



# Tek Merkez Deneyimi: Feokromasitoma Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Single Center Experience: Retrospective Evaluation of Pheochromocytoma Cases

Murat Çalapkulu<sup>1</sup>, Muhammed Erkam Sencar<sup>1</sup>, İlknur Öztürk Ünsal<sup>1</sup>, Davut Sakız<sup>2</sup>, Mustafa Özbek<sup>1</sup>, Erman Çakal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Ankara;

<sup>2</sup>Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Mardin

## ABSTRACT

**Aim:** Pheochromocytomas are neuroendocrine tumors originating from chromaffin cells. The aim of the current study is to review the clinical, laboratory, and imaging findings of pheochromocytoma.

**Material and Method:** Clinical, laboratory, and radiological data of a total of 19 patients diagnosed with pheochromocytoma between 2009–2019 were evaluated retrospectively.

**Results:** Of the 19 patients diagnosed with pheochromocytoma, 13 were female, and 6 were male, and the mean age of 44.1±11.3 years. Hypertension was present in 18 patients, of which 8 were newly diagnosed. It was found that thyroid pathologies were most common after hypertension in patients with pheochromocytoma. The most common symptom after high blood pressure was sweating and headache. All patients had vitamin D deficiency or insufficiency. In 94.1% of patients, the level of normetanephrine observed was found to be elevated. 11 were right-sided, 5 were left-sided, and the remaining 3 were bilateral. The lesion size was less than 4 cm in 36.8%, between 4–6 cm in 42.1%, and greater than 6 cm in 21.1%.

**Conclusion:** In the current study showed that pheochromocytoma has a nonspecific and variable clinic feature. In patients with suspected pheochromocytoma, 24-hour urine normetanephrine and metanephrine levels should be requested as a screening test, especially during attacks, and surgical treatment should be performed after the mass is localized with imaging methods.

**Key words:** pheochromocytoma; hypertension; catecholamine; symptoms; diagnosis; vitamin D

## ÖZET

**Amaç:** Feokromositomalar kromaffin hücrelerinden kaynaklanan nöroendokrin tümörlerdir. Bu çalışmanın amacı feokromasitoma hastalarının klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını gözden geçirmektir.

**Materyal ve Metot:** Araştırmamızda 2009–2019 yılları arasında feokromasitoma tanısı almış 19 olguya ait klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Feokromasitoma tanısı konan 19 hastadan 13'ü kadın, 6'sı erkek olup ortalama yaş 44,1±11,3 yıl olarak saptandı. Hastaların 8 tanesi yeni tanı olmak üzere 18'inde hipertansiyon mevcuttu. Feokromositoma hastalarına eşlik eden hastalıklar incelendiğinde, hipertansiyondan sonra en sık tiroid patolojilerinin olduğu bulundu. Tansiyon yüksekliğinden sonra en sık semptom terleme ve baş ağrısı olarak saptandı. Tüm hastalarda vitamin D eksikliği ya da yetersizliği mevcuttu. Hastaların %94,1'inde 24 saatlik idrarda bakılan normetanefrin düzeyi yüksek olarak saptandı. Yerleşim yerleri açısından on birinde sağda, beşinde solda ve üçünde tümör bilateral adrenal yerleşimliydi. Lezyon boyutu %36,8'inde 4 cm'den küçük, %42,1'inde 4–6 cm arasında saptanırken, %21,1'inde 6 cm'den büyük saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışma feokromasitomanın nonspesifik ve değişken bir kliniğinin olduğunu gösterdi. Feokromasitoma şüphesi olan hastalarda özellikle ataklar sırasında tarama testi olarak 24 saatlik idrarda normetanefrin ve metanefrin düzeyleri istenmeli ve görüntüleme yöntemleri ile kitle lokalize edildikten sonra cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** feokromasitoma; hipertansiyon; katekolamin; semptomlar; tanı; vitamin D

**İletişim/Contact:** Murat Çalapkulu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Ankara • Tel: 0506 611 01 16 • E-mail: calapkulumurat89@gmail.com • Geliş/Received: 11.09.2020 • Kabul/Accepted: 12.10.2021

**ORCID:** Murat Çalapkulu, 0000-0002-7445-2275 • Muhammed Erkam Sencar, 0000-0001-5581-4886 • İlknur Öztürk Ünsal, 0000-0003-3999-6426 • Davut Sakız, 0000-0003-1480-888X • Mustafa Özbek, 0000-0003-1125-3823 • Erman Çakal, 0000-0003-4455-7276

## Giriş

Adrenal medullanın katekolamin sekrete eden kromaffin hücrelerinden kaynaklanan tümörlere feokromasitoma, adrenal dışında yerleşen sempatik ve parasempatik zincirin kromaffin hücrelerinden köken alan tümörlere ise paraganglioma (ekstra-adrenal feokromasitoma) adı verilmektedir<sup>1,2</sup>. Normal toplumda görülme insidansı 0,8/100000'dir ve hipertansiyonu olan hastaların %0,1–0,6'sında gözlenir<sup>2-5</sup>. Her ne kadar her yaşta ortaya çıkabilirse de, en çok dördüncü ila beşinci dekatta görülür<sup>6</sup>. Erkek ve kadın cinsiyeti eşit sıklıkta etkiler<sup>6</sup>. Tümörlerin yaklaşık %95'i intra-abdominal, %85–90'ı adrenal bez içi yerleşimlidir ve %5–10'u birden çok sayıdadır. Ayrıca %10–15'i adrenal bez dışında yerleşimlidir<sup>2</sup>. Tümörlerin çoğu sporadiktir ve malignite sıklıkları %10'dan azdır<sup>2</sup>. Von Hippel-Lindau, nörofibromatozis, multipl endokrin neoplazi (MEN) 2A ve MEN 2B gibi ailesel hastalıklarla birlikte görülebilir<sup>7</sup>.

Salgıladığı başlıca hormonlar; norepinefrin, epinefrin, dopamin ve metabolitleridir. Bununla birlikte adrenomedullin, somatostatin, vasopressin, eritropoetin, substance P, beta-endorfin, vazoaaktif intestinal polipeptid, adrenokortikotropin, interlökin 6, nöropeptid Y, parathormon related peptid ve kalsitonin gibi değişik hormonlar salgılayabildikleri de gösterilmiştir<sup>8</sup>. Klinik tablo, salgılanan hormonun özelliklerine, çeşitliliğine ve bireylerin katekolamin duyarlılığındaki farklılıklara bağlı olarak değişiklik gösterebilir. En sık başvuru sebepleri hipertansiyon eşliğinde çarpıntı, baş ağrısı ve terleme epizotlarıdır. Daha nadir olarak baş dönmesi, nefes darlığı, karın ağrısı, bulantı, tremor, parastezi gözlenebilir<sup>1,2</sup>.

Tanıda, özellikle kriz sırasında bakılan plazma katekolamin düzeyleri ve bu sırada toplanmaya başlanan idrar örneklerinde katekolamin ve/veya metabolitlerinin arttığına gösterilmesi değerlidir<sup>2,8-10</sup>. Feokromositoma varlığı biyokimyasal olarak kanıtlandıktan sonra lokalizasyon amaçlı en sık bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılır. Lokalizasyon yapılamadığında, pozitron emisyon sintigrafisi (PET) ve metiliodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi gibi ileri tetkikler kullanılabilir. Temel tedavi tümörün cerrahi olarak rezeksiyonudur<sup>2,8</sup>.

Bu çalışmada kliniğimizde feokromasitoma ile takip edilen hastaların kliniği, tanısı ve tedavisi ile ilgili 10 yıllık deneyimlerimizi literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

## Materyal ve Metot

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'ne 2009–2019 yılları arasında başvuran ve tetkikleri sırasında feokromasitoma saptanan 19 vakaya ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Feokromasitoma tanısı; tipik klinik semptomları olan olgularda 24 saatlik idrar katekolamin ve/veya katekolamin metabolitlerinin artmış düzeyleri, görüntülemelerde kitle varlığının saptanması ve cerrahi sonrası elde edilen patolojik inceleme sonuçları ile konuldu. Hastaların kan basınçları Türk Hipertansiyon Uzlaşma Raporu'na göre değerlendirildi<sup>11</sup>. On sekiz yaş üzerindeki erişkinlerde hekim tarafından yapılan, tekrarlanan klinik ölçümler ile sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlandı. Yirmi dört saatlik idrar katekolaminleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Lokalizasyon amaçlı ultrasonografi (USG), BT ve MR görüntülemesi kullanıldı. Bir hastada ise lokalizasyon belirlenmesi amacıyla MIBG sintigrafisi kullanıldı. Ekstraadrenal feokromasitomalar ve inceleme sırasında yeterli veri elde edilemeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaların başvuru semptomları, komorbid durumları, kullandığı antihipertansif ilaçlar, laboratuvar bulguları, radyolojik bulguları ve patolojik bulguları analiz edildi. Bu çalışma için hastalardan bilgilendirilmiş onam ve klinik araştırmalar etik kurulu onayı alındı (09.12.2019, Karar No: 77/01).

### İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (versiyon 21.0, SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (%) ile özetlendi. Normal dağılıma sahip devamlı değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) değerler olarak, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler median (min-max) değerler olarak ifade edildi. Başvuru semptomları, kullanılan antihipertansif ilaçlar, komorbid durumlar gibi kategorik veriler yüzde oranlarıyla birlikte tablolar halinde sunuldu.

### Bulgular

Çalışmamıza ortalama yaşları  $44,1 \pm 11,3$  yıl olan 13 kadın (%68,4) ve 6 erkek (%31,6) olmak üzere toplam 19 hasta dahil edildi. Kadın hastaların ortalama yaşları  $44,6 \pm 12,1$  yıl iken, erkek hastaların ortalama yaşları  $43 \pm 10,1$  yıl idi. Hastaların sekizi yeni tanı olmak üzere on sekizinde (%94,7) hipertansiyon mevcuttu. Hipertansiyon tanısı daha önce konulan 10 hastanın

üçünde tansiyon yüksekliği paroksizmal iken yedisinde sürekliydi ve bu hastaların hepsi düzenli antihipertansif ilaç kullanıyorlardı. Medyan hipertansiyon süresi 7 (1–25) yıl olarak saptandı. Hastaların sekizi (%42,1) anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokerleri kullanırken, dört (%21,1) hasta üç veya daha fazla sayıda antihipertansif ilaç kullanıyordu. Hipertansiyon tanısı yeni konulan sekiz hasta antihipertansif tedavi almıyordu ve bu hastaların beşinde ataklar şeklinde olan hipertansiyon mevcuttu. Feokromasitomaya eşlik eden komorbid hastalıklar Tablo 1’de verildi. Feokromasitoma hastalarına en sık eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde ilk sırada hipertansiyon (n: 18 %94,7), ikinci sırada tiroid patolojileri olduğu görüldü (n: 9, %47,4). En sık görülen tiroid patolojisinin tiroid nodülü olduğu saptandı. Üçüncü en sık eşlik eden hastalık tip 2 diyabet olarak saptandı (n: 7, %36,8). Hastaların başvuru semptomlarına ait veriler Tablo 2’de özetlendi. Başvuru esnasında en sık başvuru şikâyetinin kontrol altına alınamayan tansiyon yüksekliği olduğu görüldü (n: 18, %94,7). Bu şikâyete terleme, baş ağrısı ve çarpıntı şikâyetlerinin eşlik ettiği saptandı. Hastaların laboratuvar parametreleri, 24 saatlik idrarda ölçülen hormon ve metabolit değerleri Tablo 3 ve Tablo 4’de özetlenmiştir. Hastaların biri hariç hepsinde 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) baskılı saptandı. Test sonrasında kortizol değeri 3 µg/dl gelen hastaya iki gün 2 mg DST testi yapıldı ve test sonucunda kortizol baskılandı. Tüm hastalarda plazma aldosteron/plazma renin aktivitesi oranı 15’in altında olarak saptandı. Median 25 (OH) D düzeyi 13 µg/L olarak saptandı. Tüm hastalarda vitamin D eksikliği ya da yetersizliği mevcuttu. Tüm hastalarda idrar katekolamin düzeyleri yüksek olarak saptandı. Hastaların %94,1’inde 24 saatlik idrarda bakılan normetanefrin düzeyi yüksek olarak saptandı. Normetanefrin düzeyi normal olan bir hastada metanefrin ve dopamin düzeyi yüksek olarak saptandı. İkinci sırada yüksek olan metabolitin vanilmandelik asit (%70) olduğu görüldü. Hastaların radyolojik ve patolojik bulguları Tablo 5’te görülmektedir. Lezyon hastaların %10,5’inde USG, %31,5’inde BT, %52,6’sında MR ve %5,3’ünde MIBG sintigrafisi ile lokalize edildi. Hastaların %57,9’unda lezyon sağ adrenal bezde, %26,3’ünde sol adrenal bezde, %15,8’inde ise bilateral olarak saptandı. Lezyon boyutu %36,8’inde 4 cm’den küçük, 42,1’inde 4–6 cm arasında saptanırken, %21,1’inde 6 cm’den büyük saptandı. Median Ki 67 düzeyi %1 (1–5) olarak saptandı. Bilateral feokromositoma saptanan, 45 yaşın altında feokromasitoma tanısı alan veya medüller tiroid

**Tablo 1.** Eşlik eden hastalıkların dağılımı

Eşlik eden hastalıklar	Sayı (n)	Hasta yüzde (%)
Hipertansiyon	18	94,7
Tiroid patolojisi	9	47,4
– Tiroid nodülü	5	26,3
– Hipertiroidi	1	5,3
– Hipotiroidi	2	10,5
– Medüller tiroid kanseri	1	5,3
Tip 2 diyabet	7	36,8
Koroner arter hastalığı	2	10,5
Kalp yetmezliği	1	5,3

**Tablo 2.** Hastaların başvuru semptomlarının dağılımı

Semptomlar	Sayı (n)	Hasta yüzde (%)
Terleme	8	42,1
Baş ağrısı	8	42,1
Çarpıntı	7	36,8
Karın ağrısı	3	15,8
Flushing	3	15,8
Nefes darlığı	3	15,8
Öksürük	1	5,3
Ateş	1	5,3

**Tablo 3.** Hastaların başvuru anındaki laboratuvar değerleri

Parametreler	Değerler	Referans değer
Adrenokortikotrop hormon (pg/ml)	24,2 (6,5–164)	0–46
Kortizol (µg/dl)	12,6 (10,2–21,5)	6,7–22,6
1 mg deksametazon supresyon testi (µg/dl)	1 (0,6–3)	
Dihidroepiandrostenodion sülfat (µg/dl)	96,5 (15–321)	167,9–591,9
Plazma aldosteron/PRA oranı	6,3 (0,3–14,7)	
Tiroid Stimulan Hormon (uIU/ml)	1,2 (0,5–3,5)	0,3–5,3
Kalsiyum (mg/dl)	10,2 (8,9–10,5)	8,8–10,6
Sodyum (mEq/L)	140 (134–146)	136–146
Potasyum (mEq/L)	4,6 (4,1–5,2)	3,5–5,1
25 (OH) D (µg/L)	13 (4–26)	

PRA, plazma renin aktivitesi.

**Tablo 4.** Hastalara ait 24 saatlik idrarda ölçülen hormon ve metabolit değerleri

	Yüksek n (%)	Normal n (%)
Normetanefrin (µg/24 saat)	16 (%94,1)	1 (%5,9)
Vanil mandelik asit (mg/24 saat)	7 (%70)	3 (%30)
Metanefrin (µg/24 saat)	10 (%58,8)	7 (%41,2)
Dopamin (µg/24 saat)	8 (%50)	8 (%50)
Epinefrin (µg/24 saat)	2 (%20)	8 (%80)
Norepinefrin (µg/24 saat)	2 (%20)	8 (%80)

**Tablo 5.** Hastaların radyolojik ve patolojik bulguları

Özellik	Sayı (n)	Hasta yüzde (%)
Tümör yerleşimi		
Sağ	11	57,9
Sol	5	26,3
Bilateral	3	15,8
Radyolojik görüntüleme		
USG	2	10,5
BT	6	31,5
MRG	10	52,6
MIBG sintigrafisi	1	5,3
Radyolojik tümör boyutu		
<40 mm	7	36,8
40–60 mm	8	42,1
>60 mm	4	21,1
Patolojik tümör boyutu		
<40 mm	7	36,8
40–60 mm	8	42,1
>60 mm	4	21,1

USG, ultrasonografi; BT, bilgisayarlı tomografi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme.

kanseri olan toplam sekiz hastaya genetik inceleme yapıldı. Yapılan genetik inceleme sonucunda bir hasta MEN 2A tanısı aldı.

## Tartışma

Feokromositoma kromaffin hücrelerinden kaynaklanan, katekolamin salgılayan nadir görülen nöroendokrin tümörlerdendir. Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür ve en çok 4. ve 5. dekadlarda tanı alırlar. Bizim çalışmamızda da ortalama görülme yaşı  $44,1 \pm 11,3$  saptanmış olup literatür ile benzer saptandı<sup>6,12,13</sup>. Çalışmamızda kadın hastalarda daha fazla oranda görülmesinin sebebinin çalışmanın az sayıda vaka içermesi olabilir.

Amerika'da yürütülen bir çalışmada feokromositoma hastalarına en sık eşlik eden hastalık olarak hipertansiyon ikinci sıklıkla diyabet saptanmıştır<sup>14</sup>. Literatür değerlendirildiği zaman olgu sunumları şeklinde subakut tiroidit, Graves hastalığı ve papiller karsinomun feokromositomaya eşlik ettiği gözlenmiştir<sup>15–17</sup>. Ayrıca Türkiye'de yapılan bir çalışmada feokromositoma hastalarının %12,5'inde tiroid nodülü saptanmıştır<sup>18</sup>. Bizim çalışmamızda da en sık komorbid hastalık olarak hipertansiyon saptanırken ikinci sıklıkla tiroid patolojileri, üçüncü sıklıkla diyabet saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın sonucunda feokromositoma hastalarında tiroid patolojilerinin diyabetten daha sık gözlendiğini saptanmış olup bu hastaların tiroid

patolojileri yönünden değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Feokromasitomalara salgıladıkları hormonlar ve peptidler aracılığı ile paroksizmal yada persistan hipertansiyona neden olur. Literatür incelendiği zaman hastaların yaklaşık yarısında sustain hipertansiyon saptanırken %45'inde paroksizmal hipertansiyon mevcuttur<sup>19,20</sup>. Hastaların %5–15 kadarında tansiyon normal saptanabilir<sup>21–23</sup>. Tansiyon yüksekliği ile başvuran hastaların yalnızca %0,1'i feokromasitoma tanısı almaktadır ve hastalık çok farklı klinik özellikler gösterebilmektedir. Nadir görülmesi ve farklı klinik özelliklere sahip olmasından dolayı tanı koymak zor olabilir. Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak hastaların %52,6'sında hipertansiyon öyküsü mevcuttu ve %42,1'inde hipertansiyon ilk başvuru anında saptandı. Hastaların %15,8'inde başvuru esnasında tansiyon normal sınırlarda saptandı. Bu sonuç bize feokromasitoma hastalarında tansiyonun normal sınırlarda olabileceğini ve hipertansiyon yokluğunun hastalığı ekarte ettirmeyeceğini göstermektedir.

Feokromasitoma hastalarının en sık başvuru şikâyeti paroksizmal ya da persistan tansiyon yüksekliğidir. Tansiyon yüksekliği ile başvuran kişilerde terleme, baş ağrısı ve çarpıntıdan oluşan semptom triadının bulunması feokromasitomanın en sık görülen klinik prezentasyonudur<sup>5,24,25</sup>. Hastaların kliniği bu triad dışında, hormon salgılanma özelliklerine, çeşitliliğine ve bireylerin katekolamin duyarlılığındaki farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir<sup>12,23,26,27</sup>. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hastaların en sık başvuru şikâyeti tansiyon yüksekliği olarak saptandı ve tansiyon yüksekliğine klasik semptom triadının eşlik ettiği gözlendi. Yine de çalışmamız daha önceki çalışmalarda olduğu gibi feokromasitoma semptomlarının çok değişken olabileceğini ve hastaların karın ağrısı, nefes darlığı, öksürük gibi farklı semptomlarla da başvurabileceğini gösterdi.

Olgularımız arasında tiroid medüller kanser tanısı ile takipli iken tansiyon atakları nedeni tetkik edilen, her iki sürrenal bezde kitle saptanan ve feokromasitoma tanısı konması üzerine yapılan genetik incelemede ailesel sendromlardan MEN 2A kabul edilen bir olgumuz bulunmaktaydı. Literatür incelendiğinde MEN 2A sendromlarında %25 olguda önce feokromasitoma, %40,2 olguda ise önce medüller tiroid kanseri tanısı konduğu, hastaların %34,7'sinde ise iki hastalığın birlikte tespit edildiği belirtilmektedir<sup>28,29</sup>.



Literatürde elektrolit imbalansı ile başvuran feokromasitoma olguları olmasına rağmen karakteristik bir elektrolit bozukluğu bildirilmemiştir. Hiperkalsemi, feokromositomanın nadir görülen bir komplikasyonudur ve literatürde vaka sunumları olarak bahsedilmektedir<sup>30,31</sup>. Feokromasitoma hastalarında eş zamanlı hiperparatiroidizm (MEN) olması veya PTH-ilişkili protein üretimi hiperkalsemiye neden olabilir<sup>32-34</sup>. Bu çalışmada olguların elektrolit değerleri literatür ile uyumlu olarak normal sınırlarda saptandı ve karakteristik bir elektrolit bozukluğu gözlenmedi. Epidemiyolojik veriler yüksek 25 (OH) D3 seviyelerinin farklı kanser türlerinde azalmış prevalans ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>35,36</sup>. Feokromasitoma hastalarında 25 (OH) D düzeyini değerlendirilen bir çalışma literatürde saptanmamıştır. Sadece birkaç vaka raporunda 25 (OH) D düzeyinin düşük bulunduğu bahsedilmiştir<sup>37,38</sup>. D vitamini ile adrenal bozukluklar arasındaki ilişki az çalışılmış bir konudur ve bu konuda bilimsel literatür yetersizdir. Bu çalışmada hastaların hepsinde vitamin D düzeyi 30 µg/L altındaydı. Ülkemizin vitamin D eksikliğinin endemik görüldüğü ülkelerden birisi olması bu durumu açıklayan sebeplerden biri olabilir<sup>39</sup>. Bu konuda daha kesin bir sonuca varabilmek için daha fazla sayıda hasta içeren kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Laboratuvar tanısında özellikle atak sırasında alınan kanda ve bu sırada toplanmaya başlanan 24 saatlik idrarda katekolamin ve metabolitlerinin düzeyinin artmış olarak bulunmasının %100'lere varan sensitivite oranlarına sahip olduğu bildirilmektedir<sup>9,40,41</sup>. Fraksiyone metanefrinlerin idrar veya plazmada ölçümü, katekolaminlere göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir<sup>40,42</sup>. İdrar testleri daha yaygın olarak ve sıklıkla başlangıç testi olarak kullanılır<sup>1</sup>. Normotansif ve asemptomatik bir hastada idrar ve plazma katekolamin ve metabolitlerinin düzeylerinin normal olması, feokromositoma tanısını ekarte ettirmez, fakat hipertansif ve semptomatik bir hastada tanıdan büyük ölçüde uzaklaştırır<sup>2</sup>. Bu çalışmada da plazma normetanefrin düzeyi hastaların %94,1'inde yüksek saptandı ve literatür ile uyumluydu<sup>2,40,42</sup>.

Feokromositoma varlığı biyokimyasal olarak kanıtlandıktan sonra, tümörün yerleşim yeri saptanmalıdır. Bu amaçla en sık BT ve MR kullanılır. Bazı durumlarda fonksiyonel görüntüleme modaliteleri uygulanabilir. BT ve MR ile görüntülemenin sensitivitesi yüksek (%95–100), fakat spesifitesi düşüktür (%50–70)<sup>2</sup>. BT ile 0,5–1 cm'den büyük adrenal kitleler veya 1–2 cm'den

büyük adrenal dışı feokromositomalar, özellikle 2–5 mm kalınlıkta çekildiğinde saptanabilir. Kontrastsız BT görüntülemesinde dansite 10 Hounsfield (genellikle >25) üstündedir. MR görüntülemesinde feokromositoma T2-ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre belirgin hiperintens görüntü verir ve extraadrenal feokromositomaların tanısında BT'ye göre daha değerlidir. Ayrıca MR ile görüntülemenin kontrast madde verilmemesi, hipertansif kriz olasılığının düşük olması ve radyasyon maruziyetinin daha az olması gibi avantajları vardır. BT veya MR ile tek tarafı adrenal kitle tespit edildiğinde kitlenin fonksiyonel olarak görüntülenmesine gerek yoktur. Laboratuvar testleri feokromasitoma ile uyumlu olgularda abdominal görüntülemelerin negatif çıkması durumunda fonksiyonel görüntüleme yapılır<sup>1,2,43,44</sup>. Bu çalışmada feokromasitoma hastaların %84,1'inde BT ve MR ile lokalize edilirken %10,5'inde USG ile lokalize edildi. Hastaların on sekizinde feokromasitoma abdominal görüntülemeler ile lokalize edilmiş olup bir hastada fonksiyonel görüntülemeye ihtiyaç duyulmuştur.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde feokromasitomanın genellikle sağ bezde yerleştiği ve 4 cm'den büyük olduğu gözlenmiştir<sup>24,45-47</sup>. Yüzde 10 oranında bilateral olarak gözlendiği saptanmıştır<sup>2,24,45</sup>. Bu çalışmada da feokromasitomanın daha çok sağ adrenal bezde yerleştiği ve genellikle 4 cm'den büyük olduğu saptandı ve önceki çalışmalar ile uyumlu bulundu. Bilateral feokromasitoma önceki çalışmalara benzer şekilde saptandı.

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlamaları mevcuttu. Öncelikle çalışma tasarımı retrospektifti ve dosyalar geçmişe doğru taranarak incelendi. Hastaya uygulanan cerrahi teknik (açık ya da laparoskopik) tüm hastalarda bilinmemektedir. Hastalar operasyon sonrasında değişik merkezlerde de takibe devam ettikleri için uzun dönem sonuçları tam olarak bilinmemektedir. Uzun dönem sonuçları iyi bilinmediği için uygulanan tedavinin ya da başlangıçtaki parametrelerin nüks üzerinde etkisi olup olmadığı incelenemedi.

Sonuç olarak feokromasitomalar nadir görülseler de tedaviye dirençli, ataklar şeklinde hipertansif krizlerle seyreden ve dördüncü-beşinci dekada ortaya çıkan tüm olgularda akla getirilmelidir. Klinik belirgin olmasa bile aksi ispat edilene dek adrenal kitlelerin feokromasitoma olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle tüm adrenal kitleler feokromasitoma açısından değerlendirilmelidir. Feokromasitoma için tarama testi olarak öncelikle 24 saatlik idrarda normetanefrin ve metanefrin düzeyi istenmeli ve normal

saptanan olgularda feokromasitoma şüphesi devam ediyorsa diğer katekolamin metabolitleri değerlendirilmelidir. Tarama testlerinde normetanefrin ve metanefrin düzeyleri değerlendirilmeden adrenalin ve noradrenalin düzeylerinin istenmesinin maliyeti artırmak dışında ek yararı yoktur. Feokromasitomanın uygun koşullarda yapılan klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanısının konabileceği ve uygun şekilde yapılan cerrahi ile kür olabileceği unutulmamalıdır.

### Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### Kaynaklar

- Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1915–42.
- Feokromositoma. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 7. Baskı, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2019;47–64.
- Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983;58(12):802–4.
- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134(4):315–29.
- Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)* 1991;70(1):46–66.
- Guerrero MA, Schreinemakers MJ, Vriens MR, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2009;209(6):727–32.
- Else T. 15 Years of Paraganglioma. Pheochromocytoma, paraganglioma and genetic syndromes: a historical perspective. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(4):T147–159.
- Paul A, Fitzgerald MD. Adrenal medulla and paraganglia. In: Gardner DG, Shoback D (eds) *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology* 9th edition. USA. McGraw Hill companies; 2011 358–93.
- Eisenhofer G, Siegert G, Kotzerke J, Bornstein SR, Pacak K. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab* 2008;40(5):329–37.
- Tsunoda M. Recent advances in methods for the analysis of catecholamines and their metabolites. *Anal Bioanal Chem* 2006;386(3):506–14.
- Sinan Aydoğdu, Kerim Güler, Fahri Bayram, Bülent Altun, Ülver Derici, Adnan Abacı, Tufan Tükek, Tevfik Sabuncu et al 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2019;47(6):535–546.
- Cheng L-F, Tseng S-C, Yu C-C, et al. Pheochromocytoma: A single-center 20-year experience. *Urol Sci* 2019;30(1):30.
- Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(4):935–56.
- Parikh PP, Rubio GA, Farra JC, Lew JI. Nationwide review of hormonally active adrenal tumors highlights high morbidity in pheochromocytoma. *J Surg Res* 2017;215:204–10.
- Soufi M, Bouziane M, Azzouzi A, Housni B, Elharroudi T. Graves disease allied with multiple pheochromocytoma. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(2):323.
- Nasser T, Qari F. Pheochromocytoma, papillary thyroid carcinoma. *Saudi Med J* 2009;30(8):1087–90.
- Furmaniuk A, Demarquet L, Klein M, Weryha G, Feigerlova E. Subacute Thyroiditis Revealing a Pheochromocytoma. *AACE Clin Case Rep* 2016;2(2): e161–6.
- Serin SO, Güçlü M, Ersoy C, Ayar K, Bal Ö, İmamoglu Ş 10 Yıllık Feokromasitoma Deneyimi ve Literatüre Bakış. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2009;35(1):11–6.
- Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007;44(1):1–85.
- Malindretos PM, Sarafidis PA, Geropoulou EZ, Kapoulas S, Paramythiotis DD, Lasaridis AN. Sustained Hypotension Complicating an Extra-adrenal Pheochromocytoma. *Am J Hypertens* 2008;21(7):840–2.
- Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1317–24.
- Neumann HPH, Pawlu C, Peczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004;292(8):943–51.
- Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2002;4(1):62–72.
- Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo A-P, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin P-F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2110–6.
- Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991;40(3):544–56.
- Bravo EL, Gifford RW. Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22(2):329–41.
- Baguet J-P, Hammer L, Mazzuco TL, et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150(5):681–6.
- Falchetti A, Marini F, Luzi E, Tonelli F, Brandi ML, Brandt ML. Multiple endocrine neoplasms. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(1):149–63.
- Carling T. Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management. *Curr Opin Oncol* 2005;17(1):7–12.

30. Stewart AF, Hoecker JL, Mallette LE, Segre GV, Amatruda TT, Vignery A. Hypercalcemia in pheochromocytoma. Evidence for a novel mechanism. *Ann Intern Med* 1985;102(6):776–9.
31. Edafe O, Webster J, Fernando M, Vinayagam R, Balasubramanian SP. Pheochromocytoma with hypercortisolism and hypercalcaemia. *BMJ Case Rep* 2015;2015: bcr2014208657.
32. Takeda K, Hara N, Kawaguchi M, Nishiyama T, Takahashi K. Parathyroid hormone-related peptide-producing non-familial pheochromocytoma in a child. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2010;17(7):673–6.
33. Tepede AA, Welch J, Lee M, et al 18F-FDOPA PET/CT accurately identifies MEN1-associated pheochromocytoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2020;2020.
34. Cetani F, Saponaro F, Borsari S, Marcocci C. Familial and Hereditary Forms of Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res* 2019;51:40–51.
35. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control CCC* 2005;16(2):83–95.
36. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85(6):1586–91.
37. Shahbaz A, Aziz K, Fransawy Alkomos M, Nabi U, Zarghamravanbakhsh P, Sachmechi I. Pheochromocytoma Secreting Large Quantities of Both Epinephrine and Norepinephrine Presenting with Episodes of Hypotension and Severe Electrolyte Imbalance. *Cureus [Internet]* 2018 [cited 2020 Jun 29]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/13180-pheochromocytoma-secreting-large-quantities-of-both-epinephrine-and-norepinephrine-presenting-with-episodes-of-hypotension-and-severe-electrolyte-imbalance>
38. Alface MM, Moniz P, Jesus S, Fonseca C. Pheochromocytoma: clinical review based on a rare case in adolescence. *BMJ Case Rep* 2015;2015.
39. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169–80.
40. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma: Which Test Is Best? *JAMA [Internet]* 2002 [cited 2020 Jun 29];287(11). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.287.11.1427>
41. Perry CG, Sawka AM, Singh R, Thabane L, Bajnarek J, Young WF. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(5):703–8.
42. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF. 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(2):553–8.
43. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994;15(3):356–68.
44. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(3):587–99.
45. Sohail S, Shafiq W, Raza SA, Zahid A, Mir K, Azmat U. Clinical Characteristics and Outcome of Patients With Pheochromocytoma: A Single Center Tertiary Care Experience. *Cureus [Internet]* 2020 [cited 2020 Jun 30]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/29967-clinical-characteristics-and-outcome-of-patients-with-pheochromocytoma-a-single-center-tertiary-care-experience>
46. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect* 2018;7(1):186–92.
47. Conzo G, Gambardella C, Candela G, et al. Single center experience with laparoscopic adrenalectomy on a large clinical series. *BMC Surg* 2018;18(1):2.