

Feokromositoma tanısı

Dr. A. Gökhan Özgen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

Feokromositomalar, %90'ı adrenomedüller dokudan %10'u adrenal dışı kromaffin hücrelerden köken alan katekolamin salgılayan tümörlerdir. Hipertansiyonu olan hastaların %0.2 den daha azında görülür. Vakaların 1/3'ünde başka nedenle istenen batin BT veya MRI da veya operasyon sırasında tesadüfen saptanır. Feokromositoma düşünülerek araştırılan hastaların çok azında bu tanı doğrulanır (1/300).

Katekolamin metabolizmasına ve değişik klinik görümlere ait bilgilerin artışı, biyolojik sıvılarda katekolamin düzeylerinin ölçümünde sensitif ve spesifik kimyasal tekniklerin geliştirilmesi, görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde feokromositoma tanısı daha doğru konabilmektedir.

Feokromositomanın prevalansı yaklaşık yılda 1-2/100000'dir. Toplumun yaklaşık %20'sinin hipertansif olduğu düşünülür ise 100000 hipertansif hastada yaklaşık yılda 5 vakanın ortaya çıkması beklenir. Otopsi serilerinde insidans yaklaşık 1/2300 olarak bulunmuştur.

Katekolamin sentezi ve metabolizması

Katekolaminler, tirozin aminoasidinden hidroksilasyon ve dekarboksilasyon yolu ile oluşur. Amin prekürsör uptake'i ve dekarboksilasyonu (APUD) nöroendokrin dokuların bir özelliğidir. Tirozin, tirozin hidroksilaz enzimi ile L-3,4-dihidroksifenilalanine (DOPA) hidroksile edilir, daha sonra dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamin oluşur. Dopamin aktif transportla vezikül içine alınır ve dopamin beta hidroksilaz enzimi ile norepinefrin oluşur. Bu reaksiyonlar santral ve periferik sinir sisteminin kromaffin hücrelerinde ve adrenal medullada ortaya çıkar. Adrenal medullada sitozolik bir enzim olan feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT) norepinefrinden epinefrin oluşturur. Normal adrenal medullada epinefrin konsantrasyonu noradrenalinin 4 katı kadardır. Plazmada ise norepinefrin epinefrine göre 8-10 kat daha fazla bulunur. Plazmadaki norepinefrinin kaynağı çoğunlukla (%98) sempatik postganglionik nöronların aksonlarıdır kalan %2'si ise adrenal kaynaklıdır. Dolaşımdaki epinefrinin çoğu adrenal medulladan gelir. Santral olarak sentez edilen katekolaminlerin dolaşımdaki katekolamin havuzuna katkısı yoktur.

Kromaffin hücreler içinde 2 alt gurup vardır; birisi PNMT içeren adrenerjik hücreler ki bunlar ön planda epinefrin depolar, ikincisi ön planda norepinefrin depolayan ve PNMT içermeyen noradrenerjik hücrelerdir.

Katekolaminlerin metabolizmasında 2 yol vardır. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) epinefrini metanefrine, norepinefrini normetanefrine dönüştürür. Metanefrin ve normetanefrin monoaminooksidaz enzimi ile (MAO) vanillylmandelik asite okside edilir. VMA karaciğerde oluşur. Dolaşımdaki norepinefrinin %5'i idrara serbest norepinefrin %8'i konjuge olarak, %20'si serbest veya konjuge normetanefrin %23'ü serbest veya konjuge 3,4 dihydroxyphenylethylenglycol ve %30'u VMA olarak geçer.

Feokromositomada biyosentetik enzimler artarken metabolik enzimler genellikle azalır. Adrenal meduller kromaffin hücrelerin ve feokromositoma tümör hücrelerinin oluşturduğu katekolamin metabolitleri ön planda o-metile metabolitlerdir (normetanefrin, metanefrin). Bu nedenle metanefrinler sempatoadrenal aksın fizyolojik ve patolojik aktivasyonunun zayıf göstergeleridir. Ayrıca plazma serbest metanefrinleri tümör içinde depo veziküllerdeki fazla katekolaminlerin COMT aktivitesi ile oluşur ve katekolamin sekresyonundan bağımsızdır.

Katekolaminlerin depolanması sınırlı olduğundan fazla olan miktar dolaşıma serbest katekolamin olarak geçer. Dolaşımdaki serbest katekolaminlerin veya bunların metabolitlerinin ölçümü tanıda son derece önem taşır.

Klinik bulgular

Feokromositomoda ortaya çıkan klinik bulgular dolaşımdaki katekolaminlerin metabolik ve hemodinamik etkilerine bağlıdır. Katekolamin düzeyleri ile klinik bulgular arasında korelasyon yoktur, bu farklılık değişik bireylerde hormonların salınımındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Genelde vakaların %48'i paroksizmal, %29'u devamlı hipertansiyon ve %13'ü normotansif seyreder. Norepinefrin salgılayan tümörlerde genellikle devamlı hipertansiyon vardır. Hem epinefrin hem norepinefrin salgılayan tümörlerde episodik hipertansiyon varken sadece epinefrin salgılayan tü-

mörlerde hipertansiyon yerine hipotansiyon ön plandadır. Büyük kistik feokromositomalarda (> 50 gr), katekolaminlerin tümör içinde metabolize edilmesi nedeniyle genellikle asemptomatiktir ve dolaşıma çok az serbest katekolamin verilir.

En sık görülen semptomlar başağrısı (%80), çarpıntı (%64) ve terlemedir (%64). Bu üçü feokromositoma triadını oluşturur. Özellikle ailesel feokromositomalar ve büyük kistik tümörler tamamen semptomsuz olabilir (%8). Vakaların %27'sine solukluk eşlik eder. İştahın normal olmasına rağmen glikojenoliz ve lipolizin artışına bağlı kilo kaybı, atak sırasında görme bozuklukları, atak sonrasında halsizlik yorgunluk, poliüri görülebilir. Anksiyete, sinirlilik, panik atak, konstipasyon, nedeni bulunamayan ateş nadir görülen diğer klinik bulgulardır. Ataklar, birkaç saniye gibi kısa olabileceği gibi birkaç saat da sürebilir. Atakların arası oldukça değişkendir ve birkaç ayda bir gibi oldukça nadir olabilir. Tanısal girişimler sırasında (endoskopi, kateterizasyon gibi), anestezi veya yemek yeme sırasında ortaya çıkan paroksizmal hipertansiyon veya aritmi feokromositomanın araştırılmasını gerektirir. Atağın ne zaman geleceği belli değildir. İstirahatte, egzersiz sırasında, travma ile, tümörün direk uyarılması (gebelik, mesane distansiyonu, palpasyon) bazı ilaçların alımı (guanetidin, metoclopramide, metildopa, etanol, fenotiazin trisiklik antidepresanlar, histamin, ACTH) veya bazı yiyecekler (çikolata muz) ile ortaya çıkabilir. Malign feokromositomada metastazlara bağlı bulgular olabilir.

Klinik tabloya diğer hastalıklara bağlı bulgular öncülük edebilir. Bunlar endokrin (hiperkalsemi, tiroid kanseri), metabolik (diabet, laktik asidoz), cerrahi (akut batın), kardiyovasküler (şok, myokardit, dilate kardiyomyopati, aritmi, pulmoner ödem, kalb yetmezliği), nörolojik (stroke, fokal nörolojik bulgular) olabilir.

Ailesel feokromositomalar; MEN tip 2, von Hippel Lindau hastalığı, nörofibromatosis tip 1 (von Recklinghausen hastalığı) ve diğer tümörlerin birlikte olmadığı saf ailesel feokromositoma şeklinde olabilir. Herediter olan feokromositomalar, tümör büyüme hızı, malignite potansiyeli, katekolamin tipi ve standart tarama testleri açısından farklılıklar gösterir. Ailesel feokromositomalar genç yaşta, genelde bilateral veya multi-sentrik ve düşük malignite riski ile birlikte dir.

MEN 2A lı hastaların %50'sinde feokromositoma görülür ve medüller tiroid kanseri tanısından ortalama 8 yıl sonra ortaya çıkar. Vakaların %50'si bilateraldir. En sık 634 kodundaki RET/protoonkogen mutasyonunda feokromositoma ortaya çıkmaktadır. MEN tip 2B de ise en sık 918 kodundaki mutasyonda görülür. VHL hastalığı olanların %10-20'sinde feokromositoma görülür. Bunlarda ortalama tanı yaşı 28'dir ve %50'si bilateraldir.

Nörofibromatosis tip 1 de feokromositoma görülmesi %1-5 gibi düşük sınırlardadır. Genellikle 5. dekatta ortaya çıkar. Hipertansiyonu olan olguların %30 unda feokromositoma saptanır.

Tanı

Feokromositoma nadir görülen bir durum olması nedeniyle her hipertansif hastada rutin araştırılması önerilmez. Bazı durumlarda ise özellik araştırmak gerekir (Tablo 1).

Tablo 1. Feokromositoma araştırılması gereken durumlar

1. Ataklar halinde gelen ve klinik olarak feokromositoma düşündürülen klinik bulgular (triad)
2. Kan basıncında labilite
3. Tedaviye dirençli hipertansiyon, malign hipertansiyon
4. Anestezi, cerrahi veya tanısal girişimler sırasında ortaya çıkan hipertansif kriz
5. Ailesel feokromositoma öyküsü
6. İnsidental olarak saptanan adrenal kitlesi olan tüm hastalar
7. Anestetikler, histamin, glukagon, tyramine, TRH, ACTH, antidopaminerjik ilaçlar, naloxone, fenotiazin, beta bloker, guanetidin, trisiklik antidepresanlar, meclozyl sonrası atak tanımlayan hastalar

Bazı hastalıklar ve ilaçlar (Tablo 2) feokromositomayı taklit edebilir ve/veya katekolamin düzeylerini artırabilir. Serebral vaskülit, kafa içi basıncını artıran tümörler, subaraknoid kanama, migren, feokromositomayı taklit edebilir. Feokromositoma bazen hipoglisemi veya panik atak gibi değerlendirilebilir. Mastositoz ve karsinoid tümörler feokromositomayı taklit edebilir ancak bu hastalarda ataklar sırasında vazodilatasyon ve hipotansiyon ön plandaki bulgulardır.

Tablo 2. Katekolaminlerin ve metabolitlerin düzeylerini değiştiren ilaçlar

	Artıranlar	Azaltanlar
Serbest katekolaminler	Amfetamin Clonidin kesilmesi Phenoxybenzamin Phentolamin Trisiklik antidepresanlar Metoclopramide Labetolol TRH Naloxane Minoxidil Hydralazine	Clonidine Metildopa Guanetidin Reserpine Bromokriptin Haloperidol Alfa-metiltirozin Simetidin Thyroxine
VMA	Klorpromazin Nalidiksik asid Methocarbamol Clonidine kesilmesi	MAO inhibitörleri Radyokontrast maddeler Clonidine
Metanefrinler	MAO inhibitörleri Clonidin kesilmesi Labetolol	Clonidine Clofibrat Nalidixic acid Radyocontrast maddeler

Feokromositoma tanısı için öncelikle klinik olarak şüphelenmek ardından kanda veya idrarda katekolaminlerin veya metabolitlerin artışının gösterilmesi gerekir.

Tarama için

1. 24 saatlik idrarda serbest katekolaminler veya katekolamin metabolitleri olan metanefrin, normetanefrin, vanyllmandalik asit ölçümü
2. plazma katekolaminleri ölçümlenir.

Norepinefrin ve epinefrin sempatoadrenal ve sempatomedüller sistemden aynı anda salgılanan hormonlardır ve feokromositomaya spesifik değildir. Birçok fizyolojik veya patolojik olay katekolamin artışına neden olabilir (emosyonel stresler, fizik aktivite, yemek yeme, ateş gibi). Bazı feokromasitomalar sessizdir ve katekolamin salgılamaz, birçoğu ise episodik sekresyon yapar ve aralarda plazma ve katekolamin düzeyleri normal olabilir.

Yapılan klinik araştırmalarda bazı önemli sonuçlar ortaya konmuştur:

1. belirgin semptom ve bulguları olan hastalarda plazma katekolamin düzeyleri genellikle >2000 pg/ml
2. belirgin klinik bulguları olan ancak plazma katekolamin düzeyleri < 1000 pg/ml olan hastaların çoğunda feokromositoma saptanmaz
3. asemptomatik hastalarda normal plazma katekolamin düzeyleri feokromositomayı ekarte ettirmez
4. renal yetmezliği olan hastalarda idrar katekolamin ve metabolitleri yanıtıcı olabilir
5. plazma metanefrin ölçümü %11-15 yanlış pozitiflik göstermesi nedeni taramada önerilen test değildir ancak vasküler adrenal kitle veya ailesel feokromositoma düşünülen yüksek riskli hastalarda fraksiyone plazma metanefrinleri ön planda seçilecek testtir. İdrar biriktirme sorunu olan çocuklarda da bu test öncelikli yapılabilir.
6. sporadik feokromositoma düşünülen yaşlı hastalarda 24 saatlik idrarda metanefrin katekolaminlerinin ölçümü yeterli duyarlılıktadır
7. Tümör büyüklüğü ile katekolamin düzeyleri arasında korelasyon yoktur.

Plazma katekolaminleri: Feokromositoma tanısı alan hastaların çoğunda norepinefrin düzeyleri yüksektir. Feokromositoması olmayan hipertansif hastaların plazma norepinefrin düzeyleri 402-811 pg/ml arasında bulunmuştur. Adrenal ve ekstraadrenal feokromasitoması olan 104 hastanın sadece 3'ünde norepinefrin düzeyi 811 pg/ml altındadır. Feokromositoması olmayan hipertansif hastaların plazma epinefrin düzeyleri 59-135 pg/ml arasında bulunmuştur. Adrenal feokromositoması olan hastaların %30'unda plazma epinefrin düzeyleri 135 pg/ml altında bulunurken, ekstraadrenal feokromasitoması olan hastaların %38'inde bu değerlerin üzerinde bulunmuştur. Bir başka gözleme göre (130 vaka) vakaların %6.9 da norepinefrin ve epinefrin düzeyleri feokromasitoması olmayan hipertansif hastaların değerleri içindedir Bu seride %10 vakada sadece epinefrin % 56 vakada sadece norepinefrin %34 vakada her ikisi birden yüksek saptanmıştır. Plazma örneği alınırken tansiyon ölçümü önemlidir. Hipertansif bir hastada normal katekolamin düzeyleri genellikle feokromositomadan uzaklaştırır. .

Plazma katekolamin ölçümü için akşamdan hastanın

aç bırakılmasına, kan alınmadan önce 20-30 dakika önce sırt üstü yatmasına özen gösterilmelidir. Ölçümden 3 saat öncesine kadar hastanın sigara, kahve çay içmemiş olması gerekir. Kan örnekleri heparin veya EDTA lı tüplere alınmalı, buz içinde saklanmalı, 4C de 1 saat bekletildikten sonra ölçüm zamanına kadar -70 C de saklanmalıdır.

Plazma norepinefrin ve epinefrin ölçümünde 2 assay yöntemi kullanılır. Radyoenzimatik assay 5.0 pg/50 ul ye duyarlıdır. İkinci yöntem HPLC yöntemidir. Radyoenzimatik yöntemle sonuçlar korele bulunmuştur. Radyoenzimatik yöntemle normal plazma total katekolamin düzeyleri 227±119 pg/ml (norepinefrin 218±92 pg/ml, epinefrin 42±18 pg/ml) , HPLC ile 353 ± 94 pg/ml dir. Ayakta iken norepinefrin düzeyleri 2-3 kat artış, insülin hipoglisemisi sırasında norepinefrin 3-4 kat epinefrin düzeyleri 50 kat artış gösterebilir.

Plazma metanefrinleri: Feokromositomalı hastalarda serbest metanefrin düzeyleri tümörden salınan katekolaminlerden bağımsız olduğundan ve bazı tümörlerin de katekolamin salgılamadığı ancak serbest metanefrinlere metabolize ettiği için tanıda oldukça değerlidir. Testin sensitivitesi %97 ve spesifitesi %96 bulunmuştur.

İdrar serbest katekolaminleri ve metabolitleri: Üriner serbest epinefrin ve norepinefrin, 2 major metabolit olan metanefrinler (normetanefrin metanefrin) ve VMA tanıda kullanılmaktadır. Doğru sonuç alınabilmesi için 24 saatlik idrar birikiminin usulüne uygun yapılması gerekir. Toplanan kaba asid koruyucu (6N HCl) eklenmeli ve eş zamanlı kreatinin ölçümü yapılmalıdır. 24 saatlik idrarda metabolitlerin ölçümü sensitif ve spesifiktir. Serbest üriner norepinefrin 156 ug/24h, total metanefrin 1.8 mg/24h aşması anlamlıdır. Metanefrin üst düzeyi 1.3 mg/24h alındığında 2.3 mg/24h üzerindeki değerler tanısaldır.

Büyük kistik tümörlerde üriner katekolamin metabolitleri yüksek, plazma katekolamin düzeyleri normal sınırlarda veya buna yakın değerlerdedir. Bir araştırmada MEN sendromunda hem 24 saatlik üriner epinefrin atılımı, veya E/NE oranı oldukça duyarlı tarama testi olduğu bildirilmişse de başka bir araştırma da MEN'li olgularda testlerin sensitivitesi üriner NE %86, üriner E %33, VMA %64 plazma NE %58 plazma E %33 bulunmuştur.

Serum kromogranin A (CgA): CgA, adrenal medüller ve sempatik nöronal veziküllerden katekolaminlerle birlikte depolanan ve birlikte salınan asit solubl proteindir. Salınımı ve ölçümü feokromositoma tedavisinde kullanılan ilaçlardan etkilenmez. Feokromositoma tanısında %86 sensitivitesine karşın diagnostik spesifitesi düşüktür. CgA'nın klirensi renal yoldan olduğundan hafif derecede bile böbrek yetmezliği olduğunda serum konsantrasyonları belirgin artış göstermektedir.

Tablo 3. Serum kromogranin A ve plazma katekolaminlerin tanısal değeri

	CgA (>70 ug/L)			Katekolaminler >780 ug/L	CgA + Katekolamin		
	Tüm	Kr. Klirensi. < 1.33ml/sn	Kr. Klirensi. > 1.33ml/sn		Tüm	< 1.33	> 1.33
Sensitivite (%)	86	85	86	84	76	69	78
Spesifite (%)	74	50	93	88	95	92	98
Acurracy (%)	79	59	90	86	88	86	89
PV + (%)	67	38	91	81	91	75	97
PV- (%)	94	90	90	90	87	89	85

Son yapılan bir araştırmada spesifitesi %74 bulunmuştur. Hipertansif hastalar arasında kreatinin klirensi 80 in altında olduğunda spesifitesi %50'ye düşmektedir. Ancak kreatinin klirensi 80 üzerinde olan hastalarda katekolamin yüksekliği ile birlikte değerlendirildiğinde tanısal spesifitesi %98 e çıkmaktadır (Tablo 3).

Plazma katekolamin düzeyleri > 2000 pg/ml ve üriner metanefrinlerin > 1.8 mg /24h bulunduğunda hem sporadik hem de herediter feokromositomada tanısal değeri %98 olmaktadır. Bu 4 ayrı test kullanıldığında plazma katekolaminleri ve üriner metanefrin ölçümünün en düşük yalancı negatiflik verdiği gösterilmiştir. Uriner VMA ölçümü en yüksek yalancı negatiflik veren ölçüm yöntemidir (%41) ve tarama testi olarak kullanılmamalıdır

Yapılabiliriyorsa ve özellikle de herediter feokromositoma düşünülüyor ise plazma serbest metanefrinleri ölçümlenmelidir. Testin sensitivitesi %97 ve spesifitesi %96'dır. Bu çalışmada üriner fraksiyone metanefrin düzeylerinin ölçümü eşit sensitivitede (%97) fakat spesifitesi düşük (%45) bulunmuştur.

Feokromositoma düşünülen bir hastada değerlendirmeye 24 saatlik idrarda serbest katekolamin düzeyleri, kreatinin ve metanefrinlerin ölçümü ile başlanması önerilmektedir (Şekil 1). Sonuçlar normal ancak klinik kuşku sürüyor ise atak sırasında bu testler tekrarlanmalıdır. Plazma katekolamin düzeyleri tanının doğrulanmasını sağlamada kullanılabilir. Plazma serbest metanefrin düzeylerinin feokromositoma tanısında sensitivitesi familial olanda %97 sporadik olanda %100'dür. Spesifitesi ise sırayla %96 ve %80 dir. Plazma katekolaminleri yüksek ancak tanısal değilse (yani 2000 pg/ml üzerinde değil ise), klonidin supresyon testi uygulanabilir. Ön planda epinefrin artışı var ise küçük bir adrenal tümörün varlığı, metanefrin artışı var ise büyük bir tümör olduğu düşünülür.

Testlerin ölçümü sırasında bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Özel durumlarda hem plazma hem de idrar metabolitleri artış gösterebilir. Bu artışlar feokromositomada görülenden daha azdır.

1. Akut clonidin kesilmesi
2. Akut alkol kesilmesi
3. Hydralazin veya minoksidil tedavisi

4. Akut miyokard iskemisi veya enfarktüsü
5. Akut serebrovasküler olaylar
6. Kronik obstruktif akciğer hastalığı
7. Kokain kullanımı
8. Ciddi konjestif kalb yetmezliği
9. Volüm kaybı
10. IV dopamin, oral dopaminerjik ilaçlar
11. Akut hipoglisemi (özellikle epinefrin artışı)
12. Renal yetmezlik
13. Hipotiroidi
14. Ketoasidoz

Labetolol, florometrik yöntem kullanıldığında katekolamin ölçümünde, spektrofotometrik yöntem kullanıldığında da metanefrin ölçümünde yanlış pozitifliğe neden olabilir. Acetaminofen metabolitleri HPLC asayları ile girişim göstermektedir. Anksiyolitik bir ilaç olan buspiron metaboliti metanefrin gibi ölçümlenerek yanlış yüksekliğe neden olabilir. Testi etkileyebilecek ilaçlar 4-7 gün öncesinden kesilmelidir ve kan basıncı kalsiyum kanal blokleri gibi bu testlerin sonuçlarını etkilemeyecek bir antihipertansif ile kontrol altında tutulmalıdır. Testlerin doğruluğu için önerilen yöntem HPLC ve multipl elektrokimyasal detektörlerin kullanılmasıdır. Mass spektroskopik yöntem kullanıldığında bu interferanslar ortadan kalkacaktır.

Feokromositomalı hastalarda bazal katekolamin konsantrasyonları genellikle birkaç kat yüksektir. Katekolaminlerin yarılanma süresinin oldukça kısa olması ve episodik sekresyon nedeni ile rastgele ölçülen plazma katekolamin düzeyleri, yükselişleri kaçırabilir. Atak sırasında alınan ölçümler daha değerlidir, 2000 pg/ml üzerindeki değerler tanısaldır. 1000-2000 arasındaki değerler gri zonu oluşturur. < 500 pg/ml hastalığı dışlar. Gri zondaki hastalarda; biyosentetik aktivitesi düşük olan feokromositomalı hastaları sempatik outflowu artmış olan non-feokromositomalı hastalardan ayırmak gerekir. Bu durumda ya katekolamin salınımını uyarmak ya da başka nedenlere bağlı olarak sempatik deşarjı olanda bunu suprese etmek için farmakolojik testler uygulanır. Clonidine santral etkili alfa-2 adrenoseptör agonistidir, normalde nöronlardan katekolamin salınımını baskılar ancak feokromositomada otonom salınım olduğundan bu baskılanma olmaz. Katekolamin düzeyleri yüksek ancak hipertansiyon ve

Tablo 4. Clonidine supresyon testinin yapılışı ve yorumu

Testten 12 saat önce önce diüretik, trisiklik antidepresanlar, tüm antihipertansifler kesilmelidir.
10 saatlik açlık gerekir
Damar yolu heparinli set ile açılmalıdır
1 dakika ara ile 3 kez TA ve nabız ölçülüp kaydedilir
Bazal plazma katekolamin düzeyi ölçülür (5 ml kan alınır) Turnike kullanılmamalıdır
0.3 mg clonidine oral yoldan verilir
2 ve 3 saat sonra plazma katekolaminleri yeniden ölçülür
Hasta testten sonra yavaşça oturtulmalıdır (ortostatizm)
8 saat boyunca araba kullanmaması veya dikkat gerektiren bir işte çalışmaması öğütlenmelidir
Normalde katekolamin düzeylerinin bazale göre %50 düşmesi veya 500 pg/ml altına inmesi beklenir.
Testin sensitivitesi yüksek (%97) spesifitesi düşüktür (%67)

diğer klinik bulguları müphem olan hastalarda clonidine supresyon testi uygulanabilir (Tablo 4). Katekolamin düzeyleri 500-1000 pg/ml arasında, kan basıncı normal veya hafif yüksek ancak feokromositoma kuşkusunu güçlü ise glukagon uyarı testi uygulanabilir (Tablo 5). Test sırasında ani tansiyon yükselişi olması istenmiyorsa kalsiyum kanal blokeri gibi testin sonucunu etkilemeyecek bir ilaç kullanılabilir.

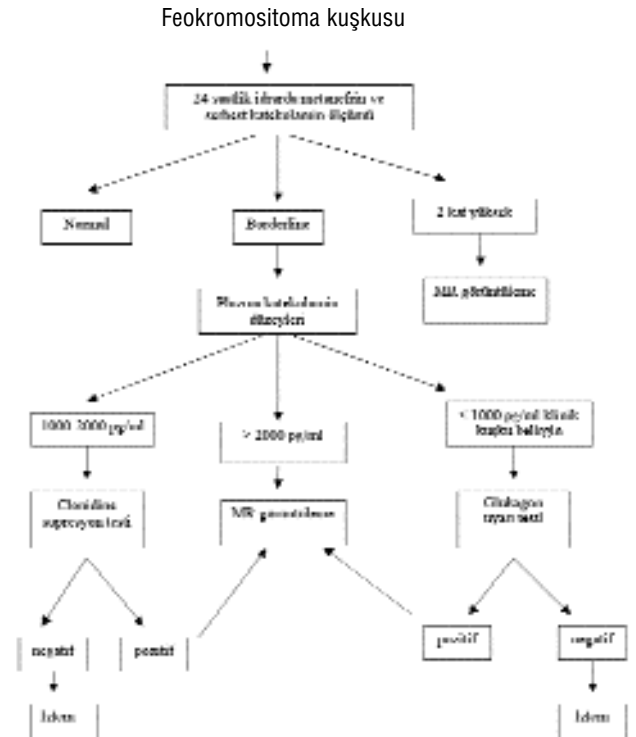
Görüntüleme: Biyokimyasal olarak feokromositoma tanısı konduktan sonra tümörün lokalizasyonu için görüntüleme yöntemleri kullanılır. Sürrenalde yerleşim gösteren tümörlerin çapı genellikle büyük olduğu için (> 4 cm) lokalizasyonda pek sorun yaşanmaz. 80 yaş üzerindeki hastalarda tümör genelde surrenalde yerleşimli iken genç ailesel feokromositomalı hastalarda bilateral olabilir. Diğer yandan adrenal dışı yerleşimli tümörler < 20 yaş sıklıkla multifokaldır nadiren ailesel olabilir. Bu nedenle tümör lokalizasyonunda yaş ve aile öyküsü ön bilgiler verebilir. Tümörlerin çoğu intraabdominaldir. (%95), En sık adrenal dışı yerleşim yeri superior ve inferior paraaortik alanlardır (adrenal dışı olanların %75'i), bunun dışında mesane (%10) toraks (%10), kafa içi boyun ve pelviste (%5) yerleşim gösterebilir.

Tümör lokalizasyonunda MR ve BT eşit duyarlılıktadır (%98 ve %100), ancak spesifiteleri düşüktür (%70 ve %67). Feokromositomalar T2 ağırlıklı görüntülemeye göre hiperintens T1 ağırlıklı görüntülemeye göre hipointens olarak görülürler. Tercih edilen görüntüleme yöntemi MR'dır. Kontrast maddelerin tümörü göstermede bir yararı olmadığı gibi hipertansif krizi davet edebileceği için kullanılmamalıdır. Eğer MR veya BT ile tümör saptanamazsa MIBG sintigrafisi yapmak gerekir. MIBG norepinefrine kimyasal olarak benzediği için katekolamin salgılayan hücrelerde konsantre olur. Tiroid uptake'inin bloke edilmesi için tetkikten önce iodyod verilmesi gerekir. Adrenerjik reseptör blokeri gibi (labetolol) katekolamin işlenmesini engelleyen ilaçların 72 saat önceden kesilmesi gerekir.

Tablo 5. Glukagon uyarı testinin yapılışı ve yorumu

Testten 12 saat önce önce diüretik, trisiklik antidepresanlar, tüm antihipertansifler kesilmelidir.
10 saatlik açlık sonrası uygulanır
Testten 30 dak önce sublingual nifedipin verilebilir
Damar yolu heparinli set ile açılmalıdır
10 mg regitin 10 ml %0.9 NaCl solusyonu hazır bulundurulmalıdır
30 dakika istirahat sonrası katekolaminlerin plazma düzeyi ölçülür
1 dakika ara ile 3 kez TA ve nabız ölçülüp kaydedilir
1 mg glukagon IV uygulanır (60 sn içinde)
Her 30 sn de bir TA ölçülür
1 ve 2 dakika sonra yeniden plazma katekolaminleri ölçümlenir
Katekolamin düzeylerinin 2-3 kat artışı veya 2000 pg/ml üzerine çıkması tanısaldır.
TA belirgin artış olması beklenir
Testin sensitivitesi yüksek (%100) spesifitesi düşüktür ((%81)

Metaiodobenzylguanidine (MIBG) sintigrafisinin spesifitesi oldukça yüksek olmasına karşın (%100) sensitivitesi %78 dir. klinik ve laboratuvar bulguları şiddetle feokromositoma düşündürdüğü halde hiçbir görüntüleme yöntemi ile tümör saptanamazsa arteriografi ve/veya venöz örnekleme uygulanabilir. Octreotid sintigrafisinin tanı değeri düşüktür. F-Fluorodeoxyglucose ve C-hydroxephedrine ile yapılan PET taramalar duyarlı değildir ancak 6-F Fluorodopamine ile oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir ancak bu yöntem henüz araştırma safhasındadır ve oldukça pahalıdır.

**Şekil 1.** Feokromositoma kuşkusuna olan hastaya yaklaşım

Kaynaklar

1. Young WF: Pheochromocytoma. In Meet the Professor Handouts ENDO 2003 Philadelphia,pp:245-254
2. Bravo EL: Adrenal medullary function. In Diagnostic Endocrinology. Eds Moore TB and Eastman RC. Mosby Inc 1996, pp299-309
3. Bravo EL, Tagle R: Pheochromocytoma: state of the art and future prospects. Endoc Rev 24(4):539-553, 2003
4. Karel Pacak: Pheochromocytoma. Chapter-35 www. endo-text.org /adrenal /adrenal 34 /adrenal 34. htm
5. Lawrence JE, Dluhy RG: Endocrine Hypertension In Handbook of Diagnostic endocrinology edited by J.E Hall and L.K Nieman Humana Press Inc Totowa NJ, 2003 pp: 93-99