

İki Olgu Nedeniyle Feokromositoma

Celalettin Camcı*, Ertuğrul Seyrek **, Hulki Meltem Sönmez***, Ceyhan Çiçek***, Nihat Özgel***, A. Zahit Bolaman***

Özet: Feokromositoma nadir görülen ancak tanı konmadığı takdirde çeşitli morbiditelere ve mortaliteye neden olabilen bir tümördür. %10 oranında malign özellikler gösterir. Tanıda idrarda vanil mandelik asit ve metanefrinlerin tayini en duyarlı testtir. Tümörün lokalizasyonunun belirlenmesinde bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve işaretli metaiyodobenzilguanidin-MIBG sintigrafisi kullanılabilir. Tedavide primer tümörün ve mümkün ise metastazların cerrahi rezeksiyonu gereklidir. Metastatik olgularda radyoterapi ve kemoterapi kısmen faydalı olabilir, genellikle palyatif yarar sağlanabilmektedir. Bu makalede klinik gidişleri birbirinden tamamen farklı olan biri benign ve diğeri malign iki feokromositomalı olgu nedeniyle literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Feokromositoma, benign, malign, gebelik.

Feokromositoma adrenal medulla veya vücudun diğer bölgelerindeki kromaffin hücrelerden kaynaklanan nadiren görülen bir tümördür. Sekrete ettikleri katekolaminler nedeniyle intermittan veya kalıcı hipertansiyona sebep olurlar. Ancak hipertansif hastaların ise sadece %0.1'inde etyolojinin feokromositoma olduğu bildirilmektedir (1). Ayrıca, laktik asidoz ve sebebi bilinmeyen ateş tablosu ile de ortaya çıkabilirler (2). Nadir görülen tümörler olmasına rağmen tanısı ve lokalizasyonunun saptanması, küratif cerrahi ile şifa elde edilebilir olması nedeniyle çok önemlidir. Olguların %90'ında tümör lokalizedir, %10 olguda ise malign özellikler gözlenir (3). Ayrıca bilateral feokromositoma MEN (Multipl Endokrin Neoplazi) Tip II'de, familial feokromositoma sendromunda, Von-Hippel Lindau hastalığında ve nadiren nörofibromatozis ve von Recklinghausen hastalığında da bildirilmiştir (4).

Biz bu makalede klinik gidişleri birbirinden farklı olan, biri lokalize benign karakterli feokromositoma ve bir diğeri ise malign iki feokromositoma olgusu sunuyoruz.

Olgu 1

37 yaşında erkek hasta polikliniğe karında şişkinlik, çarpıntı, nefes darlığı, yüzde aniden başlayan kızarıklık, aşırı terleme şikayetleri ile başvurdu. Anamnezde şikayetlerinin bir ay önce başladığı saptandı. Yapılan muayenesinde kan basıncı 240/135 mmHg, nabız:170/dk/düzenli, yüzde ve gövdede hiperemi, sağ gözde laterale bakamama, ellerde tremor ve dinlemekle her iki akciğer bazallerinde krepitasyonlar saptandı. Biyokimyasal analizinde AKŞ:301 mg/dL, ALP:314 IU/L, LDH:919 IU/L, 24 saatlik idrarda VMA(Vanil Mandelik Asit):14.2 mg dışında diğer sonuçları normaldi. Çekilen beyin tomografisi normal olarak değerlendirildi. Bilgisayarlı akciğer tomografisinde en büyükleri sağ üst lobda 20 mm, sol üst lobda 27 mm olmak üzere multipl nodüler kitleler ve sol alt torakal bölgede iki adet kosta fraktürü saptandı. Abdominal bilgisayarlı tomografide ise sağ sürrenal lojunda böbreği inferiora, vena kavayı ve pankreas başını anteriora iten, non-homojen, hipodens, lobüle konturlu 156x47x107 mm boyutlarında tümöral kitle ve karaciğerde en büyüğü 39 mm olan multipl metastatik hipodens kitleler saptandı. BT eşliğinde alınan sürrenal ince iğne aspirasyon biopsisi ile feokromositoma tanısı konuldu. Hastaya alfa ve beta bloker kombinasyon tedavisi başlandı. Tedavinin 3.günü sağ alt ekstremitede derin ven trombozu gelişti, 20.000 Ü/gün heparin infüzyonu tedaviye eklendi. Tedavinin 5.günü hasta masif pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi.

Olgu 2

38 yaşında, kadın hasta sezeryan sonrası kontrol edilemeyen hipertansiyon, aşırı terleme

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları/Tıbbi Onkoloji B.D. GAZİANTEP

**SSK Hastanesi Onkoloji Kliniği ADANA

***Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. AYDIN

Yazışma Adresi: Dr. Celalettin CAMCI

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD./Tıbbi Onkoloji B.D. 27500 GAZİANTEP

Fax: 0342 3601314

e-posta: c.camci@mailcity.com

Tablo I: Benign ve Malign Feokromositomanın Ayrıcı Tanısı

Özellik	Benign	Malign
Metastazlar	-	+
Ağırlık (g)	<200	>500
Sıklık (%)	50-90	10-50
Vasküler invazyon	+	+
Kapsül invazyonu	+	+
Mitoz	±	++++
Nükleer pleomorfizm	+	-
DNA ploidi	diploid	hiperplod
Nekroz	±	++
Nöropeptid Y gen ekspresyonu	+	-
Serum nöron spetifik enolaz artışı	-	+

Tablo II: Metastatik Malign Feokromositomanın Tedavisi

Araştırmacı	Yöntem	n	Katekolamin sekresyonu	Cevap
McEwan ve ark. ¹⁶	¹³¹ I-MIBG	12	5 parsiyel ↓ (%40)	2 PR (%16)
Feldnam ve ark. ¹⁷	¹³¹ I-MIBG	3	Değişiklik yok	?
Krempf ve ark. ¹⁸	¹³¹ I-MIBG	15	7 parsiyel ↓ (%47)	5PR (%33)
			4 normal	
Nakabeppu ve ark. ¹⁴	¹³¹ I-MIBG	1	1 normal	1 KR
Feldman ¹⁹	V doz streptozotosin	1	↓↓azalma	↓↓ azalma
Gross ve ark. ²⁰	V doz streptozotosin	1	Değişiklik yok	Değişiklik yok
Keiser ve ark. ²¹	CYC+VCR+DTIC	3	3 ↓↓	3 ↓↓
Averbuch ve ark. ²²	CYC+VCR+DTIC	14	2 normal	1 KR
			6 parsiyel ↓ (%57)	6 PR
Sisson ve ark. ¹⁵	CYC+VCR+DTIC + ¹³¹ I-MIBG	6	2 parsiyel ↓ 3 cevapsız	2 PR 4 progresyon

Kısaltmalar: n:Hasta sayısı, ¹³¹I-MIBG: ¹³¹I-metayodobenzilguanidin, ↓: Azalma, ↓↓: Belirgin azalma, KR: Komplet remisyon, PR: Parsiyel remisyon, CYC: Siklofosamid, VCR: Vinkristin, DTIC: Dakarbazin.

ve yüz ile gövdede hiperemisi olması nedeniyle tetkik edilmek üzere servise yatırıldı. Anamnezde 5 yıldır gebelik indüksiyonu için hormonal tedavi gördüğü ve 3 yıl önce başlangıçta labil olan, son iki yıldır sürekli hale gelen hipertansiyon öyküsü saptandı. Gebelik öncesi ve hamilelik süresi boyunca çeşitli antihipertansif ilaçlar kullanan hastanın özellikle son trimesterde ilaç tedavisine rağmen tansiyonu kontrol edilemez hale gelmişti. Gebeliğin 36.haftasında fetal distres gelişmesi üzerine acil sezeryan operasyonu ile doğum yapan hastanın yapılan muayenesinde Kan basıncı 180/120 mmHg, nabız: 135/dk/ritmik, yüzde ve gövdenin üst kısmında hiperemi, hipotermi

(rektal 36°C) ve sırtta yaygın akneiform lezyonlar saptandı. Biyokimyasal tetkiklerinde total protein: 5.9 g/dL, albumin: 2.9 g/dL, AKŞ: 160 mg/dL, dışında anormallik saptanmadı. ANA ve Anti-ds DNA'sı negatif saptanan hastanın yapılan abdominal ultrasonografisinde sol sürrenalde 46x42 mm düzgün konturlu solid kitle saptanması üzerine yapılan bilgisayarlı tomografi taramalarında aynı bölgedeki kitle dışında metastatik bulguya rastlanmadı. 24 saatlik idrarda VMA: 41mg, Metanefrin: 546µg, Normetanefrin: 7971 µg olarak saptandı. Alfa ve beta bloker kombinasyon tedavisi ile hipertansiyonu kontrol altına alınan hasta opere edildi. Patolojide 6x4x3

cm boyutlarında, 10 büyük büyütme alanında bir adet mitoz gösteren, kapsül ve damar içi invazyon göstermeyen, yer yer nekroz ve kistik yapılar gösteren feokromositoma tanısı konuldu. Ameliyat sonrası dönemde bakılan VMA: 3mg/24 saat, total metanefrin: 152.7µg/24 saat saptandı. Antihipertansif tedavisi kesilen hasta halen poliklinik kontrolündedir.

Tartışma

Feokromositoma kromaffin hücrelerden kaynaklanan nadir görülen bir tümördür, tanı konmadığı takdirde yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahiptir. Fetal hayatta sempatik gangliyonlardaki mevcudiyeti nedeniyle tüm vücutta yaygın olarak bulunan kromaffin hücrelerin büyük çoğunluğu doğum sonrası dejenere olmakta ve kalanların da büyük bir kısmı adrenal medüllada bulunmaktadır. Bu nedenle, feokromositomalar %90 oranında adrenal medulla kaynaklıdır; adrenal dışı odaklar arasında karotis arteri, kalp kası, aorta ve mesane sayılabilir (4). Adrenal dışı yerleşimli feokromositomalar genellikle maligndir (5). Sporadik feokromositomalı hastalara ait serilerin incelenmesi sonucunda sağ adrenal bezin daha sık oranda tutulduğu saptanmıştır.

Opere olan hastalarda ise tümör çapının 3-5 cm, ağırlığının yaklaşık 100 g civarında olduğu bildirilmiştir. Daha büyük tümörlerde ise, bizim ikinci olgumuzda saptandığı gibi kistik yapılar, nekroz ve kalsifikasyon alanları gözlenmektedir. Literatürde bildirilmiş olan en büyük tümör boyutu 29x21x12 cm'dir (6). Histolojik olarak adrenal korteksten ince bir fibröz doku ile ayrılmış kordon şeklinde veya alveolar yapılar oluşturan, sıklıkla vasküler invazyon gösteren kromaffin hücrelerden oluşur. Histopatolojik olarak malign-benign ayırımı yapmak mümkün olamamaktadır. Ayırımı yardımcı olabilecek özellikler Tablo-1'de sıralanmıştır.

Tümörün çapının ve ağırlığının fazla olması malignite riskini arttırmakta ise de, bu ilişki kesin değildir. Tümörün malign olduğunu gösteren tek kriter visseral organlarda ve kromaffin hücrelerinin olmadığını bilindiği bölgelerde metastatik tümör odaklarının varlığıdır (3). Nöropeptid Y ve serum nöron spesifik enolaz ile yapılan çalışmalarda da kesin bir ayırdedici özellik saptanamamıştır (7).

Klinik olarak feokromositoma hafif labil hipertansiyondan, hipertansif kriz, akut miyokart infarktüsü veya serebrovasküler olaya sekonder ani ölüme kadar değişebilen bir tablo oluşturabilmektedir. Hastalarda klasik semptomlar ataklar halinde gelen baş ağrısı, solukluk, palpasyon, hipertansiyon ve aşırı

terlemedir. Olguların %50'sinde hipertansiyon intermittan seyir gösterir. Tanı idrarda katekolamin ve metabolitlerinin ölçümü ile konur. 24 saatlik idrarda VMA ve metanefrin tayini %97 sensitivite ve %91 spesifiteye sahiptir (8). Kan ve idrar düzeyleri sınırdan çıkan hastalar için klonidin süpresyon testi önerilmektedir, feokromositomada klonidin verilmekle kan ve idrarda katekolamin seviyelerinde düşme gözlenmez. Ayrıca hastaların biyokimyasal tetkikleri arasında, glukoz metabolizmasındaki bozukluğa sekonder hemen daima hiperglisemi saptanır.

Lokalize feokromositomanın tanısında kullanılacak en önemli non-invaziv yöntemler bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntülemesidir (MR). Her iki tetkikte de 1 cm ve üzerindeki lezyonları saptamak mümkündür. MR, BT'den farklı olarak intrakardiyak feokromositomanın tespitinde ve radyasyona maruziyet olmadığı için, gebelerde daha üstündür. Bir diğer tanı yöntemi nükleer sintigrafidir (işaretli metaiyodobenzilguanidin-MIBG). Bu madde noradrenaline benzerliğinden dolayı adrenerjik dokular tarafından tutulur. Sensitivitesi %87, spesifitesi %100'dür (9). Yapılan çalışmalarda katekolamin üreten tümörlerin görüntülenmesinde MIBG-sintigrafisinin hem primer tümörü hem de metastatik bölgeleri tespiti açısından faydalı olduğu gösterilmiştir.

Tedavide lokalize tümöre cerrahi rezeksiyon uygulanmaktadır. Ameliyat öncesi dönemde alfa-blokerlerle tansiyon kontrol altına alınmalı, taşikardi gelişirse beta-blokerler eklenmelidir. Önerilen ilaç fenoksibenzamin günde 2 veya 3 defa, 10 mg şeklindedir. Alfa blokaj sağlanmadan beta-blokere başlanmamalıdır, aksi takdirde gelişecek vazokonstriksiyon hipertansiyonu kötüleştirebilir. Beta-bloker olarak da propranolol günde 2-3 defa, 20-40 mg uygulanabilir. Preoperatif dönemde kullanılacak bir diğer ilaç alfa-metil paratirozindir. Bu ilaç tirozin hidroksilazı bloke ederek katekolamin sentezini azaltır. Günlük doz 3-4 defa 250 mg'dır, maksimum doz 4g/gündür. Labil hipertansiyon olanlarda nifedipin+ fenoksibenzamin veya tek başına nikardipin'in de etkili olduğu bildirilmiştir (10). Operasyon esnasında hastanın kateter yardımıyla monitörize edilmesi ve kan gazlarının takibi önemlidir. Oluşabilecek hipertansif krizler esnasında sodyum-nitroprussid infüzyonu kullanılmalıdır.

Malign feokromositomanın tedavisinde ise, primer lezyonun ve eğer rezektabl ise metastazın cerrahi rezeksiyonu önerilmektedir. Karaciğer ve akciğerdeki sınırlı metastazlarda rezeksiyon

sağkalımı uzatabilir. Kemik metastazı ve lokalize yada soliter yumuşak doku metastazlarında ise 40 Gray ve üzerindeki radyoterapi uygulaması etkili olmaktadır. Kemoterapi olarak, doksorubisin+streptozotosin, karmustin (BCNU)+doksorubisin, siklofosfamid+vinkristin+dakarbazin gibi kombinasyonlar kullanılmaktadır, fakat etkin bir tedavi sağlanamamaktadır (11). Malign feokromositoma için bildirilen 5 yıllık yaşam oranları %36-60 arasındadır (12). Feokromositoma nedeniyle ölen hastaların otopsilerinde, metastazın ilk 3 yıl içerisinde ortaya çıktığı saptanmıştır (13). Sintigrafi ile görüntülenebilen metastatik tümörlerin tedavisinde 200 mCi ¹³¹I-MIBG kullanılabilir, fakat sonuçlar beklenildiği kadar iyi değildir (14,15). Metastatik feokromositomada uygulanan tedaviler ve alınan cevaplara ilişkin veriler Tablo-2'de gösterilmiştir.

Hastalarda uzun yıllar sonra nüksler olabileceği bildirildiği için, hastaların ömür boyu takipte tutulmaları önerilmektedir. Aşırı katekolamin yapımına bağlı biyokimyasal bulgular tümör nüksünün gösterilmesinden önce ortaya çıktığı için, bu tür olgularda takipte periyodik analizler yapılması önem kazanmaktadır (23,24).

Gebelikte feokromositoma ise nadir bir olaydır, literatürde birkaç yüz hasta bildirilmiştir. Klinik tabloda mevcut olan hipertansiyon, genellikle gebeliğe bağlı hipertansiyon olarak değerlendirildiğinden dolayı tanıda gecikmeler söz konusudur. İlk iki trimesterde yapılacak operasyonla tümörün çıkarılması fetus üzerinde herhangi bir soruna neden olmazken, son trimesterde tanı konan hastalarda ise, elektif sezeryan ve tümör rezeksiyonu yapılması önerilmektedir (25). Hastalığın oluşturduğu hipertansif ve metabolik değişiklikler genellikle fetusun kaybedilmesi veya neonatal dönemde erken ölüme neden olmaktadır.

Sonuç olarak, feokromositoma %90 oranında adrenal medulladan kaynaklanan ve büyük çoğunluğu benign özellikler taşıyan bir tümördür. Tümörün salgıladığı katekolaminler klinik tabloyu oluşturmaktadır. Malign feokromositoma ise %10 oranında görülen fakat genellikle sistemik tedavi ile kontrol altına alınamayan bir tümördür. Tedavide esas, hipertansiyonun kontrol altına alınması ve primer tümör ile varsa metastazların cerrahi rezeksiyonudur. Burada sunduğumuz iki olguda vurguladığımız üzere, hastadaki tablo uzun yıllardır tanı konmamış ve sadece hipertansiyon ile diğer semptomların görüldüğü bir klinik gidiş şeklinde olabileceği gibi, semptomların başlangıcından itibaren süratle ilerleyip ölüme sebep olan ağır bir klinik tablo şeklinde de ortaya çıkabilir. Ayrıca benign

feokromositomanın lokalizasyonu saptandıktan sonra küratif cerrahi ile hastada tam şifa elde edilebilmesi; malign feokromositomada ise erken tanının cerrahi zamanlaması ve takip açısından yararları nedeniyle az görülmesine rağmen, feokromositoma akılda tutulması gereken bir hastalıktır.

Pheochromosytoma: Because Of Two Cases

Abstract: *Pheochromocytoma, although rare, is associated with high degree of morbidity and mortality if not recognized. 10% of tumors are malignant, and diagnosis should be confirmed with the measurement of vanilylmandelic acid and total metanephrine in urine. Computerized tomography, magnetic resonance imaging and labelled-metaiodobenzylguanidine-MIBG scanning could be used for tumor localization. Surgical resection should be recommended for primary tumor and metastasis if it is possible. In metastatic disease, radiotherapy and/or chemotehrapy may partly be usefull. In this article, we present benign and malignant pheochromocytoma cases who had distinctive clinical features and discuss the information in the light of literature.*

Key words: *Pheochromocytoma, benign, malign, pregnancy.*

Kaynaklar

1. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurence of phechrocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through. Mayo Clin Proc 1983; 58(12): 802-804, 1979.
2. Gordon DL, Atamias SD, Brooks MM. Fever in pheochromocytoma. Arch Intern Med, 152(6):1269-72, 1992.
3. Scott HW, Halter SA. Oncologic aspects of pheochromocytoma: the importance of follow-up. Surgery; 96(6): 1061-1066, 1984.
4. Norton JA. Adrenal tumors in cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Principles and Practise of Oncology 5th ed.. Lippincott-Raven, NewYork USA.:1669-1674, 1997.
5. Melicow MM. One hundred cases of pheochromocytoma (107 tumors) at the Columbia Presbyterian Medical Center, 1926-1976. Cancer; 40(5):1987-2004, 1977.
6. Basso L, Lepre L, Melillo M, Fora F, Mingazzini PL, Tocchi A. Giant pheochromocytoma: case report. Ir J Med Sci; 165(1):57-59, 1996.
7. Grauzman E, Gicquel C, Pluin PF, Schlumberger M, Conray E, Bohvon C. Neuropeptide Y and neuron spesific enolase levels in benign and malignant pheochromocytoma. Cancer; 66(8):1833-1835, 1990.

8. Hanso MW, Feldman JW, Beam CA, Leight GS, Coleman E. Iodine 131-labelled metaiodobenzylguanidine scintigraphy and biochemical analysis in suspected pheochromocytoma. *Arc Intern Med*; 151(7): 1397-1402, 1991.
9. Shapiro B, Copp JE, Sisson JE, Eyre PL, Wallis J. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experienced in 400 cases. *J Nucl Med*; 26(6): 576-585, 1985.
10. Proye C, Thevenin D, Cecat P, et al. Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative control of pheochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assay in ten consecutive patients. *Surgery*; 106(6):1149-1154, 1989.
11. Kebebew E, Duh QY. Benign and malignant pheochromocytoma: diagnosis, treatment and follow-up. *Surg Oncol Clin N Am*; 7(4):765-789, 1998.
12. Lewitt J, Reid R, Mucci B, et al. Malignant pheochromocytoma. *Br J Urol*; 57(4): 394-398, 1985.
13. Scott HW, Reynolds V, Green N, et al. Clinical experience with malignant pheochromocytoma. *Surg Gynecol Obstet*; 154(6): 801-818, 1982.
14. Nakabeppu Y, Nakajo M. Radionuclide therapy of malignant pheochromocytoma with ¹³¹I-MIBG. *Ann Nuc Med*; 8(4):259-268, 1994.
15. Sisson JC, Shapiro B, Shulkin BL, Urba S, Zempel S, Spaulding S. Treatment of malignant pheochromocytoma with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine and chemotherapy. *Am J Clin Oncol*; 22(4):364-370, 1999.
16. McEwan A, Shapiro B, Sisson JC, Beierntaltes WH, Ackery DM. Radio-iodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumors. *Semin Nucl Med*; 15(2):132-153, 1985.
17. Feldman JM, Frankel N, Coleman RE. Platelet uptake of the pheochromocytoma-scanning agent ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine. *Metabolism*; 33(5):397-399, 1984.
18. Krempf M, Lumbroso J, Mornex R, et al. Use of ¹³¹I-m iodobenzylguanidine in the treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*; 72(2):455-461, 1991.
19. Feldman JM. Treatment of metastatic pheochromocytoma with streptozotocin. *Arch InternMed*; 143(9):1799-1800, 1983.
20. Gross DJ, Schlank E, Ipp E. Letter to the editor regarding streptozotocin therapy for malignant pheochromocytoma. *Arch Intern Med*; 145(2):367-368, 1985.
21. Keiser HR, Goldstein DS, Wade JL, Douglas FL, Averbuch SD. Treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. *Hypertension*; 7(3 Pt 2):1-18-24, 1985.
22. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann Intern Med*; 109(4):267-273, 1988.
23. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma. Update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am*; 79(1): 131-153, 1995.
24. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg*; 229(6):755-64; discussion 764-766, 1999.
25. Chittacharoen A, Phuapradit W. Pheochromocytoma during pregnancy: case report. *J Obst Gynaecol Res*; 23(2):209-212, 1997.