

# Feokromositom: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

## *Pheochromocytoma: A Case Report and Review of the Literature*

Çiğdem TOKYOL<sup>1</sup>, Semin FENKÇİ<sup>2</sup>, Gökhan AKBULUT<sup>3</sup>, Sezgin YILMAZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı. <sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. <sup>3</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**ÖZET:** Feokromositom adrenal medulla ya da sempatik sinir sistemindeki diğer paraganglionik hücrelerden köken alan ve başlıca klinik bulgusu hipertansiyon olan nadir görülen bir tümördür. Benign ve malign feokromositom ayırımında komşu dokulara lokal invazyon ya da uzak metastaz dışında kesin kriter yoktur. Bu makalede, bir olgu nedeniyle, ilgili literatür gözden geçirilerek adrenal feokromositomun klinik ve histopatolojik özellikleri sunulmaktadır.

[Anahtar Kelimeler: Feokromositom, adrenal medulla, hipertansiyon]

**ABSTRACT:** Pheochromocytoma is a rare tumor arising from chromaffin cells in the adrenal medulla or in other paraganglia of the sympathetic nervous system. Hypertension is the presenting sign in patients with pheochromocytoma. With the exception of the presence of local invasion into contiguous structures or distant metastases, there are no absolute criteria that distinguish benign from malignant pheochromocytomas. In this report, we present the case of a patient with adrenal pheochromocytoma and discuss in the view of the literature.

[Key Words: Pheochromocytoma, adrenal medulla, hypertension]

## GİRİŞ

Feokromositom adrenal medulla ya da sempatik sinir sistemindeki diğer paraganglionik hücrelerden köken alan ve başlıca klinik bulgusu hipertansiyon olan nadir görülen bir tümördür (1). 1896’ da Manasse tarafından bazı tümörlerde kromaffin reaksiyonu tanımlanmış, ancak “koyu renkli tümör” anlamına gelen feokromositom adı ilk kez 1912’ de Pick tarafından kullanılmıştır (2). Feokromositom, doğru tanısı geciktirildiğinde ciddi komplikasyonlara yol açabilen ve fatal sonuçlanabilen bir hastalıktır (3,4). Bu makalede, bir olgu nedeniyle, ilgili literatür gözden geçirilerek adrenal feokromositomun klinik ve histopatolojik özellikleri sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

47 yaşındaki erkek hasta bulantı, öğürme atakları ve iç sıkıntısı yakınmalarıyla Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvurdu. Yakınmalarının son 3 yıldır artmış olmakla birlikte 12 yıldır olduğu, benzer yakınmaları nedeniyle başvurduğu sağlık merkezinde bir kez kan basıncının yüksek bulunduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde kan basıncı 150/95 mmHg, nabız 62/dak olarak ölçüldü. Klinik takipte hastada mide bulantısı ve eşlik eden şiddetli öğürme semptomları başladığında fizik mua-

yenesinde kan basıncının 250/140 mmHg, nabızın 120/dak olduğu izlendi. Bu sırada yapılan biyokimyasal ve tam kan incelemelerinde kan şekeri 250 mg/dl ve lökositoz varlığı saptandı. Nitrogliserin infüzyonu ile hastanın kan basıncı kontrollü olarak düşürüldü. Hastada izlediğimiz tablo bir feokromositom atağını gösterdiğinden hastanın idrar biriktirmesi sağlanarak vanilmandelik asid (VMA) ve metanefrin düzeyleri çalışıldı (Tablo). İdame tedavisinde hastaya düşük dozda selektif alfa-1-antagonisti prazosin başlandı. Hastanın yapılan abdominal ultrasonografisinde sağ adrenal lojda 47x45x40 mm boyutunda kitle izlendi. Atak anında VMA ve metanefrin düzeyleri yüksek bulunan hasta feokromositom ön tanısıyla hastanemiz Genel Cerrahi Anabilim dalına refere edildi. Sağ adrenal kitle total olarak çıkarıldı.

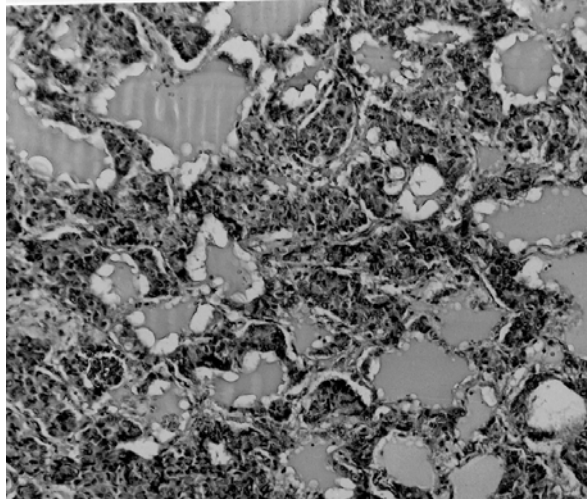
Materyal makroskopik olarak 53.6 g ağırlığında, 7x6.5x2 cm boyutlarında, bir ucunda 2.5 cm çapında sağlam adrenal bulunan tümoral doku idi. Kesitinde, 5.5 cm çapında, kapsüllü görünümde, gri pembe renkli nodüler lezyon mevcuttu. Lezyonun kesit yüzünün dikromat solüsyonu ile koyu kahverengi renge dönüştüğü gözlemlendi. Histolojik incelemede, sağlam adrenal komşuluğunda, geniş alanlarda adrenal dokusuna bası yapan, ince fibröz kapsüllü, çevreden iyi sınırlı tümoral lezyon izlendi. Tümoral doku, fibrovasküler stroma içinde, “Zellballen” adı verilen küçük yuvalar ya da glandüler yapılar şeklinde yerleşim gösteren geniş eozinofilik, granüler sitoplazmalı poligonal hücrelerden oluşuyordu (Resim 1). Fokal bir alanda perikapsüler vasküler invazyon izlendi. Uygulanan histokimyasal çalışmada, Gomori’ nin retikülin boyaması ile retiküler fibrillerin tümör hücrelerini gruplar halinde çevreleyerek, “Zellballen” yapılarını belirgin-

leştirdiği görüldü (Resim 2). Periodic acid-schiff (PAS) boyamasında bazı tümör hücrelerinde sitoplazmik PAS (+) hyalin globüller mevcuttu. Streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemi ile uygulanan immünohistokimyasal boyamada tümör hücreleri kromogranin ile pozitif boyandı (Resim 3). “Zellballen” yapılarının çevresinde fokal bir alanda az sayıda S-100 pozitif destek hücresi izlendi. Tanımlanan histopatolojik bulgularla olguya “feokromositom” tanısı verildi.

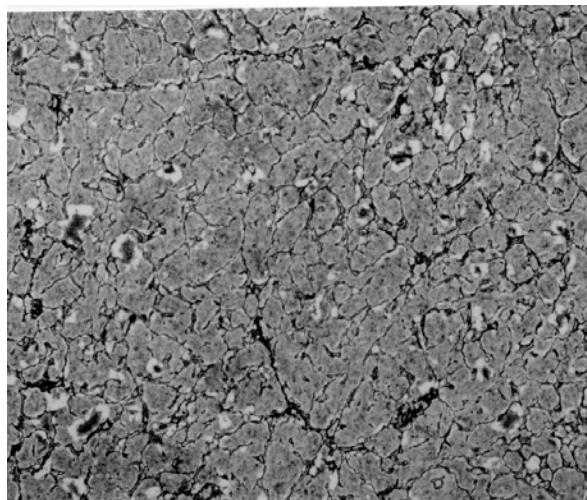
Hastanın ameliyat sonrası dönemde 1 yıllık izleminde ek sorunu olmadı.

**Tablo :** Hastanın 24 saatlik idrarda VMA, metanefrin ve normetanefrin değerleri.

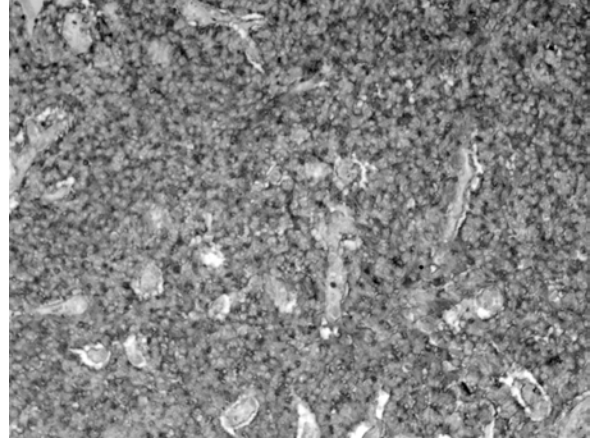
Tetkik	Sonuç	Normal Değer
VMA	13.3 µg/mg	2.5-9.0 µg/mg
Metanefrin	1168 µg/24 saat	52 µg/24 saat
Normetanefrin	1977 µg/24 saat	<b>88 µg/24 saat</b>



**Resim 1.** Tümöral dokuda glandüler yapılar ve “Zellballen” yapıları (HE, x200).



**Resim 2.** “Zellballen” yapılarının belirgin olduğu kısımlar (Retikülin, x40).



**Resim 3.** Tümör hücrelerinde kromogranin ile yaygın pozitif boyanma (x200)

## TARTIŞMA

APUD (“amine precursor uptake and decarboxylation”) sistemi içinde yer alan, kromaffin hücrelerden oluşan feokromositomlar katekolamin ve diğer salgı ürünlerini salgılayarak zaman zaman ya da sürekli olabilen hipertansiyona yol açarlar (5,6). Adrenalde yerleşim gösterenler başlıca epinefrin, adrenal dışı olanlar ise daha çok norepinefrin salgılar. Tümör çoğunlukla 3.-4. on yılda görülür (5). %10’ u bilateral, %10’ u ekstraadrenal, %10’ u maligndir. %10’ u çocukluk çağında izlenir (7). Çocukluk çağında ortaya çıktığında daha çok erkeklerde görülen, multipl endokrin neoplazi (MEN) tip IIA, MEN tip IIB ya da von Hippel-Lindau hastalığı gibi familial sendromlardan biri ile birlikte olabilen multifokal ya da ekstraadrenal feokromositomlara rastlanabilir (8). Adrenal dışı lezyonlarda malignite insidansı %40’ a kadar yükselir (5).

Feokromositom olgularında başlıca klinik belirti hipertansiyon olsa da, feokromositom hipertansiyon nedenlerinin yalnızca %0.3’ ünü oluşturmaktadır (4). Hipertansiyon bulgusuna başağrısı, bulantı, kusma, çarpıntı, terleme, solukluk, göğüs ağrısı, endişe duygusu, tremor ile birlikte bazen halsizlik ve senkop eklense feokromositom için karakteristik olan tablo ortaya çıkar (1,5). Dolaşımda uzun süre katekolamin bulunması sonucunda hiperglisemi, kilo kaybı, dilate kardiyomiyopati, malign hipertansiyon, serebrovasküler olaylar ve myokard infarktüsü gibi komplikasyonlar görülebilir. Hipertansiyon tedavi edilmezse sol ventrikül yetmezliği ve ölüme sonuçlanabilir (1,4). Feokromositom farkedilmediği takdirde başka nedenle yapılan herhangi bir operasyon sırasında komplikasyonlara yol açabilir (3).

Feokromositom tanısı için en iyi biyokimyasal testler 24 saatlik idrarda serbest katekolamin ya da metanefrin, VMA gibi katekolamin metabolizma ürünlerinde artış saptanmasıdır. Tümör lokalizasyonu ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme ile yapılır (4). Meta-

iodobenzilguanidin taraması daha çok bilateral, ekstra-adrenal, rekürren ya da metastatik tümörün saptanmasında kullanılır (1,3,4).

Feokromositomun tek tedavi yöntemi cerrahi eksizyondur. Radyolojik olarak lokal invazyon bulguları olmayan 6 cm<sup>3</sup> nin altındaki tümörlerde ve bilateral tümörlerde laparoskopik rezeksiyon, büyük ya da rekürren tümörlerde açık anterior adrenalectomi önerilir (9,10). Preoperatif dönemde dolaşımdaki katekolaminlerin farmakolojik olarak kontrolü gerekmektedir (11). Non-selektif alfa-blokörü olan fenoksibenzamin feokromositomlu hastalarda ameliyat öncesinde ve perioperatif dönemde kan basıncının kontrolü için yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

Morfolojik olarak feokromositomlar 3-5 cm çapında, 70-150 g ağırlığında, fibröz psödokapsül içeren tümörlerdir. Birkaç kilografa varan büyüklükte olabilirler (2,5). Kesit yüzleri gri pembe renklidir. Kanama, nekroz, kistik değişiklikler bulunabilir. Dikromat solüsyonu ile koyu kahverengi renge dönüşür. Bu reaksiyon, katekolaminlerin oksidan etki ile pigmente dönüşmesine bağlıdır (5,6). Histolojik incelemede, geniş, granüler sitoplazmalı, poligonallı şekilli tümör hücreleri, fibrovasküler stroma içinde "Zellballen" yapıları olarak adlandırılan küçük yuvacıklar oluşturur (7). Alveoler, trabeküler, glandüler yapılar da bulunabilir. Çoğu olguda hücreler PAS (+) hyalin globüller içerir. Bu globüllerin sekretuar granüllerin membran komponentlerinden köken aldığı düşünülmektedir. Tümoral dokuda bulunmaları iyi bir prognostik işaretir (2). Feokromositomlar immünohistokimyasal olarak sitokeratinle negatif, vimentin, kromogranin, nöronspesifik enolaz ve sinaptofizin ile pozitif boyanırlar. "Zellballen" yapılarının çevresindeki destek hücreleri S-100 antikoru ile reaksiyon verir (2,7).

Benign feokromositomda klinik olarak hipertansiyon, baş ağrısı, terleme ve taşikardi, malign feokromositomda ise karın ağrısı ve dorsalji ön plandadır (12). Feokromositomda erkek cinsiyeti, ekstra-adrenal yerleşim, yaklaşık 300 g' ın üzerindeki ağırlık, pleomorfizm, mitoz, nekroz, vasküler invazyon ve S-100 pozitif destek hücrelerinin olmaması kötü prognostik faktörlerdir (2,3,7). Sitomorfometrik olarak yapılan çeşitli çalışmalarda benign feokromositomların diploid DNA içeriğine sahip olduğu gözlenirken, malign feokromositomlarda hiperdiploid ya da triploid DNA patterni izlenmiştir (2). Yine de benign ve malign feokromositom ayırımında komşu dokulara lokal invazyon ya da uzak metastaz dışında kesin kriter yoktur (2,3). Malign feokromositomlarda 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %40-50' dir (2). Metastaz genellikle bölgesel lenf nodları, kemik, karaciğer ve akciğere olur (2,9). Metastatik tümörü olan hastalarda sağkalım süresi yaklaşık 1 yıldır (7).

Sunulan olguda tümörün adrenal yerleşimli, 53.6 g ağırlığında ve kapsüllü olması, mikroskopik incelemede yer yer PAS pozitif hyalin globüller içermesi,

pleomorfizm, mitoz ve nekrozun bulunmaması prognoz için olumlu faktörlerken, hastanın erkek olması, tümörün mikroskopik olarak fokal bir alanda vasküler invazyon içermesi ve S-100 pozitif destek hücrelerinin az miktarda olması prognozu kötü yönde etkileyebilir.

Feokromositom hipertansiyonun akılda tutulması gereken nedenlerinden biridir. Klinik olarak lokal invazyon, bölgesel ya da uzak metastazın değerlendirilmesi benign ve malign feokromositomun ayırd edilmesi açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Prys-Roberts C: Phaeochromocytoma-recent progress in its management. Br J Anaesth, 85: 44-57, 2000.
2. De Lellis A. The Adrenal Glands; In: Sternberg SS (ed). Diagnostic Surgical Pathology, Vol. 1, 3rd Ed, Lippincott Williams and Wilkins, China, 614-618, 1999.
3. Lo C-Y, Lam K-Y, Wat MS, Lam KS: Adrenal Pheochromocytoma Remains a Frequently Overlooked Diagnosis. Am J Surg, 179: 212-215, 2000.
4. Witteles RM, Kaplan EL, Roizen MF: Sensitivity of Diagnostic and Localization Tests for Pheochromocytoma in Clinical Practice. Arch Intern Med, 160: 2521-2524, 2000.
5. Özen E. Endokrin Sistem Hastalıkları. Çeviri editörü: Çevikbaş U. Temel Patoloji (Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: Basic Pathology. 5<sup>th</sup> ed çevirisi), 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. ve Yüce Yayınları, İstanbul, 675-676, 1994.
6. Yenerman M. Paragangliyon Dokusundan Çıkan Tümörler (Kromaffin Doku Tümörleri). Genel Patoloji, Cilt 2, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1180-1183, 1994.
7. Rosai J. Adrenal Gland and Other Paraganglia. In: Ackerman' s Surgical Pathology, Vol 1, 8th Ed, Mosby; St. Louis, 1037-1042, 1996.
8. Ross JH: Pheochromocytoma (Special Considerations in Children). Urol Clin North Am, 27: 393-402, 2000.
9. Pederson LC, Lee JE: Pheochromocytoma. Curr Treat Options Oncol, 4: 329-337, 2003.
10. Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, Omi Y, Kodama H, Igari Y, Yamazaki K, Obara T: Adrenal-preserving laparoscopic surgery in selected patients with bilateral adrenal tumors, Surgery, 134: 1066-1072, 2003.
11. Williams DT, Dann S, Wheeler MH: Pheochromocytoma-views on current management, Eur J Surg, 29: 483-490, 2003.
12. Glodny B, Winde G, Herwig R, Meier A, Kuhle C, Cromme S, Vetter H: Clinical differences between benign and malignant pheochromocytomas, Endocr J, 48: 151-159, 2001.

