

Gebede Feokromasitoma

Pheochromocytoma in Pregnant: Case Report

Sibel DEMİRAL SEZER,^a
Sermin KAYMAK,^a
Bilgin DEMİR,^a
Taylan Özgür SEZER,^b
Özer MAKAY^b

^aİç Hastalıkları Kliniği,
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bGenel Cerrahi AD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 16.03.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sibel DEMİRAL SEZER
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
drdemiralsibel@yahoo.com

ÖZET Feokromasitoma, katekolamin üreten tehlikeli bir endokrin tümördür. Klasik olarak tümör hipertansif hastalarda baş ağrısı, terleme, çarpıntı gibi paroksizmal semptomlar eşliğinde seyredir. Gebelik boyunca feokromasitomanın ortaya çıkma insidansı çok nadir olup, genelde 1/54000 gebelikte saptanmaktadır. Gebede saptanan feokromasitoma anne ve bebek için tehlikeli bir tıbbi durum olup; tanı konulmadığı takdirde anne ve bebek için %50'ye yakın mortaliteye neden olmaktadır. Erken tanı ve tedavi ile mortalite oranı anne için %5 ve bebek için %15'in altına inmektedir. Bu çalışmada, 37 yaşında, gebeliğinin 31. haftasında preeklampsi nedeniyle sezaryen ile doğum yaptırılan ve dirençli hipertansiyon olarak tarafımıza başvuran bir kadın hastada tespit edilen feokromasitoma olgusunu sunacağız. Sonuç olarak hipertansif seyreden gebe hastalarda; ayrıntılı anamnez ve semptom sorgulaması ile feokromasitoma açısından erken tanı koymak ve bu hastalarda multidisipliner takip uygulamak gerekmektedir. Böylece hem anne hem de fetus sağlığı açısından önemli kazanımlar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; hipertansiyon; feokromositoma

ABSTRACT Pheochromocytoma is a dangerous catecholamine producing endocrine tumor. Classically the tumor in hypertensive patients presents with paroxysmal symptoms such as headache, sweating and palpitations. During pregnancy, the incidence of a pheochromocytoma is more rare and present one in 54000 pregnancies and if it remains undiagnosed and untreated, maternal and fetal mortality up to 50%. Maternal mortality has declined to 5% and fetal mortality declined to 15% in the early diagnosis and treatment. In this study we want to present a case report with pheochromocytoma in 31 week pregnant and 37 year old women who had been childbirth by caesarean section due to preeclampsia. In conclusion; detailed history and symptoms questionize in pregnant patients with hypertension is important for early diagnose pheochromocytoma and these patients should treated by a multidisciplinary team. This way will provide extra significant gain about maternal and fetal healthy.

Key Words: Pregnancy; hypertension; pheochromocytoma

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2014;22(3):152-5

Feokromasitoma, katekolamin üreten tehlikeli bir endokrin tümördür. Tek ya da her iki adrenal glanddan (%85) veya sempatik ganglionlardan (%15) kaynaklanır.^{1,2} Klasik olarak tümör hipertansif hastalarda baş ağrısı, terleme, çarpıntı gibi paroksizmal semptomlar eşliğinde seyredir. Hipertansif hastalarda saptanan feokromasitoma prevalansı %0,1-0,6 arasındadır.^{3,4}

Gebelik boyunca feokromasitomanın ortaya çıkma insidansı çok nadir olup, genelde 1/54000 gebelikte saptanmaktadır.^{5,6} Gebede saptanan feok-

romasitoma anne ve bebek için tehlikeli bir tıbbi durum olup; tanı konulmadığı takdirde anne ve bebek için %50'ye yakın mortaliteye neden olmaktadır. Erken tanı ve tedavi ile mortalite oranı anne için %5 ve bebek için %15'in altına inmektedir.⁷ Gebelik boyunca feokromasitoma tanısının atlanmasının en önemli sebebi ise bu süreçte yüksek oranda görülen gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi gibi hastalıklarla benzer semptomlara sahip olmasıdır.

Bu yazımızda, gebeliğinin 31. haftasında dirençli hipertansiyon nedeniyle tarafımıza başvuran preeklampsi nedeniyle sezaryen ile doğum yaptırılan bir hastada tespit edilen feokromasitoma olgusunu sunacağız.

OLGU SUNUMU

Otuz yedi yaşında kadın hasta, 31. gebelik haftasında preeklampsi nedeniyle sezaryen ile bir kız bebek doğumundan sonra kontrol altına alınmayan hipertansiyon ve baş ağrısı nedeniyle polikliniğe başvurdu. Daha öncesinde bilinen kronik sistemik hastalığı yoktu. Hastanın üçüncü gebeliği olduğu, daha önceki gebelik ve doğumların sağlıklı sonuçlandığı ve hipertansiyon olmadığı hastadan öğrenildi. Hastanın soy geçmişi feokromasitoma ile ilgili anlamlı değildi. Yapılan muayenede bilinç açık, koopere; kan basıncı 190/95 mmHg, nabız ritmik 98/dakika, ellerde tremor dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hasta hipertansiyonu için alfametil dopa günde üç kez almakta idi. Biyokimyasal analizlerde tokluk glukoz: 124 mg/dL, ürik asit 7,7 mg/dL, kan kortizol 17 µg (5-25 µg) diğer biyokimyasal kan değerleri normaldi. Hastanın yatışındaki açlık kan şekeri takipleri normal sınırlarda idi. Yirmi dört saatlik idrarda metanefrin 3997 µg/gün (52-341 µg/gün) ve normetanefrin 3425 mg/gün (88-444 µg/gün) olarak saptandı. Çekilen abdominal ultrasonografide; sol sürrenal lokalizasyonunda 22*22 mm boyutlu şüpheli hipoekoik solid görünüm izlendi. Abdomen manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de; sol sürrenal lojda sürrenal bez ve pankreas kuyruğuna komşuluk gösteren 5 cm çapta T₂ yüksek sinyalli, içerisinde düşük sinyalli komponent görülen, T₁ düşük sinyalli solid kitle lezyonu tespit edildi (Resim 1). Bu bulgular eşliğinde



RESİM 1: Hastanın T2 ağırlıklı abdominal manyetik rezonans görüntülemesinde sol sürrenal lojda 5*5 cm boyutlarında, ortasında 2*2 cm boyutlarında daha kistik görünümde alan barındıran tümör ile uyumlu olabilecek lezyon görülmektedir (ok).

hastaya feokromasitoma tanısı konuldu. Yatışında intravenöz nitrat infüzyonu ile tansiyon arteriyel değerleri kontrol altına alınan hastaya idame tedavide doksazosin 4 mg ve nifedipin 60 mg verildi. Hastaya robot yardımıyla laparoskopik sol adrenalectomi uygulandı. Ameliyatta sol adrenal bez kaynaklı düzgün sınırlı, hipervasküler çevre dokulara invaze etmemiş çapı yaklaşık 5 cm olan adrenal kitle saptandı. Robot yardımcı kollar eşliğinde laparoskopik sol adrenalectomi uygulandı. Peroperatuar ve postoperatuar komplikasyon gelişmedi. Dren yerleştirilmedi. Postoperatif ikinci günde hasta taburcu edildi. Patolojik olarak 47 gram ağırlığında 4,5*5,4 cm boyutlarında kalın kapsüllü, birkaç alanda kapsül invazyonu oluşturmuş, zengin vasküler stromalı Zell-Ballen paterninin baskın olarak izlendiği tümörde hyaline globüller, Ki-67 %1 pozitif, sinaptofizin ve kromogranin A pozitif feokromasitoma olarak yorumlandı. Hastanın operasyon sonrası hipertansiyonu ve eşlik eden semptomları kayboldu. Antihipertansif ilaç ihtiyacı kalmadı. Ameliyat sonrası idrar katekolamin ve metabolit düzeyleri normal sınırlara geriledi. Ameliyat sonrası dördüncü ay kontrolünde kan basıncı takipleri normal sınırlarda idi.

TARTIŞMA

Feokromasitoma güçlü vazoaktif salgı ürünleri ile paroksizmal seyreden hipertansiyon, baş ağrısı, terleme ve çarpıntı gibi semptomlara yol açar. Birçok hastada gebelik süresince büyüyen uterus, fetal hareketler, uterus kontraksiyonları ve abdominal pal-

pasyon nedeniyle bu semptomlar daha sıklıkla aşikâr hale gelir.⁸ Bu faktörler gebelikte meydana gelen feokromasitoma krizlerini ve beraberindeki kardiyovasküler acil durumları da açıklamaktadır.

Gebelik ile ilişkili hipertansiyonda görülen bulantı, kusma, baş ağrısı gibi benzer semptomlar feokromasitoma tanısının gözden kaçırılmasına sebep olabilir. Bu nedenle gebelikte hipertansiyon saptanan hastaların öz geçmiş sorgulamasında daha titiz davranılmalıdır. Aynı zamanda dikkatli bir soy geçmiş sorgulaması ile feokromasitoma eşlik eden multipl endokrin neoplazi Tip 2, von-hippel-lindau, nörofibromatozis Tip 1 gibi genetik geçişli sendromları saptanabilir. Bizim olgumuzda ve ailesinde feokromasitomaya eşlik eden genetik geçişli sendrom saptanmadı.

Benzer semptomlar nedeniyle tanıda karışıklık yaratan gebelik hipertansiyonu ve preeklampsiyi feokromasitomadan ayırmada öncelikli hipertansiyon iyi tanımlanmalıdır. Çünkü paroksizmal seyreden hipertansiyon, gebelik hipertansiyonunda oldukça nadirdir. Ayrıca preeklampside hipertansiyon gebeliğin 20. haftasından sonra gelişir.⁹ Tipik olarak ayak bileği ödemi, proteinüri preeklampsiye eşlik ederken, feokromasitomada rastlanmaz. Açıklanamayan ortostatik hipotansiyon atakları ise feokromasitoma lehinedir. Bizim olgumuzda paroksizmal hipertansiyon ve ortostatik hipotansiyon atakları mevcuttu ve hipertansiyon ataklarına baş ağrısı, bulantı ve görme bulanıklığı gebeliği süresince eşlik etmekteydi. Mevcut bulgular olgumuzda feokromasitoma tanısını destekliyordu.

Feokromasitoma gebelikte hipertansif krizler, senkop, akut koroner sendrom, kardiyomiyopati ve aritmiler gibi geniş spektrumda maternal kardiyovasküler risklere neden olur. Seyrek de olsa literatürde nonkardiyak pulmoner ödem ve aort diseksiyon ile seyreden olgular vardır.¹⁰⁻¹² Katekolaminler uteroplasental akımda vazokonstrüksiyon etki ile ablasyo plesanta, intrauterin hipoksi ve fetal ölümlere yol açar. Buna karşın erken tanı tedavi ile maternal ve fetal mortalitenin %15'in altına indiği gösterilmiştir.¹³

Feokromasitoma şüphesi olduğunda acil durumlar dışında, biyokimyasal testlerin sensitivite-

sini arttırmak için medikal tedavi başlamadan kan ve idrar örnekleri alınmalıdır. Kardiyovasküler ilaç grubu ve trisiklik antidepresanların yanlış pozitif sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Üç yüzden fazla feokromasitoma tanılı hastanın alındığı dokuz farklı çalışmada, plazma serbest metanefrin düzeylerinin tanı koymada %95-100 arasında sensitif olduğu saptanmıştır. Yirmi dört saatlik idrarda metanefrin düzeyide benzer sensitivite gösteren tanı için iyi bir alternatiftir.¹⁵⁻¹⁷ Kan örneği hasta 20 dakika dinlendikten sonra supin pozisyonda iken alınmalıdır. Plazma katekolaminleri, idrarda vanilmandelik asit ve plazma kromogranin A tanıda kullanılan diğer testler olup, doğrulukları düşük olduğundan daha az tercih edilmekteler. Gebe hastalarda tanı için kullanılacak testler açısından yapılmış retrospektif ve prospektif çalışmalar olmadığından gebe olmayan hastalardaki tanı basamakları izlenmektedir. Bizim hastamızda 24 saatlik idrar örneğinde metanefrin ve normetanefrin düzeyleri bakıldı ve tanı için oldukça anlamlıydı.

Feokromasitomanın tanısında kullanılacak en önemli noninvaziv yöntemler abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG'dir. Her iki tetkikte de 1 cm ve üzerindeki lezyonları saptamak mümkündür. MRG, BT'den farklı olarak radyasyona maruziyet olmadığı için, gebelerde daha üstündür. Hastamızda MRG'nin tanıda klinik ve laboratuvar değerleriyle beraber yeterli olduğunu düşündük. Sensitivitesi %87, spesifitesi %100 olan metaiyodobenzilguanidin (MIBG) işaretli nükleer sintigrafi diğer bir tanı yöntemidir. Ancak molekülün olası plasental geçişi nedeniyle gebe hastalarda kullanımı tercih edilmez.¹⁸

Tanı alan tüm feokromasitomalı hastalara operasyon öncesi katekolamin etkilerini baskılamak amaçlı medikal tedavi başlanmalıdır. Gebe hastalarda alfa adrenerjik blokaj temelli medikal tedavi ile maternal ve fetal mortalitenin azaldığı saptanmıştır.¹⁹ Genellikle çoğu merkezde başlangıç tedavisi olarak alfa bloker olan fenoksibenzamin veya doksazosin tercih edilir. Biz hastamıza doksazosin 4 mg/gün ile tedaviye başladık. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda iki tedavi rejimi arasında klinik sonuçlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır.²⁰ Taşiaritmileri önlemek amaçlı beta bloker tedavisi,

alfa bloker tedavisi sonrası başlanmalıdır. Alternatif tedaviler arasında kombine alfa ve beta bloker tedavi ile kalsiyum kanal blokerleri sayılabilir. Biz hastamızın alfa bloker tedavisine nifedipin 60 mg/gün olarak kalsiyum kanal blokeri ekledik. Özellikle gebe hastalardaki acil tedavilerde ise intravenöz fenoksibenzamin, sodyum nitroprussid, magnezyum sülfat ve nikardipin gibi kısa etkili kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir. Ancak sodyum nitroprussid fetal siyanid toksistesine neden olabileceğinden acil tedavide çok tercih edilmemektedir. Son olarak operasyon öncesi hazırlık döneminde tüm hastalara tuzsuz diyet uygulanmalıdır.²¹

Gebe hastalarda en optimal cerrahi zamanı ikinci trimester olup; eğer tümör ikinci trimester sonrası tespit edilmiş ise medikal tedavi uygulanıp fetal olgunlaşma tamamlandığında operasyon planlanmalıdır. Bu hastalarda sezaryenle eş zamanlı tümör rezeksiyonu yapılabilir. Daha güvenilir, kısa hastane yatış süresi, postoperatif ağrı şiddetinin

azalması gibi avantajları olan laparoskopik adrenalectomi cerrahi teknik seçeneklerindedir. Günümüzde gelişen teknoloji ile robotik cerrahi ile adrenalectomi laparoskopik cerrahiye alternatif olmuştur.²² Ancak üçüncü trimesterde anatomik koşullar uygun olmadığından laparoskopik, robotik cerrahi pek tercih edilmez.²³ Bizim hastamızda preeklampsii nedeniyle acil sezaryen uygulanmış olup, feokromasitoma tanısı postpartum süreçte konulduğundan hastamıza robot yardımıyla laparoskopik sol adrenalectomi uygulandı. Postoperatif olarak hastamızın tansiyon arteriyel değerleri medikal tedavisiz regüle seyretti ve hastamız yıllık poliklinik takibine alındı.

Sonuç olarak, hipertansif seyreden gebe hastalarda; ayrıntılı anamnez ve semptom sorgulaması ile feokromasitoma açısından erken tanı koymak ve bu hastalarda multidisipliner takip uygulamak hem anne hem de fetus sağlığı açısından önemli kazanımlar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol* 2012;166(2):143-50.
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet* 2005;366(9486):665-75.
- Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg* 2000;179(3):212-5.
- Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981;56(6):354-60.
- Harrington JL, Farley DR, van Heerden JA, Ramin KD. Adrenal tumors and pregnancy. *World J Surg* 1999;23(2):182-6.
- Harper MA, Murnaghan GA, Kennedy L, Had-den DR, Atkinson AB. Phaeochromocytoma in pregnancy. Five cases and a review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(5):594-606.
- Sarathi V, Lila AR, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Pheochromocytoma and pregnancy: a rare but dangerous combination. *Endocr Pract* 2010;16(2):300-9.
- Oliva R, Angelos P, Kaplan E, Bakris G. Pheochromocytoma in pregnancy: a case series and review. *Hypertension* 2010;55(3):600-6.
- Yanik FF, Gülümser Ç. [Gestational hypertension]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2012;5(4):90-4.
- Brouwers FM, Eisenhofer G, Lenders JW, Pacak K. Emergencies caused by pheochromocytoma, neuroblastoma, or ganglioneuroma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35(4):699-724, viii.
- Schürmeyer TH, Engeroff B, Dralle H, von zur Mühlen A. Cardiological effects of catecholamine-secreting tumours. *Eur J Clin Invest* 1997;27(3):189-95.
- Liao WB, Liu CF, Chiang CW, Kung CT, Lee CW. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *Am J Emerg Med* 2000;18(5):622-5.
- Keely E. Endocrine causes of hypertension in pregnancy--when to start looking for zebras. *Semin Perinatol* 1998;22(6):471-84.
- Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quezado Z, Manger WM, Pacak K. Adverse drug reactions in patients with phaeochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2007;30(11):1031-62.
- Lenders JW, Pacak K, Walthers MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287(11):1427-34.
- Brain KL, Kay J, Shine B. Measurement of urinary metanephrines to screen for pheochromocytoma in an unselected hospital referral population. *Clin Chem* 2006;52(11):2060-4.
- Lenders JW, Pacak K, Huynh TT, Sharabi Y, Mannelli M, Bratslavsky G, et al. Low sensitivity of glucagon provocative testing for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):238-45.
- Freier DT, Thompson NW. Pheochromocytoma and pregnancy: the epitome of high risk. *Surgery* 1993;114(6):1148-52.
- Burgess GE 3rd. Alpha blockade and surgical intervention of pheochromocytoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53(2):266-70.
- Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, Prybilla DJ, Pike TL, Thompson GB, et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. *Urology* 2010;76(2):508.e6-11.
- James MF, Cronjé L. Pheochromocytoma crisis: the use of magnesium sulfate. *Anesth Analg* 2004;99(3):680-6, table of contents.
- Özkan B, Coşkun ER, Yalçın V. [Robotic adrenalectomy]. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2011;4(2):23-30.
- Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4069-79.