

# Pheochromocytoma paraganglioma and constipation

นพ.บวรคุณ ตันติวุฒิภูกุล  
รศ.นพ.สารัช สุทธโยธิน

Pheochromocytoma และ paraganglioma เป็น neuroendocrine tumor ที่พบได้ไม่บ่อย โดยอาการแสดงที่พบบ่อย ได้แก่ อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตสูง หัวใจวาย กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) หรือ paroxysmal attack อาการในระบบอื่นๆ จะพบได้น้อยกว่า เช่น อาการทางระบบทางเดินอาหาร โดยมีได้ตั้งแต่อาการน้อย เช่น ท้องอืด ท้องผูก จนถึงอาการรุนแรง เช่น ภาวะลำไส้อุดตัน toxic megacolon หรือ perforation

อาการท้องผูกสามารถพบได้ในผู้ป่วย pheochromocytoma และ paraganglioma โดยมีรายงานความชุกระหว่าง 5-8% โดยจากการรวบรวมผู้ป่วยในการศึกษาขนาดใหญ่ที่สุดของ MD Anderson ระหว่างปี 2005–2014 พบว่ามีผู้ป่วย Pheochromocytoma และ paraganglioma ที่มาอาการท้องผูก 23 รายจาก 396 ราย โดยนิยามของอาการท้องผูกคือความรู้สึกไม่สบายในการถ่ายอุจจาระที่มีความถี่การถ่ายอุจจาระน้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และหรือมีความลำบากในการขับถ่าย กล่าวคือต้องเบ่งถ่าย หรือใช้ manual maneuvers รวมถึงความรู้สึกถ่ายไม่หมด

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามระดับความรุนแรงของอาการท้องผูก และความถี่ที่พบ

**ตารางที่ 1 – ลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษา**

ความรุนแรง	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนถึงการวินิจฉัย (median, range; month)	นิยามระดับความรุนแรงของอาการท้องผูก
Grade 1	8 (35%)	1.9 (0.5–3.5)	Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification, or enemas
Grade 2	7 (30%)	3.8 (2.2–5)	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas; symptoms limit instrumental activities of daily living (driving, seating)
Grade 3	1(4%)	6	Manual evacuation is indicated; symptoms limit self-care activities of daily living
Grade 4	5(22%)	9 (8.3–13)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Grade 5	2(9%)	15 (12-18)	Death resulting from the constipation

**ตารางที่ 2 – ลักษณะที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกและไม่มีอาการท้องผูก**

	Constipation	Without constipation	Statistically significance
Median age (years)	46 (25–71)	41.1 (5–78)	Non-significant
Sex	Male 14, Female 9	Male 181, Female 192	Non-significant
Median primary tumor size	6.9 cm	6.5 cm	Non-significant
Non metastatic	23:13	244:129	Significant (P 0.043)

Vs Metastatic		(metastatic disease increased likelihood of constipation)
---------------	--	---

นอกจากนี้จากลักษณะที่กล่าวไปแล้ว ปัจจัยอื่นที่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกและไม่มีอาการ คือ urine normetanephrine และ plasma metanephrine ( $P < 0.001$ ) โดยมี Odd ratio 1.025 ( $P 0.035$ ) และ 1.021 ( $P 0.018$ ) ตามลำดับ โดยพบว่าผู้ป่วย Pheochromocytoma และ paraganglioma ที่มีระดับ normetanephrine และ metanephrine ปกติ ไม่พบว่ามีอาการท้องผูกเลย

กลไกการเกิดโรคอธิบายจากกลไกที่ลำไส้มี alpha 1, 2 และ beta 2 receptor ที่จับกับ adrenaline และ noradrenaline ทำให้กระตุ้น G-protein dependent pathway ที่ไปกระตุ้น adenylate cyclase ให้เปลี่ยน ATP เป็น cAMP ที่ควบคุม protein kinase A ต่อไป สุดท้ายทำให้เกิดการหดตัวของ Splanchnic vascular smooth muscle และ pyloric and ileocecal sphincters

Catecholamine ที่มากเกินไปทำให้เกิดการกระตุ้นอย่างต่อเนื่อง ของ vasoconstriction ของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ ร่วมกับภาวะความดันโลหิตสูงที่ทำให้เกิด fibrinoid necrosis ของ intramural arteriole ทำให้มีเลือดไปเลี้ยงลำไส้ลดลง และทำให้ลำไส้บีบตัวลดลง ส่งผลให้อุจจาระค้างในลำไส้มากขึ้น และอุจจาระแข็งตัวมากขึ้น ไปติดกับผนังลำไส้จนเกิด pressure necrosis และ bowel wall ischemia นอกจากนี้ลำไส้ที่เคลื่อนไหวตัวลดลงยังทำให้เกิดภาวะลำไส้อุดตันจนรุนแรงเป็น megacolon และทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมาได้ เช่น colitis หรือ perforation

การรักษาอาการท้องผูกขึ้นกับระดับความรุนแรงของอาการท้องผูก โดย grade 1-2 สามารถรักษาโดยรับประทานอาหารที่มีกากใยสูง (>24 กรัม/วัน), ดื่มน้ำ > 2 ลิตร/วัน รวมถึง stimulant laxative และ stool softener ผู้ป่วยที่มีอาการที่รุนแรงมากกว่า (grade 3-5) สามารถรักษาโดย Bisanz algorithm ในตารางที่ 3

### ตารางที่ 3 - Bisanz algorithm

<p><b>A. Acute intervention for grade 3 and 4 constipation:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Assess the consistency of the patient's last bowel movement. If the last bowel movement was very hard, the patient should drink two tablespoons of mineral oil three times daily unless he or she is on aspiration precautions.</li> <li>2. The patient should drink a bottle of magnesium citrate over ice over a period of 30 min daily for 2 consecutive days. Magnesium citrate should not be taken after 1600 h so as to avoid interfering with sleep at night. Magnesium citrate tastes better cold than at room temperature. For patients with renal failure, use lactulose 30 cc twice daily instead of magnesium citrate.</li> <li>3. The patient should drink eight ounces of water every hour.</li> <li>4. Start milk and molasses enemas* 4 times daily (as close as 2 h apart) until the entire formed stool is eliminated and the stool turns to liquid.</li> <li>5. Do not use tap-water or normal-saline enemas. Patients cannot hold large volumes when the colon is full of stool.</li> <li>6. The patient should drink warm liquids (e.g. tea, coffee, milk) four to six times daily as tolerated. Warm and hot beverages increase intestinal motility.</li> <li>7. Start intravenous normal saline in patients with elevated creatinine levels. Patients may be dehydrated because of nausea, vomiting, and lack of water intake.</li> <li>8. If constipation is unresponsive to previous measures, consider polyethylene glycol 3350/electrolyte solution (Golytely). <ul style="list-style-type: none"> <li>*Recipe: ¾ cup of water, three ounces of powdered milk, and 2/3 cup of molasses. Put the water and powdered milk in a container. Stir it until the water and milk look fully mixed. Add the molasses. Stir again until the mixture appears to have an even color. The patient must be placed on the left side; insert the soft tube at least 12 inches beyond the rectum. Turn the patient on the right side, release the solution, and clamp the enema tube and leave it in place for 20 min while the patient stays on the right side. Then pull the tube out and let the patient evacuate his or her bowels (10).</li> </ul> </li> </ol>
---

## B. Bowel maintenance program and intervention for grade 1 and 2 constipation:

1. Set expectations for frequency of bowel movements.
2. The patient needs three daily meals to facilitate normal peristaltic pushdown.
3. Fiber content should be 25–40 g only if the patient drinks two quarts of fluid/day. Fiber without fluid will constipate.
4. The patients should take a stimulant laxative to increase peristaltic pushdown and stool softener (e.g. docusate + senna (Senna-S)) to hold fluid in the stool to counteract any constipating medications and to compensate for high catecholamine levels from the disease process.
5. Titrate Senna-S up to eight tablets/day, especially during chemotherapy with vinca alkaloids, ondansetron, and/or opiates.
6. If the previous measures do not work, add polyethylene glycol.
7. If no bowel movement occurs on an expected day, the patient should take two tablespoons of mineral oil and two caplets or two tablespoons of magnesium hydroxide at bedtime.

โดยสรุปอาการท้องผูกเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วย pheochromocytoma และ paraganglioma โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง และไม่ได้รับการวินิจฉัยในระยะแรก การรักษาอาการท้องผูกทำได้โดยการผ่าตัดนำเอาเนื้องอกออก ร่วมกับการรับประทานอาหารกากใยสูง ดื่มน้ำ และใช้ยาถ่ายร่วมด้วย ผู้ป่วยส่วนน้อยมีอาการรุนแรง เช่น toxic megacolon จนต้องได้รับการผ่าตัด ileostomy หรือรุนแรงจนเสียชีวิตได้

## References:

1. Enteric nervous system Eduardo E. Benarroch Neurology Nov 2007, 69 (20) 1953-1957;
2. Thosani, S., Ayala-Ramirez, M., Román-González, A., Zhou, S., Thosani, N., Bisanz, A., & Jimenez, C. (2015). Constipation: an overlooked, unmanaged symptom of patients with pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma, *European Journal of Endocrinology*, 173(3), 377-387. Retrieved Mar 6, 2019, from <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/173/3/377.xml>
3. Hume, D M, *American Journal of Surgery*, 1960, 99, 458.
4. MULLEN JP, CARTWRIGHT RC, TISHERMAN SE, MISAGE JR, SHAPIRO AP. Pathogenesis and Pharmacologic Management of Pseudo-obstruction of the Bowel in Pheochromocytoma. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1985; 290 (4): 155–158.
5. Robertson D & Biaggioni I. Adrenoreceptor antagonist drugs. In *Basic and Clinical Pharmacology*. pp 151–168. Eds B Katzung & A Trevor. USA: McGraw-Hill Education, 2014.