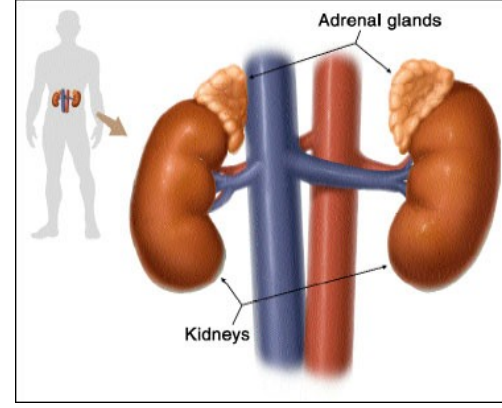


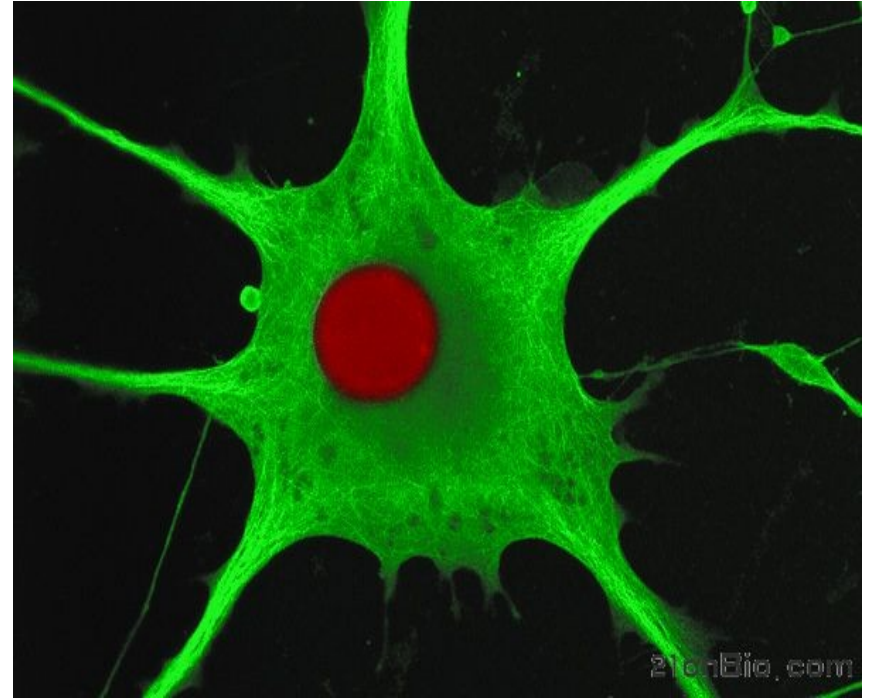
Feokromasitoma



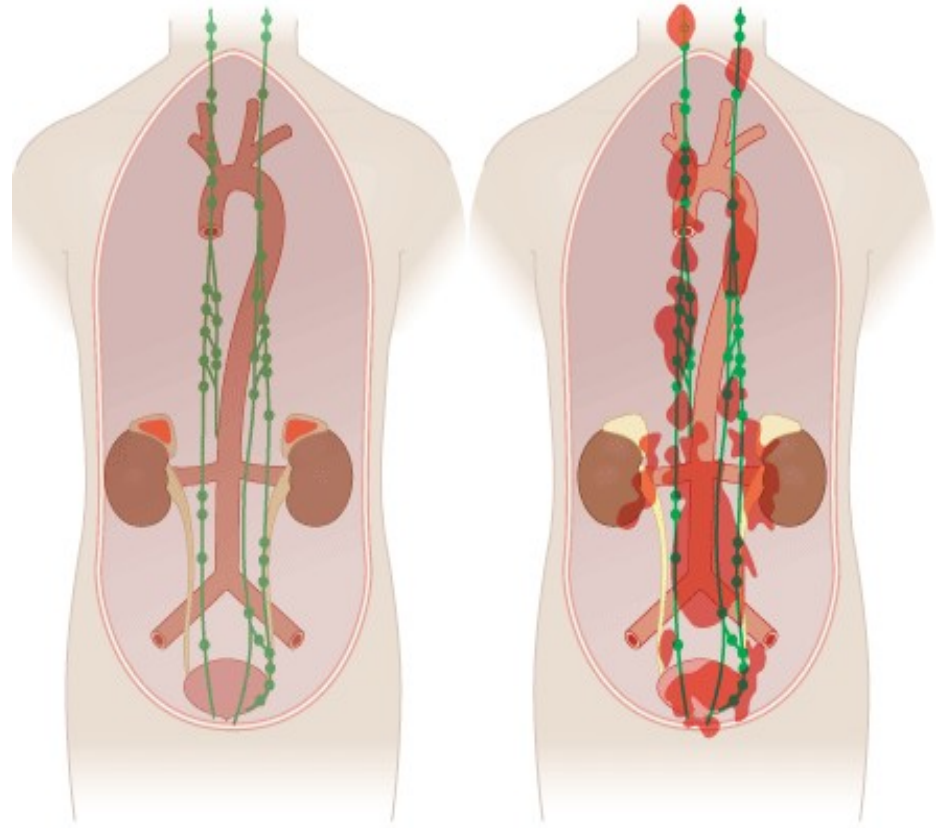
Yrd.Doç.Dr.Hasan BÜYÜKASLAN
Harran Üni.Tıp.Fak.Acil Tıp AD Şanlıurfa.

Tanım

- ▶ Feokromasitoma adrenal medulla kromafin hücrelerinden kaynaklanır.
- ▶ Katekolamin salgılayan tümörlerdir."



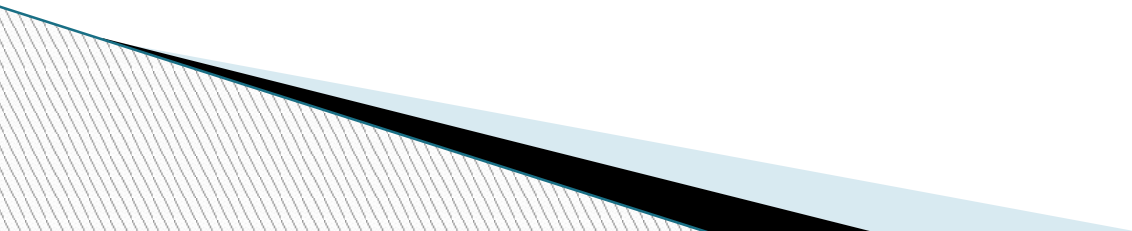
- Paragangliomalar sempatik ganglion kromafin hücrelerinden kaynaklanır.
- Katekolamin salgılar.
- En çok abdomen, paraaortik bölge, mesane, böbrek, karaciğerde bulunur.



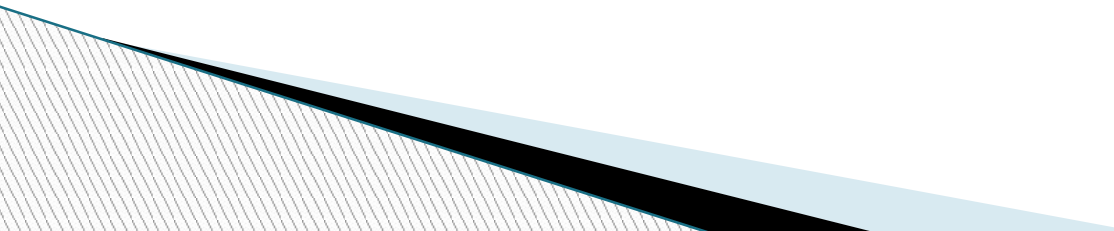
İnsidans

- ▶ Normal popülasyondaki yıllık insidans 1-2/1.000.000'dir.
- ▶ Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 30-50 yaş arasında ortaya çıkar
- ▶ Erişkinlerde tümör her iki cinsten de eşit oranda görülür
- ▶ Tümör noradrenalin, adrenalin, dopamin ve aktif nöropeptitler salgılar.

Etiyoloji

- ▶ Etiyolojisi ?
 - ▶ Nöral krestten köken alan kromaffin hücrelerden gelişmekte!!
 - ▶ Ras onkogeni...
- 

Feo: '10 lar Kuralı'

- ▶ %10 familyal
 - ▶ %10 malign
 - ▶ %10 ekstraadrenal yerleşimli
 - ▶ %10 çocuklarda
 - ▶ %10 bilateral, multisentrik
- 

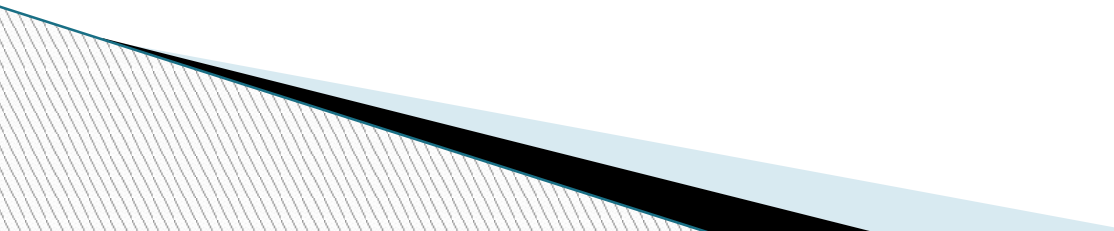
Familyal feokromasitoma ve multipl endokrin neoplaziler

- ▶ Familyal feokromasitoma % 5 oranında görülen otozomal dominant bir hastalıktır.

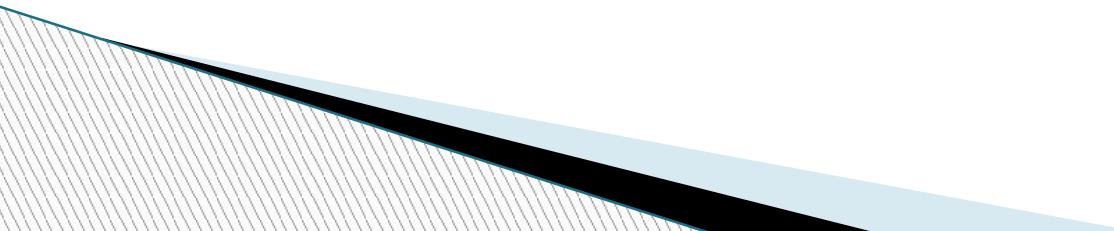
Diğer sendromlar:

- ▶ MEN I
- ▶ MEN 2A
- ▶ MEN 2B
- ▶ Von Hippel-Lindau hastalığı
- ▶ Nörofibromatozis

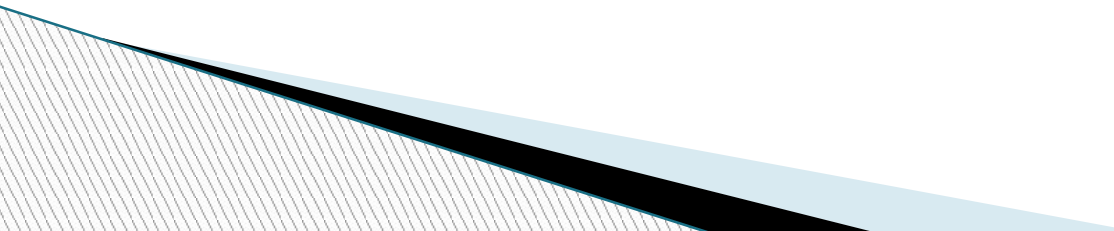
MEN I (Wermer sendromu)

- ▶ Otozomal dominant geçişlidir. Kromozom 11 de bulunan tm süpresör gen ile ilişkilidir.
 - ▶ Paratiroid hiperplazisi
 - ▶ Hipofiz adenomu
 - ▶ Nöroendokrin pankreatikoduodenal tm (islet cell tm).
- 

MEN 2A (Sipple sendromu)

- ▶ Feokromasitoma: Hipertansif krizler daha sıktır.
 - ▶ Medüller tiroid karsinomu
 - ▶ Paratiroid hiperplazisi
 - ▶ Gelişiminde 10. Kromozom ile ilişkili RET proto-onkogeni rol oynar.
- 

MEN 2B (MEN 3)

- ▶ Feokromasitoma
 - ▶ Medüller tiroid karsinomu
 - ▶ Mukozal nöromlar, marfanoid görünüm
 - ▶ RET proto-onkogeni burada da gelişimde rol oynar, ayrıca hirschsprung hast ve aganglionik megakolon gelişebilir.
- 

Von Hippel-Lindau Hastalığı

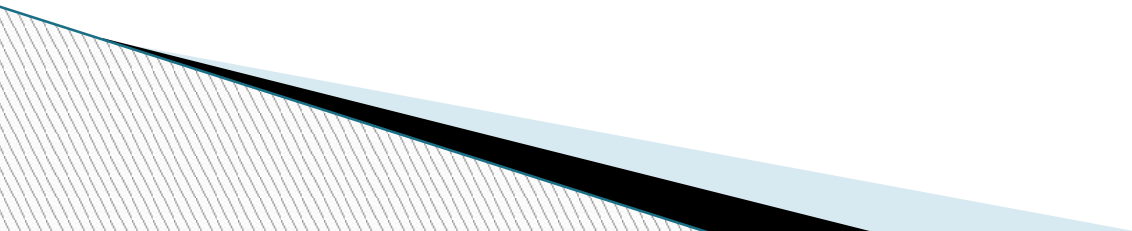
- ▶ Otozomal dominant geçişlidir.
- ▶ Retinal hemanjiom
- ▶ MSS de hemanjioblastom
- ▶ Renal karsinom, Epidermal kistadenom
- ▶ Böbrek ve pankreasta kistler
- ▶ *% 10-20 sinde feokromasitomaya rastlanır*

Nörofibromatozis

► Nörofibromatozis tip I:

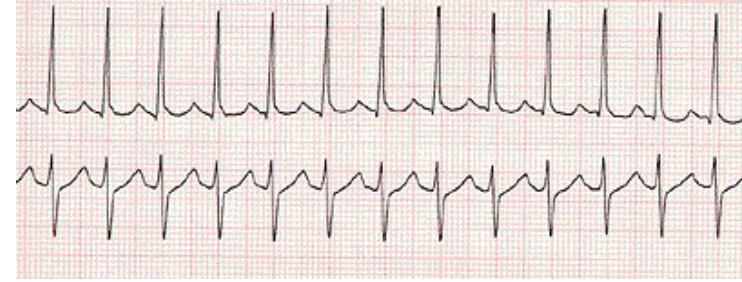
- Swan hücrelerinden köken alan nörofibrom
- *Cafe-au-lait spots* denen pigmente cilt lezyonları
- *Lisch nodülü* denen pigmente iris hamartomlarıyla karakterizedir.

► Nörofibromatozis tip II:

- Tip I den daha nadirdir.
 - *Bilateral akustik nörinomlardır.*
- 

Semptom ve Bulgular

- Feo lu hastaların yaklaşık 1/3 ünde tanıdan önce ölüm bildirilmiştir; ölüm nedeni genellikle fatal kalp aritmileri ve inmedir
- Hipertansiyon
- Taşikardi
- Terleme

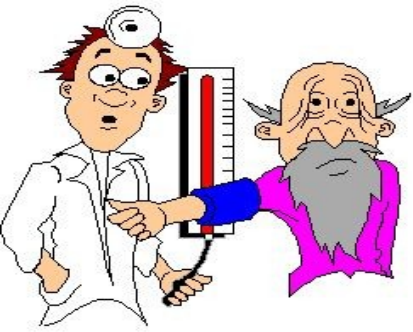


► Feokromositoma triadı:

- Epizodik baş ağrısı (%90),
- Terleme (% 60-70),
- Taşikardi (% 64).

Paroksismal Nöbetler

- ▶ Ataklar genellikle çarpıntı ve nefes almada zorluk şeklinde başlar.
- ▶ Baş ağrısı (% 60-80), terleme (% 50) , çarpıntı (% 50) görülür.
- ▶ Nöbetlerde anksiyete, korku, göğüs ve karın ağrısı, bulantı kusma, taşikardi eşlik eder.
- ▶ Nöbet sonu genellikle ateş basması, yüz kızarması olur.
- ▶ Birkaç dakika-saat (ortalama 15-60 dakika) süren ataklar kendiliğinden ya da fiziksel aktivite ile ortaya çıkabilir.



Hipertansiyon

- ▶ Feokromositoma hipertansiyonun nadir bir nedenidir. Ama yüksek kan basıncı genellikle tedavi edilebilir neden olduğu için önemlidir.
- ▶ Yapılan bir çalışmada 4429 hastada % 0.3 hipertansiyon saptanmış.
- ▶ Eğer HT yoksa FEO olma ihtimali düşüktür, familial ve dopamin salgılayan tümörlerde görülebilir.

Hipotansiyon

- ▶ Hipotansiyon (ortostatik/paroksismal) bir çok hastada meydana gelebilir.
- ▶ Mekanizma
 - Plazma volümünde azalma oluşur.
 - Uzun süreli katekolamin stimülasyonu nedeniyle postural refleks kaybı meydana gelir.
 - Tümörden adrenomedullin salgılanır (vazodilatatör nöropeptid).



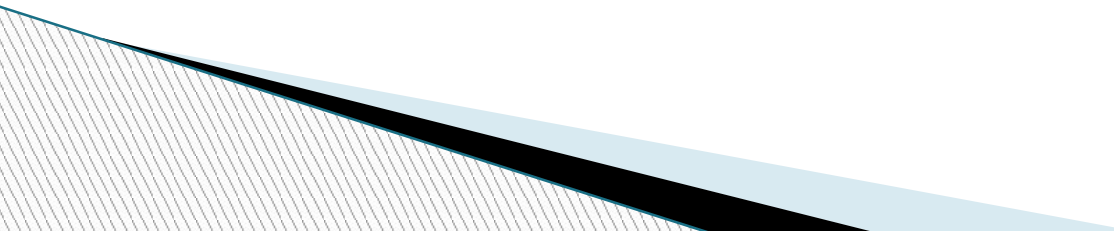
Kardiyak Bulgular

- ▶ Katekolaminler ve hipertansiyona bağlıdır.
- ▶ Angina pectoris, akut myokard infarktüsü, koroner arter hastalığı sık görülen bulgulardır.
- ▶ Ritm bozuklukları görülür.
- ▶ Konjestif, hipertrofik kardiyomyopatiler oluşabilir.
- ▶ Kardiyojenik pulmoner ödem gelişebilir.

Metabolik ve hematolojik değişiklikler:

- ▶ Bazal metabolizma ve sempatik aktivasyonda artış görülür.
 - ▶ Sıcak intoleransı, aşırı terleme, ateş, kilo kaybı.
 - ▶ Kahverengi yağ dokusunda artış.
 - ▶ Akromegali (ACTH, CRH, GHRH artar).
 - ▶ Hiperparatiroidizm, hiperkalsemi (PTH).
 - ▶ Htc artar (Eritropoetin).
- 

Gastrointestinal sistem bulguları:

- ▶ Bulantı, kusma, karın ağrısı sık görülür.
 - ▶ Konstipasyon ve diare görülür.
 - ▶ VIP salgılayan tümörlerde Verner-Morrison sendromu (Sulu diyare, hipokalemi, aklorhidri) olabilir.
 - ▶ % 15-20 hastada kolelithiazis gelişebilir.
 - ▶ Tüm bu bulgular feokromasitomanın çıkarılmasıyla kaybolur.
- 



Ne Zaman Şüphelenelim?

- ▶ Hiper adrenerjik nöbet (çarpıntı, terleme, baş ağrısı, titreme, solukluk).
- ▶ Dirençli hipertansiyon.
- ▶ Katekolamin salgılayan tümörler (örneğin MEN2, NF, VHL) için ailesel yatkınlık.
- ▶ Radyolojik incelemede adrenal kitle saptanması
- ▶ Ailede feokromositoma öyküsü

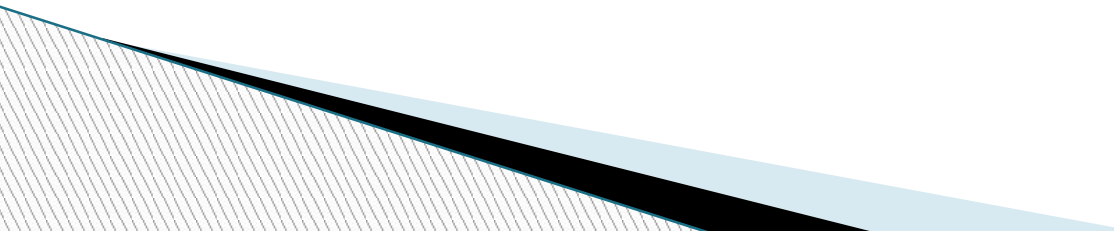
- ▶ Hipertansiyon ve yeni başlangıçlı veya atipik diabetes mellitus.
- ▶ Anestezi, ameliyat, ya da anjiyografi sırasında şok veya ağır pressör cevaplar.
- ▶ Genç yaşta hipertansiyon başlangıcı (örneğin, <20 yaş).
- ▶ İdiyopatik dilate kardiyomiyopati.
- ▶ Gastrik leiomyosarkom, pulmoner kondrom, feokromasitoma (Carney triadı)

Ayırıcı Tanı



- ▶ Hipertiroidi, DM, hipoglisemi.
- ▶ Anksiyete, gerilim durumları, psikoz.
- ▶ Vasküler baş ağrıları (migren).
- ▶ Karsinoid sendrom, Mastositoz, Nörofibromatozis.
- ▶ Bazı ilaçlar (Amfetamin, kokain, kafein, LSD gibi ilaç ve madde kullanımı).
- ▶ Adrenokortikal karsinom ve nonfonksiyonel adrenal tümörler.

Gebelikte feokromositoma

- ▶ Gebelikte hipertansiyonun nadir ancak hayatı tehdit edici bir sebebidir.
 - ▶ Maternal ölüm % 40, fetal ölüm % 40-56 arasındadır.
 - ▶ Hipertansiyon ve proteinüri ortaya çıkarsa preeklampsiden ayırt etmek zor olabilir.
- 

- ▶ **Gebelikte Tanı :** 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinler ve katekolaminler ile plazmada fraksiyone metanefrinlere bakılır.
- ▶ MR hamile kadının tercih edilen görüntüleme testidir.
- ▶ 24 haftadan sonra çok sıkı takip gerekir ve doğumdan sonra tümör eksizyonu en erken zamanda yapılmalıdır.
- ▶ Tedavide: Fenoksibenzamin + metoprolol preperat verilir.

Tanı



► **Biyokimyasal yöntemler:**

- İdrarda serbest katekolamin ve metabolitleri
- Plazma katekolamin düzeyleri
- Plazma nöropeptid düzeyleri

► **Farmakolojik testler:**

- Supresyon testleri
- Provakatif testler

► **Görüntüleme yöntemleri:**

-BT

-MRI

Biyokimyasal yöntemler:

-İdrarda serbest katekolamin ve metabolitleri

- 24 saatlik idrarda Katekolaminler, Metanefrinler, Vanilmandelik asit.

-Plazma Katekolamin düzeyleri

- Plazma NE seviyesi >1500 pg/ml ve E seviyesi >300 pg/ml olması feo için tanısaldır.

-Plazma Metanefrin düzeylerine bakılır.

- Plazma metanefrin seviyeleri negatif prediktif değeri %100 olan testdir, normal plazma konsantrasyonları feo tanısını elimine eder.

Table 37-9 -- Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Pheochromocytoma

Biochemical Test	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Plasma metanephrine level	99	89
Plasma catecholamine level	85	80
Urinary catecholamine level	83	88
Urinary metanephrine level	76	94
Urinary vanillylmandelic acid level	63	94

▶ 24 saatlik idrarda bir ya da daha fazlası

- Norepinefrin > 170 mcg/24 saat
- Epinefrin > 35 mcg/24 saat
- Dopamin > 700 mcg/24 saat
- Normetanefrin > 900 mcg/24 saat
- Metanefrin > 400 mcg/24 saat

Supresyon/Stimülasyon Testleri

▶ Klonidine supresyon

- Hypotensive shock!
- Feolu hastalarda supresyon olmaz.

▶ Glucagon stimulasyon

- Hypertensive crisis!
- Feo hastalarında , NE plazma seviyesi **3 katına** çıkması anlamlıdır.
- Duyarlılığı (<yüzde 50)

Kredi IW et al.J Klin Endokranial Metab 2010: 95: 238.

Plazma nöropeptid düzeyleri

- ▶ Feokromasitomalı hastalarda plazmaya bazı nöropeptidler sekrete edilir:

Kromogranin A

Nöropeptid Y

Endotelin-1

(Bugün için feokromasitoma tanısında tek başına yeterli değildir.)

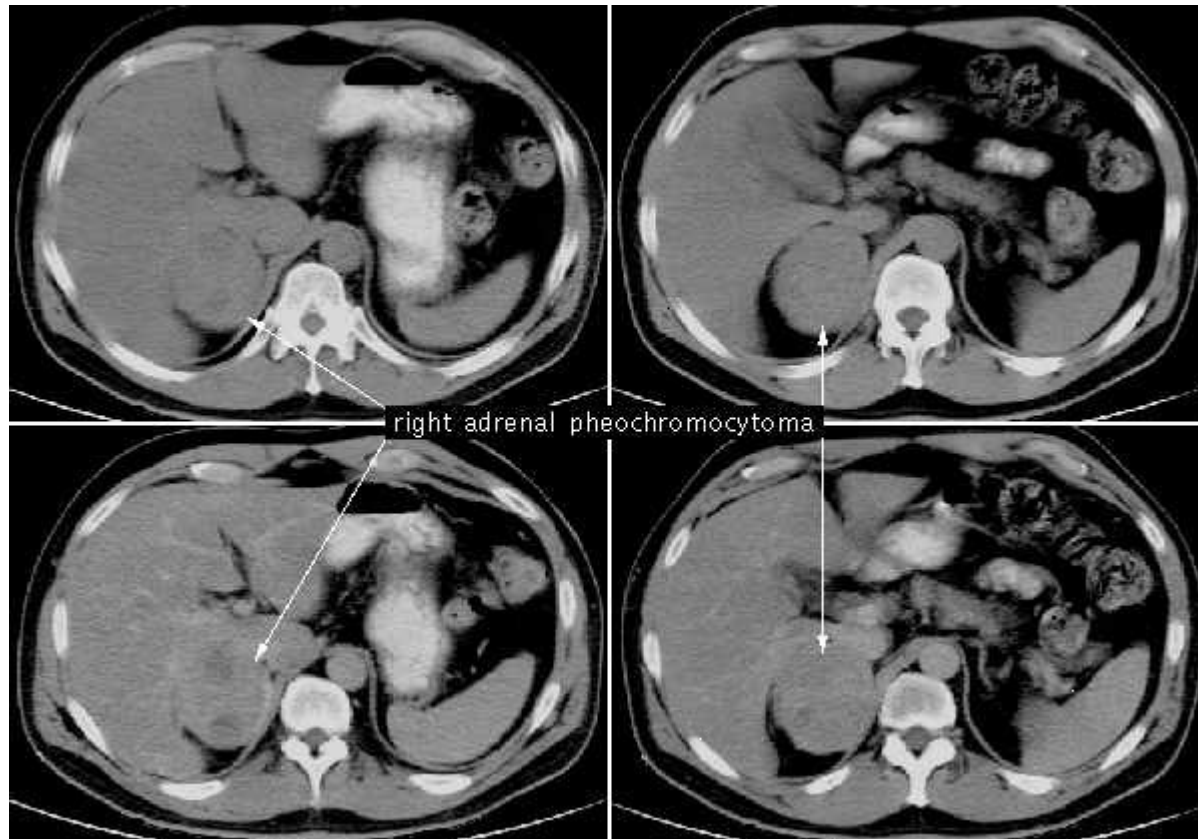
Görüntüleme yöntemleri:

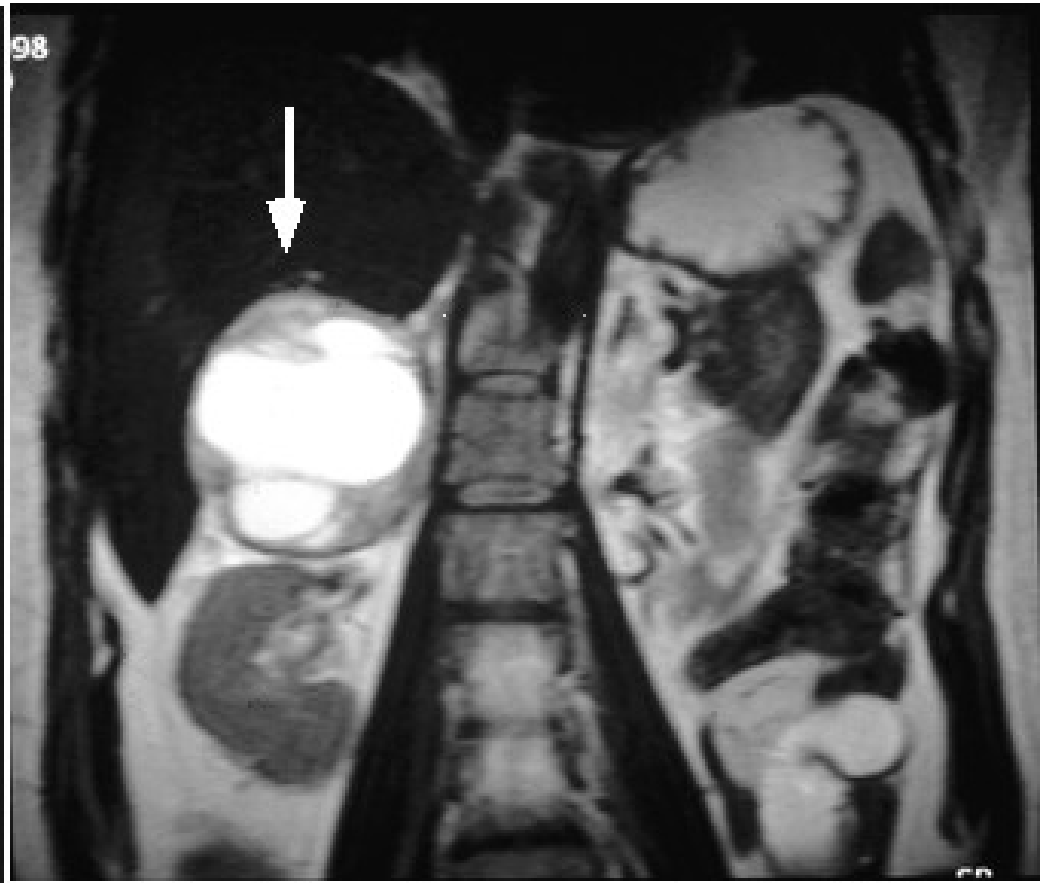
► Bilgisayarlı Tomografi :

- Sürrenal yerleşimli ve 1 cm'den büyük tümörlerde yararlıdır. (sensitivite % 98-100)
- Ekstra-adrenal feokromasitomada sensitivite 90% ' dir.

► MRI:

- Adrenal dışı feo ları saptamada daha değerlidir. (sen% 100)
- Çocuklar ve hamile veya emziren kadınlarda daha güvenilir.





Pheochromocytoma in the adrenal gland Magnetic resonance imaging (MRI) findings in adrenal pheochromocytomas. Left panel: Sagittal MRI demonstrates a mass (white arrow) displacing the inferior vena cava anteriorly (black arrow). This caval displacement is typically seen with tumors arising in the adrenal gland. Right panel: Coronal MRI of the abdomen demonstrates a large mass in the right adrenal bed (arrow), lying immediately superior to the kidney. The low signal intensity in the center is caused by hemorrhage into the tumor. Courtesy of Jonathan Kruskal, MD.

MRI: T1 vs T2



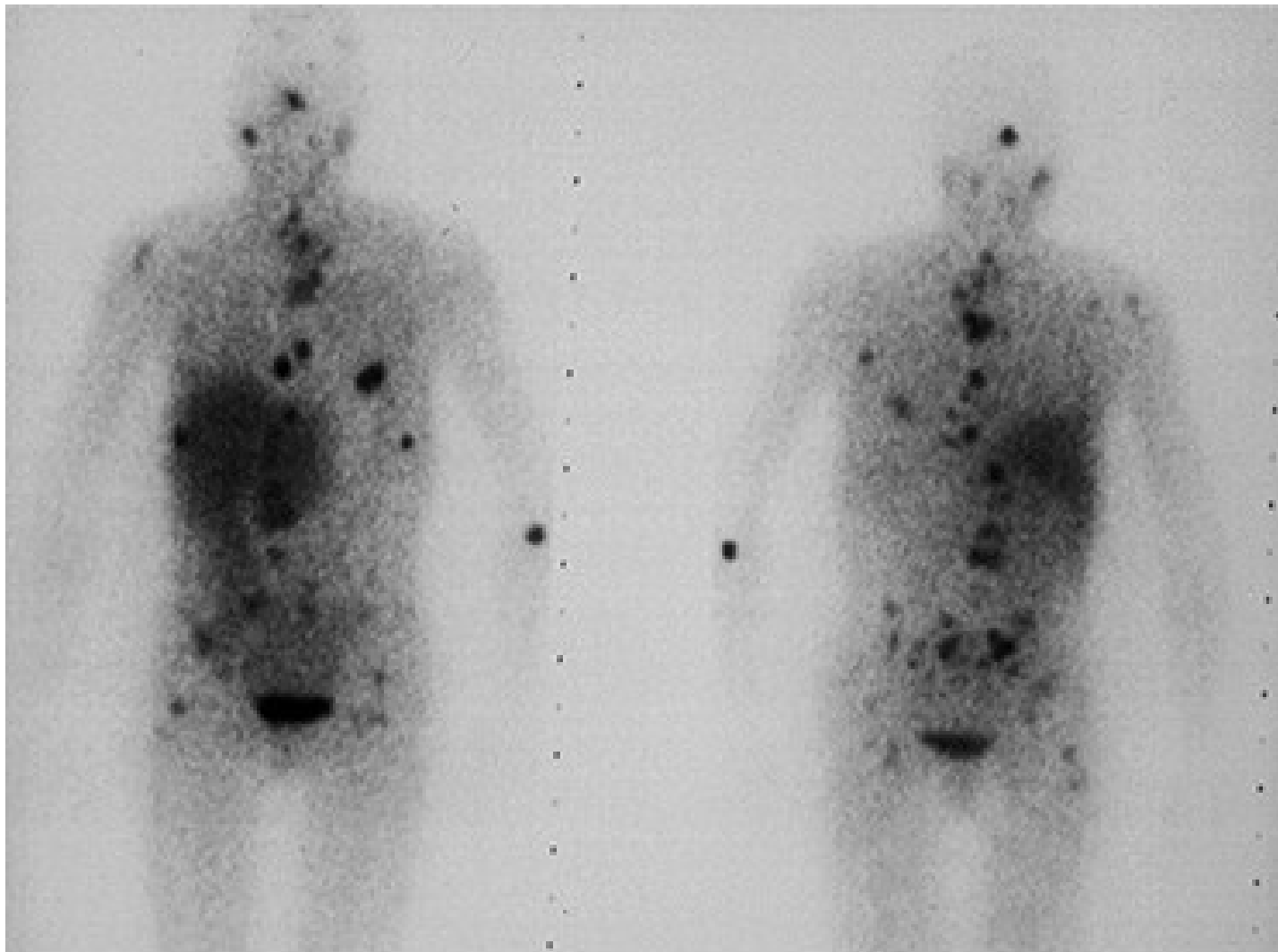
▶ **PET: (Pozitron emisyon tomografisi):**

- Özellikle lokalizasyon saptamada yararlıdır.

▶ **I-131 veya I-123 ile işaretli MIBG**

(metaiodobenzylguanidine) sintigrafisi:

- Klinik ve biyokimyasal olarak feo düşünülen hastada BT, MR negatif ise, ilk olarak düşünülür.
- MIBG özellikle ekstraadrenal tümörleri ve metastazları saptamada yararlıdır.



Diffuse metastatic pheochromocytoma 123-I-meta-iodobenzylguanidine scan from a 41-year-old woman shows diffuse metastatic pheochromocytoma. Courtesy of William F Young, Jr, MD.

Perkütan İİAB



► Biyopsi;

- Ani hipertansiyon krizi,
- Kanama,
- Ölüme neden olabilecek Feo şüphesi varsa

YAPILMAMALIDIR

FEO ŞÜPHESİ

Tanıyı zorlaştıran ilaçlar kesilir

Klinik şüphe fazla

Klinik şüphe az

24 saatlik idrarda;
-metanefrinler
-katekolaminler
-VMA
-kreatinin

24 saatlik idrarda
-metanefrinler
-kreatinin

Normal

Normal

KA lerde 2 kat artma
veya metanefrinde artma

Diğer sebepleri ara

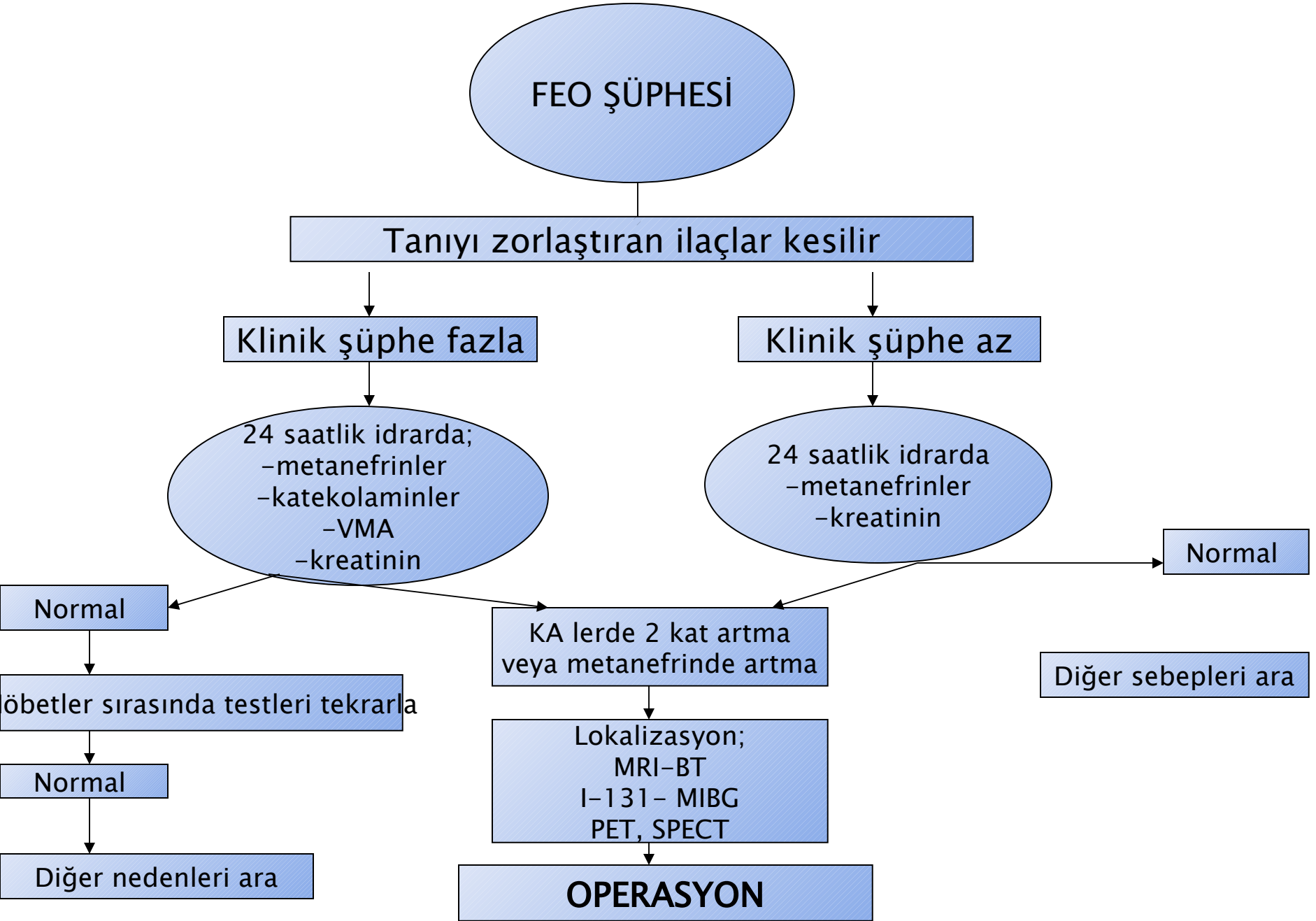
öbetler sırasında testleri tekrarla

Normal

Lokalizasyon;
MRI-BT
I-131 - MIBG
PET, SPECT

Diğer nedenleri ara

OPERASYON



Feokromasitoma Tedavisi

► Katekolamin blokajı için;

- **Fenoksibenzamin (α blokerdir) :**
- Uzun etkili alfa bloker olan fenoksibenzamin (Dibenzylin, Dibenzylran 5-10 mg) 2x10 mg başlanır, doz 1-3 günlük aralarla 10-20 mg artırılarak 60-80 mg a çıkılır.
- Reseptörleri irreversibl bloke eder.

▶ **Propranalol (Beta-adrenerjik bloker):**

- ▶ Uygun alfa blokaj sağlandıktan sonra taşikardi oluşursa beta bloker başlanır.
 - ▶ Aksi halde vazokonstriktif alfa blokajdan önce vazodilatör beta₂ reseptörleri bloke edilirse alfa blokerler çok hassaslaşır ve NE yüksekliğine bağlı olarak hipertansif kriz başlayabilir.
- Supraventriküler aritmi tedavisinde propranolol 4x10 mg etkilidir

► **Kalsiyum kanal blokerleri:**

- Vazodilatasyon yaparak ve hücreye Ca girişini engelleyerek tümörden KA sekresyonunu önlerler.
- Nikardipin 3x20-40 mg oral yada sürekli salınım preparatı 2x30-60 mg verilir.
- Nifedipin de yavaş salınımlı preparatı 1-2x30-60 mg verilebilir.
- Sürekli salınımlı verapamil preparatı da 1x120-240 mg oral olarak kullanılabilir

▶ **Katekolamin sentez inhibitörü;**

- **Metirozin :**

- Tirozin hidroksilaz inhibitörüdür, inoperabl ve malign feo lu hastalarda kullanılır. Oral olarak 4x250 mg başlanır ve 3-4 günde bir doz artırılarak maksimal günlük doz olan 4 gr a çıkılır.

▶ Kesin tedavi CERRAHİ'dir

▶ Güncel yaklaşım

- Laparoskopik adrenelektomi

Acil Yaklaşım

Feokromasitomaya bağlı hipertansiyonda;

- ▶ **Selektif postsinaptik α -1 blokerler;**

- Prazosin
- Terazosin
- Doksazosin kullanılır

- ▶ **α ve β bloker;**

- Labetolol HT kontrolünde kullanılır

- ▶ **Ca kanal blokeri;**

- Nikardipin paroksismal HT'da iyi tolere edilir. Koroner vazospazmı önler.

Hipertansif İvedi Durum

- Nitroprusside;
 - Hem arter hem de venleri genişletir
 - Başlangıç dozu dakikada 0,25 ile 0,5 mcg / kg 'dır. Titre edilerek 8-10 mcg / kg maksimum doz.
- ▶ Nitroglycerin;
 - Arteriolardan daha çok venöz dilatasyon yapar.
 - Nitrogliserin ilk dozu 5 mcg / dk.
- ▶ Clevidipin ;
 - ▶ Refleks taşikardiye neden olmaz. Başlangıç dozu 1 mg / saat (max 21 /saat) dir.

