of pulmonary oedema. *Anaesthesia*. 1987; 42 (6): 646–650.
16. Coppens F., Tsicopoulos A., Marquette C.H. et al. Pheochromocytoma revealed by pulmonary edema. *Rev. Mal. Respir.* 1989; 6 (5): 457–459.
17. Ford J., Rosenberg F., Chan N. Pheochromocytoma manifesting with shock presents a clinical paradox: a case report. *Can. Med. Assoc. J.* 1997; 157: 923–925.
18. Mok C.C., Ip T.P., So C.C. Pheochromocytoma with adult respiratory distress syndrome mimicking septicaemic shock. *Med. J. Aust.* 1997; 166 (12): 634–635.
19. Naeije R., Yernault J.C., Goldstein M., Corhil A. Acute pulmonary oedema in a patient with pheochromocytoma. *Intensive Care Med.* 1978; 4 (3): 165–167.
20. O'Hikeys S., Hilton A.M., Whittaker J.S. Pheochromocytoma associated with adult respiratory distress syndrome. *Thorax*. 1987; 42: 157–158.
21. Peter W., Jacob B.G., Engelhardt D., Decker W. An usual cause of acute lung edema requiring artificial respiration in a 25-year-old patient. Adrenal pheochromocytoma. *Internist (Berl.)*. 2002; 43 (10): 1285–1288.
22. Porzig A., Matthay K.K., Dubois S. et al. Proteinuria in metastatic pheochromocytoma is associated with an increased risk of Acute Respiratory Distress Syndrome, spontaneously or after therapy with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG). *Horm. Metab. Res.* 2012; 44 (7): 539–542. doi: 10.1055/s-0032-1311634.
23. Van der Kleij F.G. Adult respiratory distress syndrome due to pheochromocytoma as the initial presentation of multiple endocrine neoplasia type IIA syndrome. *Am. J. Med.* 1999; 107 (4): 401.
24. Malhotra S.K., Ramprabu K., Dutta A., Behera A. An unusual cause of respiratory distress and hypotension following removal of a pheochromocytoma. *Can. J. Anaesth.* 2002; 49 (10): 1099–1100.
25. Touboul J.L., Sicard J.F., Cresson E., Michel F. Acute non-cardiogenic pulmonary edema during resection of a bladder paraganglioma (pheochromocytoma). *Rev. Pneumol. Clin.* 1985; 41 (3): 197–199.
26. Theodore J., Robin E.D. Pathogenesis of neurogenic pulmonary oedema. *Lancet*. 1975; 2 (7938): 749–751.
27. Theodore J., Robin E.D. Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 113 (4): 405–411.
28. Malik A.B. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema. *Circ. Res.* 1985; 57: 1–18.
29. Perry R.R. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Ann. Surg.* 1990. 212 (5): 621–628.
30. Sand J., Salmi J., Saaristo J., Auvinen O. Preoperative treatment and survival of patients with pheochromocytomas. *Ann. Chir. Gynaecol.* 1997; 86 (3): 230–232.
31. Steinsapir J., Carr A.A., Prisant L.M., Bransome E.D. Jr. Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157 (8): 901–906.
32. Koulouris S. Takotsubo cardiomyopathy: the “broken heart” syndrome. *Hellenic J. Cardiol.* 2010; 51: 451–457.
33. Delaney A., Bradford C., McCaffrey J. et al. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. J. Cardiol.* 2010; 138 (3): 281–289.
34. Landoni G., Mizzi A., Biondi-Zoccai G. et al. Levosimendan reduces mortality in critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Minerva Anestesiol.* 2010; 76 (4): 276–286.
35. Westaby S., Shahir A., Sadler G. et al. Mechanical bridge to recovery in pheochromocytoma myocarditis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009; 6 (7): 482–487.