

## Feokromositoma

*İsmail H. KOÇAK \**

*M. Ali GÜNDOĞ. AN \**

*Hayali TOR \**

### GİRİŞ

Feokromositomalar kromaffin hücrelerden çıkan ve katekolamin yapan, salan ve depolayan tümörlerdir. Kromaffin tümörler de denilen bu tümörler, böbrek üstü medullasında yerleşmekle birlikte, sempatik ganglionlar, sinirler ve pleksuslarda gelişebilirler. Bunlara paraganglioma adı verilir. Karotis cisimciklerinden çıkan kemodektomalar ve postganglionik sempatik sinirlerden çıkan ganglionöromalar, katekolamin salarak benzer klinik tablolara neden olurlar.

Hastalığın kliniği ve sonucu, başlıca salınan katekolaminlere bağlıdır. Katekolaminlerin çeşitli sistemlerde etkilerinin olması ve tümörün değişik lokalizasyonlar göstermesi nedeniyle tıbbın çeşitli dallarını ilgilendiren bir hastalıktır.

Hastalığın önemli bir yanı hipertansiyonun düzeltilebilir bir nedenini teşkil etmesi, uygun tanı ve tedavi ile tamamen ortadan kaldırılabilmesidir. Aksine tam konulmadığı ya da yanlış tedavi edildiği takdirde öldürücü olabilmektedir. Özellikle başka nedenlerle cerrahi girişim yapılan olgularda ve gebelikte doğum sırasında ölümler sık görülmektedir.

Ender rastlanan bu tümörler benignerdir. Yaklaşık % 10 olguda ise malign tümör saptanır. Otopsi bulguları arasında görülme sıklığı % 0.09 ve 'h' 0.25 arasında değişmektedir (1).

Hipertansiyonlu hastaların tümü arasında görülme sıklığı % 0.1-0.2 kadardır. Feokromositomaların otopside saptanma oranı yaşarken saptanan olguların iki katı kadardır. Bir çalışmada olguların % 76'sına varan ölçüde hastalığa yaşarken tanı konulmadığı bildirilmiştir (2).

Hastalık her yaşta görülebilir de, en sık genç ve orta yaşlarda (30 - 50) ortaya çıkmaktadır. Bildirilen en genç hasta bir aylık, en yaşlı ise 82 yaşındadır (3).

Cinsiyet farkı göstermez. Bazı serilerde kadınlarda biraz daha fazla görüldüğü yayınlanmıştır. Ailevi görülme oranı % 10 kadardır (4). Ailevi görünüm değişik şekillerde ortaya çıkabilir (Tablo -1).

Birlikte görüldüğü hastalıklar arasında akromegali, Cushing hastalığı, Addison hastalığı, karsinoid sendrom, hipernefroma, karaciğer hanıartornu ve he-manjiomu. megakolon, meninjioma, renal arter steo-zu, sulu diyare ve hipokalemik alkalozis sendromu, renal hücreli karsinom, pseudohipoparatiroidi sayılabilir (5,6, 7. 8).

### Tablo - I

Ailevi Görünümler

1. Tek başına.
2. **Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) tip 2'de (Sipple Sendromu: kalsitonin salan meduller tiroit kanserleri ve hiperparatiroidi) % 7 olguda.**
3. **MEN tip 3'de (Tiroid Meduller Ca, Multipl Mukozal Nöromalar).**
4. **Nörofibromatozis de (Von Recklinghausen hst.) % 1 oranında.**
5. **Von Hippel (Anjiomatozis retina) ve Lindau hastalığında (Retina, beyincik ve MSS Hemanjioblastornalan) % 10-25 olguda.**

### LOKALİZASYONU

Tümör % 80 olguda tekdir, % 10 olguda bilateral-dir, % 10 olguda ise surrenal bezi dışında yerleşir. Olguların % 95'i karın içinde, % 85-90 kadarı ise sağ tarafta daha fazla olmak üzere böbrek üstü bezinde yer alır. Çocuklarda bilateral yerleşme daha sıktır (% 25). Ailevi olanlar ve çocuklarda görülenlerde böbrek üstü bezi dışında görülme oranı yükselir (% 25). Tümör kromaffin hücrelerin bulunduğu her yerde gelişebilir. Lokalizasyonu taranan 205 olguda en sık karın için'e ve böbrek üstünde yer aldığı, daha sonra intraabdominal olarak paraortik bölge, mezenterik ve çölyak ganglionda yerleştiği bildirilmiştir (9). Göğüs boşluğunda, mesanede, boyunda anal, vaginal, sakral bölgeler yanında medulla spinaliste ve perikard ta yerleşebilir.

\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

## PATOLOJİSİ

Tümörün ağırlığı ortalama 70 gramdır ve 1 gram ile 3 kg arasında değişir. Yaklaşık % 5 olguda ise tümör o kadar küçüktür ki, cerrahi sırasında bile lokalizasyonu saptanamaz. Böbrek üstü bezi dışında yerleşenler daha küçüktürler.

Makroskobik kesitlerde tümörün kapsüllü olduğu, bol damarlar, kistik ve hemorajik alanlar içerdiği görülür. Mikroskobik olarak; soluk, granüler bazofilik sfoplazmalı krom tuzları ile boyanan granülleri içeren hücreler trabeküler tarzda dizilmişlerdir. Arada ince sinüzoidler yine bu hücreler ile döşenmiş olarak görülür. Hücreler ve çekirdekleri pleomorfizm gösterirler. Alveoler yapıda dizilen bölgelerde dev ve acayip şekilli hücreler izlenir. Mitoz yoktur ya da çok azdır.

Tümörün bir başka ilginç yanı mikroskobik olarak malignitenin saptanmasının zorluğudur. Multipl yerleşmeler göstermesi ve hatta multipl çekirdekli, pleomorfik nükleuslu, mitoz gösteren hücrelerin kapsül ve damarlara yayılmış olması bir ölçü sayılmamaktadır (1). Ancak bu hücrelerin normal anatomik yerleşme gösteremeyeceği dokularda (akciğer, karaciğer, kemik iliği vs.) saptanması veya komşu dokulara belirgin yayılma göstermesi halinde maligniteden kesinlikle bahsedilebilir.

Feokromositomanın klinik semptomları aşırı miktarda yapılan adrenalin, noradrenalin ve bazen de dopamine bağlıdır. Hastalığın iyi anlaşılması ve tanı testlerinin değerlendirilmesi açısından katekolaminlerin biyokimya ve fizyolojisinin iyi bilinmesi şarttır.

Feokromositornada katekolamin salınma mekanizmaları hakkında pek az şey bilinmektedir. Kan akımındaki değişmeler, tümör içindeki nekrozlarla ilgili olabilir. Bu tümörler innerve değildir, sinirsel uyarılarla katekolamin salınmaz.

Feokromositomada katekolamin sentezi miktarında ve salgılanmasında oldukça değişiklikler göze çarpar. Feokromositomadaki katekolaminler normal şekilde sentez edilirler. Adrenalin ve noradrenalin oranı ise değişiklik gösterir. Ancak bu ilişkiye bakarak elde edilecek bilgiler oldukça sınırlıdır. Adrenalin salınan tümörler hemen daima surrenalde yer alırlarken, başlıca veya yalnız noradrenalin salınan tümörlerin 2/3'ü surrenalde bulunurlar. Surrenal dışı tümörler çok ender olarak aynı zamanda adrenalin de salırlar. Feokromositomalarda yapılan çalışmalar tümörlerin 1/3'ünün noradrenalin, 2/3'ünün ise hem adrenalin hem noradrenalin salgıdığını göstermiştir. Yalnızca adrenalin salınan tümörler enderdir ve MEN ile birliktedir. Manger ve Gifford, devamlı hipertansiyonlu olguların 70-84.6'sında katekolaminlerin arttığını, paroksizmal hipertansiyonlu olguların ise hepsinde arttığını göstermişlerdir (10).

Malign feokromositomada katekolamin sentezi azalabilir. Bu tümörler adrenalin ve noradrenalin dışında dopamin ve dopa salırlar ki benign tümörlerde de aynı maddeler salılabilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, somatostatin, vazoaaktif intestinal polipeptit, prostaglandin ve enkefalin gibi nöropeptitlerin periferik ganglionlarda ve surrenal medullasında bulunduğu ve bunların feokromositoma ve paragangliomalarda arttığı gözlenmiştir (11,12).

Klinik tipik görünüm Tablo — H'de olduğu gibidir.

## Tablo - II

### Klinik Tipik Görünümler

1. **Paroksizmal hipertansiyon (% 45 olguda).**
2. **Devamlı hipertansiyon (krizli ve krizsiz) % 50 olguda.**
3. **Oldukça asemptomatik olgular (metabolik semptomlar önde gelir, hiperglisemi, AKB artışı yoktur veya azdır).**
4. **Nadiren hipotansiyon krizleri (bazen hipertansiyon krizleriyle birlikte).**
5. **Metastaza değgin semptomlar (malign vakalarda).**

## SEMPTOMLAR

Damara noradrenalin veya adrenalin verilmesiyle ortaya çıkacak semptomlar kriz sırası ve sonrasında ortaya çıkar. En sık rastlanan semptomlar şunlardır:

Baş ağrısı, terleme, çarpıntı, taşikardi, endişe, yaklaşan ölüm korkusu ve heyecan, titreme, yorgunluk, bitkinlik, bulantı, kusma, karın ve göğüs ağrısı, görme bozuklukları, kilo kaybı. Ateş seyrek değildir. Hipertansiyonu paroksizmal olgularda Gifford ve ark. devamlı olgularda Rosenberg ve ark. ile çocuklarda Hume ve ark. nın (15) bildirdikleri semptom yüzdeleri (yaklaşık olarak) Tablo - IU'de gösterilmiştir. Birçok atipik semptomların bulunabileceği özellikle dikkat çekicidir. Bazen sessiz seyreden olgular görülebilir (16).

Hastalığın önde gelen veya ilk saptanan belirtisi tansiyon krizleri, anksiyete veya sara nöbetleri, klasik tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon, cerrahi veya kanama sonucu ortaya çıkan açıklanamayan hipotansiyon ve şok olabilir. İlaç almayan bir hipertansiyon hastasında ortostatik hipotansiyonun saptanması feokromositoma için iyi bir ipucu olabilir (17).

Bu semptomlar krizlerde çok belirgin hale gelebilir ve kriz dışında terlemenin artması el ve ayaklarda üşüme, kilo kaybı ve kabızlık gibi semptomlar belirebilir. Hipertansiyonlu hastalardan anemnez alınırken bu semptomların iyi araştırılması gerekir.

**Tablo - III**

Feokromositomada Semptomlar

	Paroksizmal (Gifford)	Devamlı (Rosenberg)	Çocuklar (Hume)
Baş ağrısı	92	72	81
Terleme	65	62	62
Çarpıntı	73	51	34
Solukluk	59	58	27
Endişe	59	28	-
Titreme	51	26	-
Bulantı - Kusma	43	26	-
Kuvvetsizlik	37	15	27
Göğüs ağrısı	32	13	-
Bel ağrısı	16	15	35
Görme bozukluğu	3	20	44
Kilo kaybı	13	15	44
Dispne	11	18	16
Konvülsiyon	5	3	23
Bradikardi	8	3	-
Baş dönmesi	11	-	-
Kollarda uyuşma	11	-	-
Sıcağa dayanıksızlık	13	15	-
Polidipsi	-	-	25
Poliüri	-	-	25

Hipertansiyon: Feokromositomamın en sık rastlanan klinik bulgusudur. Yaklaşık % 60 olguda devamlıdır, ancak kan basıncı labilite gösterir ve devamlı yüksek tansiyonlu olgularda da krizler eklenebilir. Geri kalan % 40 olguda tansiyon yükselmesi krizler şeklindedir. Genellikle hipertansiyon, esansiyel hipertansiyonun klasik tedavisine cevap vermez. Postural hipotansiyon çok kez vardır. Kan basıncı oynamaları ve aşırı yükselmelerini izleyen hipotansiyon ve senkop görülebilir.

Krizler: Olguların yaklaşık yarısında nöbetler görülür ve hastalığın klasik belirtisidir. Bir hastanın nöbetlerinin semptomları genellikle aynıdır. Nöbetlerin sıklığı hastadan hastaya değişir. Bazen sık bazen ise aylar süren aralıklarla gelir. Hastalığın gidişi sırasında paroksizmal nöbetlerin şiddeti ve sıklığı giderek artar. Daha önce sayılan semptomlar eşliğinde ortaya çıkan nöbetler genellikle ani başlar. Krizler birkaç dakika veya saat sürer, bazen ise daha uzun nedenlere bağlanabilir. Bazı olgularda bir neden saptanamaz.

Kriz başlarken hastalar göğsünde derinlerde bir şeyler olduğunu hissettiklerini ifade ederler ve derin nefes alma ihtiyacı duyarlar. Bu "dışarı çıkacakmış-çasma kalbim çarpıyor" şeklinde ifade edilir. Sonra bu his gövdeye, başa yayılır. Periferik alfa mimetik etkiyle eller ve ayaklar soğur, yüz solar. Isı kaybının azalması, metabolizma hızlanması hafif bir ateşe neden olabilir. Yüzde ateş basması (flushing) ve ref-

leks olarak genel bir terleme ortaya çıkar. Glikolizisin artışı ve insülinin alfa adrenerjik blokajı sonucu glisemi yükselir. Hasta endişelidir, ölüm korkusu hisseder. Kriz uzarsa bulantı, kusma, görme bozuklukları, göğüs, kann, bel ağrısı, uyuşma ve bayılmalardan yakınır.

Krizler sırasında kan basıncında hem sistolik hem diyastolik yükselmeler olur. Hasta ayağa kalkınca kalp hızı 20/dk. veya daha fazla artar, yani postural taşikardivardır (17).

Kan basıncı, ataklardan sonra genellikle normale iner. Ancak aşırı terleme sürerken, bol idrara çıkma görülür. Bazen anüri ve diürezin inhibisyonu görülebilir. Hastalar nöbetten sonra kendilerini bitkin ve yorgun hissederler.

Baş ağrısı: Tipik olarak, zonklayıcı, iki taraflı ve şiddetlidir. Saatler ve günler sürebilir. Sıklıkla oksipital veya frontaldır, hastayı uykudan uyandırabilir. Devamlı hipertansiyonlu hastaların bir kısmında hafif-orta derecede gerginlik (tension) baş ağrısı şeklinde olabilir.

Terleme: Olguların % 60-70 kadarında vardır. Vücudun üst kısmında fazladır ve krizler sırasında ortaya çıkar. Nedeni tam bilinmiyor. Beta adrenerjik reseptörler aracılığıyla terleme olabildiği gibi, hipotalamustaki ısı düzenleme merkezlerine etkiden de ileri gelebilir.

Çarpıntı: Hastalarda çarpıntı hissi taşikardi ile beraber veya taşikardi olmaksızın bulunabilir. Normal kişilere adrenalinfüzyonu çarpıntı yaparken nor-adrenalin yapmaz.

Katekolamin artışı kronik kabızlık, megakolon ve barsak tıkanması yapabilir.

Göz dibi: Manger ve Gifford'un serisinde devamlı hipertansiyonlu olguların % 53'ünde III-IV derece, % 40'mda I-II. derece değişiklik saptanmıştır, ancak % 5'inde normaldir. Krizli olguların % 50'sinde I-II. derece değişiklik varken ötekilerde göz dibi normaldir (10).

Kalp Belirtileri: Sinüzal taşikardi, bradikardi, supraventriküler aritmiler ve prematüre atımlar görülebilir. Koroner arter hastalığı olmadan angina pectoris ve M.I. görülebilir. İskeminin nedeni, katekolaminlere bağlı olarak miyokard oksijen ihtiyacının artışı ve koroner spazmı olabilir. EKG'de sol ventrikül yüklenmesi, nonspesifik ST ve T değişiklikleri, sağ veya sol dal blokları görülebilir. Miyokardit veya miyokard fibrozisiyle konjestif kardiomyopatiler, ya da hipertrofik kardiomyopati ve konjestif yetmezlik görülebilir.

Karbonhidrat İntoleransı: Hastaların yarısından fazlasında insülinin supresyonu ve hepatik glukoz output'unun azalmasına bağlı olarak görülebilir. Bu tedavi gerektirmez ve tümör çıkarılınca kaybolur.

Hematokrit: Arteriyel ve venöz yataklardaki kronik vazokonstriksiyona ve plazma volümünün azalmasına bağlı olarak ikincil bir hematokrit artışı saptanır. Nadiren eritropoetin artışına bağlı gerçek bir eritrositoz görülebilir.

Mesane Yerleşme: Mesane duvarında yerleşen olgularda idrara çıkma ile nöbetler başlar (19). Bu yerleşme küçük tümörler varlığında semptom verirken, idrarla katekolamin artışı olmayabilir. Hematüri olguların yarısından fazlasında vardır, tümör sistoskopide saptanabilir.

Ateş: Bazen lökositozla beraber olursa enfeksiyon sanılabilir. Ateşin nedeni hipermetabolizmaya bağlı aşırı ısı yapımı ve periferik vazokonstriksiyon nedeniyle ısı kaybının azalmasıdır.

Batında kitle, olguların % 10-14'ünde saptanır. Kitle karaciğer, yer değiştiren böbrek veya tümörün kendisi olabilir.

Nöbeti başlatan etkenler Tablo — IV'de gösterilmiştir.

**Tablo - IV**

Nöbeti Başlatan Etkenler

<b>I. İlaçlar</b>	: Genel anestezi Alkol Histamin Sodyum amobarbital Tetraetil amonyum Propiltiouracil	Tyramin, Metoclopramide Saralasin ACTH Glukagon Opiate grubu ilaçlar
<b>II. Günlük aktiviteler</b>	: Pozisyon değişme, yemek yemek, uyumak, gülmek, cinsel ilişki, traş olma, gargara yapma, esneme, abdestte zorlanma vs.	
<b>III. Çeşitli</b>	: Efor, karına dokunma, lokal ısı, perirenal hava verilmesi, doğum ağrısı, hiperventilasyon, emosyon, karotise bası, ısı değişikliği, AKB ölçülmesi.	

Komplikasyonlar: Semptomların çok ve çeşitli olması nedeniyle tanı ve cerrahi tedavi arasında uzun süre geçebilir. Bu ise ciddi serebral, kardiyovasküler ve oküler komplikasyonlara neden olabilir. Yine ilk atakta ölen hastalar bildirilmiştir.

### TANI

Tanıda öncelikle hastalığın semptomlarının iyi bilinmesi gerekir. Genel olarak denebilir ki katekolamin artışını düşündüren semptomları bulunan her olguda

bu olasılığı araştırmak gerekir. Özellikle cerrahi girişim yapılacak bir gebede hipertansiyon varsa feokromositoma ekarte edilmeden cerrahiden kaçınılması birçok yazarlar tarafından önerilmektedir.

Tanıda ikinci önemli nokta hangi olgularda feokromositomanın aranması gerektiğidir. Bu konuda Goldfien'in önerileri bazı küçük eklemelerle aşağıda verilmiştir (20).

**Tablo V**

Feokromositomada Aranması Gereken Durumlar

1. **Paroksizmal semptomları bulunan olgular.**
  - 0 **Genç ve çocuk hipertansiyonunda**
    - a) Kilo kaybı
    - b) Ortostatik hipotansiyon
    - c) Bayılma
    - d) Açıklanamıyan şok var ise.
3. **Ailesinde feokromositoma, medüller tiroit kanseri bulunan hipertansiyonlu olgular.**
4. **Hipertansiyonla birlikte**
  - a) Nörofibromatozis ve diğer mukokutanöz sendromlar.
  - b) Mukozal nöromalar, kolelitiazis
  - c) Hiperglisemi, hipermetabolizma var ise
5. **Ağır pressor yanıt veya şok**
  - a) Anestezi sırasında
  - b) Doğum sırasında
  - c) Antihipertansif ilaçlara karşı
  - d) Efor ile ortaya çıkmış ise

Bu sayılan hastalarda feokromositomanın araştırılmasında, hastalığın biyokimyasal testlerle gösterilmesi gerekir. Tanıda bir diğer önemli nokta burada karşımıza çıkmaktadır. Çünkü, hastalığın bulunduğunu kesinlikle gösteren ve olumsuz çıkınca da bulunmadığına karar verdirecek bir tanı yöntemi maalesef mevcut değildir. Feokromositomalı hastalarda biyokimyasal olarak hastalığın doğrulanması, eksplorasyon için ilk şarttır. Bir üçüncü nokta ise hastalığın tek başına mı bulunduğu yoksa MEN veya daha önce söylenen diğer hastalıklarla birlikte mi görüldüğünün araştırılmasıdır.

Tanıda en yaygın olarak kullanılan yöntem, katekolaminlerin ya da yıkım ürünlerinin 24 saatlik idrardaki miktarlarının ölçümüdür. Değişik yöntemlerin sensitivite ve spesifiteleri farklıdır. İdrar testlerinde yanlış (—) plazma testlerinde ise yanlış (+) sonuç çıkma olasılığı daha yüksektir. Hipertansif veya semptomatik devrede idrarın tek bir kez toplanması yeterli olabilir. Ancak bazen birkaç kez tekrarlamakla sonuçlar daha kesin olmaktadır.

**İDRARDA METANEFİRİNLER:**

Genel olarak ilk tercih edilen yöntemdir. Yaklaşık % 90 olguda yüksek olarak bulunmuştur (10). Beş çalışma sonunda idrarda metanefrinlerin % 6 olguda yanlış (—) sonuç verdiği gösterilmiştir. Bu oran VMA' da % 30, idrarda total katekolamin testinde ise % 25 olarak bulunmuştur. Normalde 1.3 mg/24 saatten düşük seviyededir.

İdrar testlerini etkileyen faktörlerden en az etkilenen testtir. Semptomları uygun fakat kan basıncı normal olgularda bu test olumsuz çıkarsa, katekolaminlerin idrarda artışı ile semptomlar arasındaki ilgi seri izlemelerle aranabilir.

**İDRARDA KATEKOLAMİNLER:**

İdrarda total katekolaminlerin normal değeri 100-150 mcg/24 saattir. Feokromositomalı hastalarda bu 250'yi geçer. İdrardaki adrenalin miktarının ölçümü, surrenal lezyonların gösterilmesinde ve MEN'de tek bulgu olabileceği nedeniyle yararlıdır.

İdrardaki katekolaminlerin tayini genel olarak VMA ve metanefrinlerin tayini kadar güvenilir değildir. Teknik zorlukları nedeniyle bu test, VMA ve rae-tanefrin tayinleri birbirini tutmuyorsa, karar verdirici değilse yapılmaktadır. Yine idrarda katekolaminlerin mcg/saatteki miktarının ölçümü, spontan veya provoke krizlerdeki, geçici değişikliklerin gösterilmecinde duyarlı bir yöntemdir.

**İDRARDA VMA TAYİNİ:**

En eski ve en ucuz yöntemdir. Kolarimetrik eski yöntemin yerini kromatografik yöntemler almıştır. Endojen ve ekzojen katekolaminlerle, metanefrinlerden daha az etkilenir.

Normal erişkinlerde 24 saatte 7 mg'ı aşmaz. Kreatininin 1 mg için 0.20-3.5 olan normal düzeyin 5 mcg'ı aşması veya 24 saatte 3 misli artması tanısal değer taşır. Yanlış olarak yüksek çıkma olasılığı fazladır.

**HOMOVANİLİK ASİT:**

Bu dopamin ürününün idrarda artışı malign olgularda ve nöroblastomalarda saptanır. Ancak çocuklarda homovanilik asit benign olgularda da artabilir.

**PLAZMA KATEKOLAMİNLERİ**

Plazma katekolaminlerinin ölçümü tanıda sınırlı bir değer taşır. Sebebi ise bazal katekolamin düzeyinin bilinmesine ve duyarlı testlere gerek göstermesi ve nihayet idrardaki ölçümlerle yeterli sonuçlar alınabilmesidir. Enzimatik yöntemlerin en duyarlı testler olduğu Bravo ve Brown tarafından ileri sürülmektedir (8,21).

Kliniği uyduğu halde diğer testlerle doğrulanmayan bazı hastalarda yapmaya değer görülmektedir. Normal sınırları geniş bir dağılım gösterir. Total katekolaminlerin bazal seviyesi 2000 pg/ml'den yüksek ise tanıyı destekler.

Tarama testi menfi fakat ailede feo veya MEN hikayesi gibi şüpheyi artırıcı durumlar varsa, klonidin supresyon testi glukagon testi, pentolium supresyon testi ve trombosit katekolamin içeriğinin ölçümü gibi testlere gidilebilir (8, 21, 22).

Bu testler de negatif ise hasta 3-6 ay aralarla izlenir. Ataklar sırasında idrar toplanması önerilir. Öte yandan eğer şüphe fazla ve tiroid Ca için boyun diseksiyonu gibi elektif girişim yapılacaksa, vena kavadan çeşitli drenaj seviyelerinde örnekler alınması, selektif anjiyografi gibi tetkiklere başvurmak gerekir.

**FARMAKOLOJİK TESTLER:**

Son yıllarda elde mevcut idrar ve plazma katekolamin ve metabolitleri tayinleri nedeniyle, provokatif ve adrenolitik testler artık eskisi kadar ilgi görmemektedir. Büyük oranda yanlış (+) ve yanlış (—) sonuç vermeleri, yan etkilerinin ve risklerinin bulunması gibi sakıncaları vardır. Ayrıca her iki tür testin yapılması ile üç seride hastaların ancak % 75'inin gerçek (+) sonuç elde edildiği bildirilmiştir (13, 23). Kan basıncının yükseltilmesine yönelik histamin testi gibi testler artık terkedilmiştir.

Bunlardan fentolamin testi, feokromositoma şüphesi olan hastalarda, kriz sırasında 0.5 mg test dozu verildikten sonra bolus tarzında 5 mg IV verilerek kan basıncındaki düşme izlenerek yapılabilir. Sistolik 35, diyastolik 25 mmHg basınç düşmesi, bu düşüşün 2 dakika içinde maksimal düzeye erişmesi ve 10-15 dk. sürmesi testin pozitif olduğunu gösterir. Kan basıncında fazla düşmeye karşı noradrenalin, volüm genişleticiler hazır olmalıdır. Yine de tanı koydurucu test olmayıp, biyokimyasal testlerle doğrulanması gerekir.

Nöbetleri çok seyrek olan hastalarda, tansiyonun yükseltilmesi ile kriz oluşturmak bir başka yoldur. Ancak, anjina pektoris, görme bozuklukları veya ciddi emptomların nöbetler sırasında ortaya çıktığı hastalarda bu yol denenmemelidir ve elde fentolamin yoksa yapılmamalıdır.

Kimyasal tesibrin karar verdirici olmaması halinde emin bir başka yol 1-2 ay süreyle fenoksibenzamin ile tedavi verilerek kan basıncına ve atakların sıklığı ve tabiatına etkilerinin izlenmesidir. Birkaç hafta süren yararlı etki bazen görülebilirse de feokromositoma yoksa daha uzun sürmez. İyi cevap alınması hastanın yeniden incelenmesini gerektirir. Tanıda temel öğeler

Tablo — VTda verilmiştir.

### Tablo - VI

Tanıda Temel Ögeler

1. Genç bir erişkinde; başağrısı, «öz kararması, aşırı terleme nöbetleri, vazomotor değişiklikler, kilo kaybı.
2. Çoğunlukla paroksizmal (veya devamlı) hipertansiyon.
3. Postural taşikardi, hipotansiyon.
4. Metabolizmanın hızlanmış olması (tiroit fonksiyonları normalken).
5. İdarda veya plazmada katekolamin ve metabolitlerinin artışı.

### AYIRICI TANI

Sempatik aktivitenin artışıyla birlikte görülen her tablodan ayırıldıması gerekir. Menapoza yaklaşan bir kadında görülecek krizler çok kolaylıkla "sıcak basmalar" sanılabilir. Hormon tedavisinin yetersiz kalması veya krizlerin ortaya çıkması, ya da kan basıncının ölçülmesiyle ayırım yapılabilir. Ağır anksiyete nöbetleri, paroksizmal taşikardiler, koroner yetmezliği, paraplejiyle birlikte görülen hipertansif kriz, akut porfiriya, otonomik epilepsi, MAO inhibitörlerinin kesilmesi, feokromositomaya benzer tabloya neden olabilirler. Karsinoid sendrom, hipoglisemi, migren ayırıcı tanıda gözönüne alınmalıdır.

Intrakranial tümörlerden akra fossa tümörleri ve subaraknoid kanama, hipertansiyonla birlikte bulduklarında katekolamin ve metabolitlerinin artışı ortaya çıkabilir. Nörolojik bir hastada bunların ortaya çıkması olasılığı yüksek olmakla birlikte, feokromositoma krizi sonucu kafa içinde veya subaraknoid bir kanama gelişme olasılığı da akılda tutulmalıdır. Diencefalik veya otonomik epilepside de hipertansiyon ve katekolamin artışı vardır. Bunun ayırımı zor olabilir. Aura safhası veya EEG bozuklukları ve antikonvülsan tedaviye cevap alınması ayırımı kolaylaştırır.

### AMELİYAT ÖNCESİ TÜMÖRÜN LOKALİZASYONU:

Cerrahi tedavinin başarılı olabilmesi, tümör veya tümörlerin önceden yerinin saptanmasına bağlıdır.

İPV ve nefrotomografi ile feokromositomaların % 30-60 kadarı lokalize edilebilir. Böbrek üstünde yerleşen tümörlerin gösterilmesinde CT ve ultrasonografi ile lokalizasyon oldukça iyi yapılabilmektedir. Bu yolla 2 cm'den büyük lezyonlar gösterilir.

Karın içinde, srenal dışı yerleşimler gösteren tümörlerde anjiyografik tetkikler gerekebilir. Göğüs içi

lokalizasyonlar üç yönlü radyolojik tetkik ve tomografik kesitlerle saptanır. Farklı bölgelerden alınacak venöz kan örneklerinde katekolamin tayini ile srenal dışı lokalizasyonlar yakalanabilir. Multipl tümörler, küçük tümörler ve tekrarlayan vakalarda bu yöntemle değerli bilgiler elde edilir (23). Anjiyografik tetkiklerden önce alfa adrenerjik blokaj ile tedavi yapılması gerekir.

Tümörün lokalizasyonu için bir başka non invaziv yöntem damardan I<sup>131</sup> ile işaretlenmiş meta-iodobenzenil guanidinle verildikten 24-28 saat imajların alınmasıdır. Bu yolla küçük tümörlerin saptanmasından iyi sonuçlar alındığı öne sürülmektedir (24). Bu yöntemin metastazların gösterilmesinde aynı ölçüde değeri yok gibi görülmektedir (25).

### TEDAVİ

Etkin bir tedavi için herşeyden önce katekolaminlerin etkilerinin, hastalığın fizyopatolojisinin ve kullanılan ilaçların iyi bilinmesi şarttır.

Tanı doğrulanır doğrulanmaz tedaviye başlanmalıdır. İlaç tedavisinin amacı, semptomların azaltılması, kan basıncının düşürülmesi, spontan krizlerle, tümörün lokalizasyonu, anjiyografi vb. çalışmalarını sırasında oluşacak krizlerin önlenmesi ve nihayet hastaların ameliyata hazırlanmasıdır. Bunun yanında adrenerjik bloke edici ilaçlarla, damar yatağının genişlemesi, plazma hacminin arttırılması, cerrahiden sonra verilecek kan miktarının azaltılması gibi yararlar sağlar.

Tedavide değişik durumlar bahis konusu olabilir. Örneğin, klinik bulguları uyumlu ve biyokimyasal olarak henüz doğrulanmamış olgularda, tanı kesinleştikten sonra ameliyata hazırlama, cerrahi sırasında ve sonrasında tedavi ile tümörün tamamen çıkarılmaması durumunda tedavi yaklaşımları farklılıklar gösterir.

### HİPERTANSİF KRİZ TEDAVİSİ:

Seçkin ilaç fentolamin (regitine)'dir. Bu ilaç kriz dışında, cerrahiden önce krizlerin önlenmesi amacıyla operasyondan 1-2 saat önce veya cerrahi sırasında tümörün ellenmesinden önce de 5 mg IV verilir. Krizde damar yoluyla 5-10 mg verilmesiyle ani ölümler ve şok görülebileceği nedeniyle, infüzyon şekli daha emindir. Serum fizyolojik (250 cc) içine 10-20 mg fentolamin konularak verince, kan basıncı birkaç dakika içinde düşer. Bazen saatte 10-100 mg verilmesi gerekebilir. Bu ilacın kontrendikasyonları: Miyokart infarktüsü, anjina pectoris, iskemik kalp hastalığı ve hipersensitivitedir. Serebral ve renal bozukluklarda kullanılmamalıdır. Aşırı hipotansiyon ve şoka benzer tablolar görülebilir. Taşikardi ve ritm bozuklukları ortaya çıkabileceği için, dijitalis grubu ilaçlarla birlikte verilmemelidir.

Hipertansif krizlerde bir başka yol ise IV sodyum nitropurisside infüzyonudur. Işıktan korunarak % 5'

lik serum glukoze içinde ve doku dakikada **10 mcg/kg** aşmamak üzere verilir. Ancak kan basıncını monitörle izleme olanağı olmayan şartlarda kullanılmamalıdır.

#### MEDİKAL TEDAVİ:

Tanısal tetkikler sırasında nöbetlerin ortaya çık-maması için oral yolla fenoksibenzamin 10 mg günde üç kez başlanır. Bunu kan basıncı normalken vermek-te sakınca yoktur. Dozu kan basıncı ve semptomları kontrol edecek şekilde 2-3 günde bir artırılabilir. Uzun etkili bir adrenerjik blokan ilaçtır ve kimyasal bir sempatektomi yaptığı söylenebilir. Serebral, ko-roner ve renal lezyonlu hastalarda dikkatli olmalıdır. Solunum yolları enfeksiyonunun semptomlarını arttı-rabilir. Yan etkileri, nazal konjesyon, miyozis, postu-ral hipotansiyon, taşikardi ve ejakulasyonun inhibis-yonudur. Ortalama 30-80 mg/gün dozlar yeterli olur-sa da bazen daha yüksek dozlar gerekebilir.

Bazen prazosin eklenmesi gerekebilir. Prazosin ol-dukça yeni bir adrenerjik blokan ilaçtır. Alfa resept-örler için fenoksibenzaminden daha selektiftir. Bu ilaçla yüksek dozlarda iyi sonuçlar alındığı bildiril-miştir (26). Tek başına kullanılmaması önerilmekte-dir.

Katekolamin biyosentezinde ilk basamakta etkili olan tyrosine hidroksilaz enzimini bloke eden -metil paratirozin (methrosine) daha yeni bir ilaçtır. Ülke-mizde yoktur. Başlangıçta 4x250 mg verilerek 4 gram/gün'e kadar çıkılabilir. Ancak ekstrapiramidal yan etkileri vardır. Ayrıca kristalüri ve taşlara neden olabilir.

Disülfiram, dopamin-hidroksilaz enzimini bloke ederek katekolamin sentezi azaltan bir ajandır. Et-kili olduğu dozlara çıkılmasını hastalar tolere edemez-ler. Klinik olarak kullanılmamaktadır.

Hem alfa hem beta atrenerjik reseptörleri bloke eden ajanların etkinlikleri tam ortaya konulmuş de ğil-dir.

Fentolamin ve fenoksibenzamin verilmesiyle id-rarda total metanefrin ve VMA miktarlarında tanısal önemde bir de ğişiklik olmamaktadır. Yani tanı kesin-leşmeden tetkikler sırasında verilmeleri sakıncalı de ğildir.

#### PREOPERATİF TEDAVİ:

Stabil bir alfa adrenerjik blokaj durumu sağlan-ması cerrahi tedavinin başarısı için iyi bir temel sağlar. Tanı konar konmaz hastaya fenoksibenzamin başlanır. Fenoksibenzamin tedavisine ameliyattan önce 10-14 gün devam edilmelidir. Hastanın plazma volümünün artırılması için, bu sürede bol sıvı ve ılımlı tuz alması önerilir.

Beta adrenerjik bloke edici ilaçlar, yeterli alfa blokajı elde edildikten sonra eklenmelidir. Aksi halde,

çizgili kaslarda alfa reseptör blokajıyla oluşacak vazo-dilatasyon ile kan basıncı paradoksal yükselmeler gös-terebilir.

Beta blokajı, alfa adrenerji blokajından sonra taşikardi ortaya çıkarsa gerekir. Küçük dozlarda örne ğin propranolol 10 mg 3-4 defa günde verilir. Nabız sayısı do z düzenlenir. Anestezi sırasında oluşacak aritmilerde adrenerjik bloke edici ilaçlar seçkin ve etkin ilaçlardır.

#### CERRAHİ SÜRESİ VE SONRASINDA TEDAVİ:

Cerrahi sırasında, CVP intraarteriyel kan basıncı ve EKG'nin monitörle izlenmesi gerekir. Fentolamin, propranolol öteki antiaritmik ilaçlar hazır bulunduru-lmalıdır.

Ameliyat günü fentolamin solüsyonu hazırlanır. Birinde ml'de 1 mg (250 mi seruma + 250 mg regiti-ne) ve ötekinde ml'sinde 5 mg + 10 mi serum) hazırlanarak el altında bulundurulur. Anestezi indüksiyon ve intübasyonu sırasında düşük dozlu olan kullanılır. Bazı yazarlar ise damardan 5 mg regitini ameliyattan 1-2 saat önce verilmesini önermektedirler. Anestezi sırasında atropin kullanmaktan ve miyokardi kateko-laminlere duyarlı hale getiren anestetiklerden kaçını-malıdır.

Cerrahi girişimden önce arteriyografi sonrasında köpük jel ile embolizasyon önerilmektedir (27).

Preoperatif, anestetik ve intraoperatif devrede deneyimli merkezlerde cerrahi sonuçları en iyidir. Böyle merkezlerin cerrahi mortalitesi % 2-3 dolayın-dadır.

Cerrahi çıkarılmadan sonra kan basıncı genellikle 90/60 mmHg'ya iner. Daha fazla düşme olursa plazma genişleticiler ve transfüzyon uygulanır. Pressör tedavi genellikle gerekmez.

Olguların 3/4'ünde tümörün tam çıkarılması hi-pertansiyonu tamamen ortadan kaldırır. Geri kalanlar-da hipertansiyon tekrarlırsa da, ola ğan tedaviye bun-lar iyi cevap verirler. Hipertansiyonun yinelenmesinin nedeni birlikte di ğer tip hipertansiyon yapan hasta-lıkların bulunması, katekolaminlerin yol açtığı irre-versibl vasküler zedelenmeler, böbrek arterlerinin ba ğ-lanması olabilir.

#### Dİ ĞER TEDAVİLER:

Çıkarılamayacak malign tümör, metastaz bulunan veya cerrahi için uygun olmayan olgularda ilaç tedavi-si denir. Fenoksibenzamin, belki de prazosin yararlı olurlar. Malign tümörlerde -metil metatirozin de yararlı olabilir. Kemik metastazlarında radyoterapi uygulanır. Cerrahi uygulanamayan malign olgularda 100 mCi-I<sup>131</sup> ile işaretli meta-iyodobenzil guanidin-le tedavi de önerilmektedir (25).

**PROGNOZ**

Olağan benign tümörlerde cerrahiden sonra 5 yıllık yaşam % 95'dir, tekrarlama oram ise % 10'dur. Ba-

şarılı cerrahiden sonra katekolaminler 1 haftada normale iner ve tümörün tam çıkarıldığından emin olmak için tekrarlanması gerekir. Malign tümörlerde 5 yıl yaşam % 50'dir.

**KAYNAKLAR**

1. Landsberg L, JB Young: Pheochromocytoma, Harrison's Principles of Internal Medicine. Editorler: Petersdof RG, RD Adams, E Braumvald, KJ Issebacher, JB Martin, JD Wilson, Mc-Graw Hill Comp, kitabinda Tokyo, sayfa 657-661, 1983.
2. Sutton MG St J. SG Sheps, JT Lie: Prevalance of Jinically unsuspected pheochromocytoma Mayo Clin. Proc. 56: 354, 1981.
3. Meurer KA: Pheochromocytoma: Arteriel Hypertension. Editor: J. Rosenthal, Springer-Verlag, New York-Heidelberg-Berlik kitabinda sayfa 131-148, 1982.
4. Manning PC. Jr, GD Molnar, BM Black, JT Priestly, LB Woolner: Pheochromocytoma, hyperparathyroidism and thyroid carcinoma ocurring coincidentally. New Eng. J. Med. 268: 68, 1963.
5. Fiorica V, JL Males, DC Kem, LE DeBault, FM Knickerbocker: Cushing's syndrome from an ACTH-Secreting pheochromocytoma Okl. State Med. Assoc. 76: 45, 1983.
6. Hill FS, HP Jander, J Murad, AG Diethelm: The coexistence of renal artery stenosis and pheochromocytoma. Ann. Surg. 197:484, 1983.
7. Pais SO: Angiographic demonstration of a VIP-Secreting pheochromocytoma in a patient with WDHA syndrome. Ann. J. Roentgenol. 130: 172, 1978.
8. Bravo EL, RW Jr Gifford: Pheochromocytoma, diagnosis, localitazion and management. N. Eng. J. Med. 311: 1298, 1984.
9. Fries JD, JA Chamberlain: Extra adrenal pheochromocytoma. Surgery 63: 268, 1968.
10. Manger VM, RW Jr Gifford: Pheochromocytoma Springer-Verlag New York s 189, 1977.
11. Sano T, H Saito, H Inaba: Immunoreactive somatostatin and vazoactive intestinal polypeptide in adrenal pheochromocytoma. An immunochemical and ultrastructural study. Cancer 52: 282, 1983.
12. Adrian TE, JM Allen, G Terenghi, AJ Bacarese-Hamilton, MJ Brown, JM Polak: Neuropeptide Y in phaeochromocytoma and ganglioneuroblastoma. Lancet II: 540,1983.
13. Gifford RJ, VF Kvale, FT Mäher, GM Roth, JT Priestly: Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. A review of 76 cases. Mayo Clin. Proc. 39: 281, 1964.
14. Rosenberg JC, RL Varco: Physiologic and pharmacologic coconsideration in the management of pheochromocytoma. Surg. Clin. North. Amor. 47: 1453, 1967.
15. Hume DM: Pheochromocytoma in the adult and in the child. Am. J. Surg. 99: 458, 1960.
16. Melicow MM: One hundred cases of pheochromocytoma (107 tumors) at the Columbia Peterbyterian Medical Center 1926-1976. Cancer 40: 1987-2004, 1977.
17. Smitwih RIL, WER Greer, CV Robertson, RW Wilkms: Pheochromocytoma: A discussuion of symptoms, signs and procedure of diagnostic value N. Eng. J. Med. 242:252:1950.
18. Juan D: Pheochromocytoma. Clinical manifestation and diagnostic tests. Urology 17: 1-12, 1981.
19. Ludmerer KM, JM Kissane: Micturition-induced hypertension in a 58-year-old woman. Amer. J. Med. 78: 307, 1985.
20. Goldfien A: Disorders of adrenal medulla: internal Medicine riditor;JII Stein Little, Brown Comp. Boston, kitabinda sayfa: 1771-1776, 1983.
21. Brown MJ: Increased sensivity and accuracy of pheochromocytoma diagnosis achieved by use of plasma-adrenalin estimations and a pentolinium supression test. Lancet I: 174, 1981.
22. Zwiefler AJ, S Julius: Increased platelet catecholamine content in pheochromocytoma. N. Eng. J. Med. 306: 890, 1982.
23. Engelman K: Pheochromocytoma J. Clin. Endocrinology Metab. 6: 769-802, 1977.
24. Fischer M, W Vetter, B Winterberg, J Hengstann, W Zideh, J Fiemann, H Vetter: Scintigraphic Localization of Pheochromocytoma Clin. Endocr. 20: 1-7, 1984.
25. Stewart RJ, JR Anderson, JD Laird, AB Atkinson, ZL Kennedy: Metaiodobenzyl guanidin in metastatic phaeochromocytoma. Clin. Endocr. 21: 525, 1984.
26. Wallace JM, DP Gill: Prazosin in diagnosis and treatment of pheochromocytoma. JAMA 240: 2752, 1978.
27. Horton JA, E Hrabovsky, WG Klingberg, JA Hortler, JJ Jenkins: Therapeutic embolization of a hyperfonctioning pheochromocytoma. AJR, 140: 987, 1983.