

AİLESEL FEOKROMOSİTOMA (BİR AİLEDEN 3 OLGU)*

Dr. Ali Naki Ulusoy** Dr. Gülsen Ökten*** Dr. Yüksel Alvr****

Feokromositoma hipertansiyon nedenlerinin en belirlilerinden biridir. Potansiyel olarak letal etki beklenmesine rağmen % 90 oranında selim, tedavi edilebilir bir hastalıktır.¹⁻⁴ Araştırmacılara göre hipertansif popülasyondaki insidensi % 0.01-0.2 arasında değişmektedir.^{2,3,5,6} Carman ve arkadaşları⁷ 1960 yılında on aileden 25 feokromositoma olgusunu rapor etmiş ve bu hastalığın kalıtsal özelliğine dikkati çekmişlerdir. Ertesi yıl Sipple⁸ multipl feokromositoma ile tiroid medüller karsinomasının birarada görüldüğü bir olgu tanımlamıştır. Daha sonra bunun yüksek penetranslı, otozomal dominant bir kalıtsal özellik olduğu anlaşılmış ve sendrom olarak adlandırılmıştır.^{8,9} Hume¹⁰ hastalığın ailesel özelliğini vurgulayarak, özellikle çocuklarda tümörün multiglandüler niteliğini ve adrenallerde bilateral görülmeye yüzdesinin yüksekliğini göstermiştir. Ayrıca pankreas adacık tümörü, multipl nörofibromatozis, tüber sklerozis, Stürge-Weber sendromu, Lindau von Hippel hastalığı, degakolon, hidronefroz, megaüreter, ependimoma, meningioma, şivannoma, konjenital kalp hastalığı ile birlikte görülen ailesel feokromositoma olguları yayınlanmıştır.^{1,11-18} Diğer endokrin organ veya organlara ait patolojilerin görülmediği fakat mendelian dominant özellik taşıyan pür ailesi feokromositoma ise daha nadir görülmekte olup gerçek insidensi henüz bilinmemektedir.¹⁸⁻²⁰ Bu yazımızda tanı ve tedavisi tarafımızdan yapılan aynı aileye mensup üç, pür, bilateral adrenal feokromositoma olgusu ile bunlarla ilgili 4 kuşaklık aile araştırması sunulmaktadır.

* Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi, Tıbbi Genetik ve Patoloji Anabilim Dalı Çalışmalarından.

** Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Doçenti.

*** Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Doç.

**** Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Doçenti.

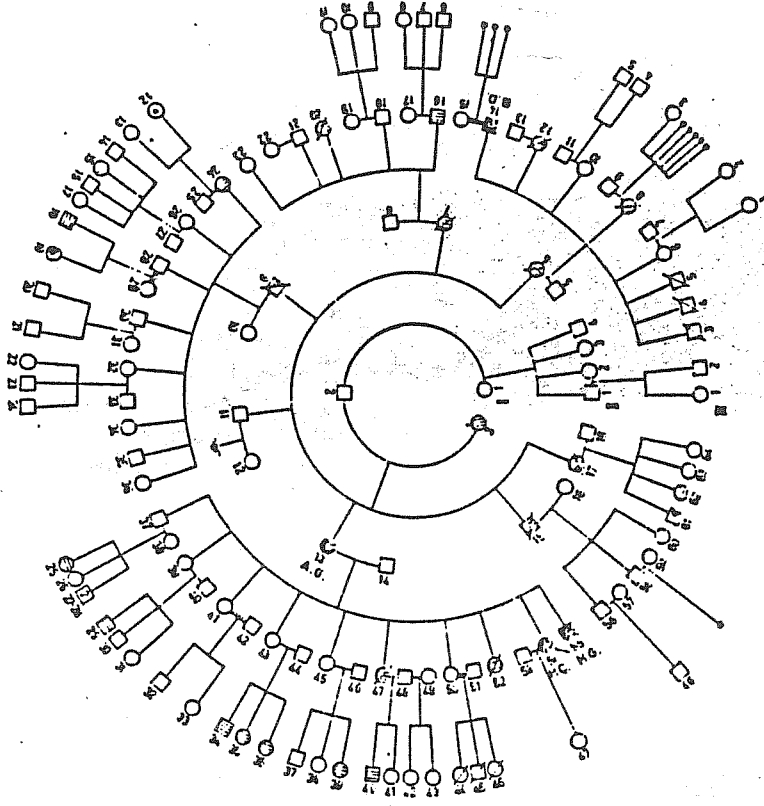
Vaka Takdimi

Şekil 1'de tanı ve cerrahi tedavisi yapılan bilateral adrenal feokromositomalı iki kardeş ve bir teyze çocuğu ile ait oldukları kindred gösterilmektedir. Yakın akraba evliliklerinin sıklıkla yapıldığı bu soyun üyeleri indeks/rastamız H.Ç.'den başlanarak incelendi. Hayatta olan ve hastanemize gelebilen aile üyelerinden alınan bilgilerle ailenin soy ağacı belirlendi. Hayatta olan ve ulaşabildiğimiz aile üyelerinden kişisel öykü, fizik inceleme, ultrasonografi, komputeze aksiyel tomografi, kan ve idrar (katekolamin, metanefrin, VMA) tetkikleri ile kesin ve muhtemel feokromositomalı ve yandaş hastalıklı olanlar saptandı. Çok çocuklu ailelerin sık bulunduğu soy ağacında yenidoğan dönemi ve genç yaşta ani ölümlerin çokluğu dikkati çekmekle beraber dökümanın yokluğu nedeni ile ileri analiz olanağı yaratılamamıştır. Tümörün kalıtım kalıbının anne tarafından, otozomal dominant ve yüksek penetranslı olduğu şekil 1'den de anlaşılmaktadır. Dördüncü kuşak üyelerin ayrıntılı araştırılmasına halen devam edilmektedir.

Vaka 1 : 18 yaşında kadın hasta (Şekil 1 : III-54), 10 kardeşten dokuzuncu (H.Ç., Prot. No. 208005) baş ağrısı, çarpıntı, yüksek tansiyon yakınmaları nedeni ile 12.10.1987 tarihinde hastanemize başvurdu. 10 yaşından beri aralıklı çarpıntı, terleme, fasiyel kızarıklık, baş ağrısı, görme bozukluğu ataklarının olduğu, kış aylarında, soğukta el ve ayaklarında soğukluk, siyanoz olduğu, son 8 aydır zaman zaman 220/130 mmHg'ye kadar yükselen hipertansiyon epizodlarının geliştiği, 5 ay önce gebeliğinin 35 ve 36'ncı haftalarında preeklampsi ve eklampsi krizi geçirdiği, sezeryan ile 2200 gr. ağırlığında kız çocuğu doğurduğu, doğumu takiben kan basıncının normale döndüğü öğrenildi.

Soygeçmişinde 2 dayısı, 3 teyzesi ile 10 ve 20 yaşlarında 2 kız kardeşinin hipertansif bir hastalıkla öldükleri, bir erkek kardeşi (Olgu 2, H.G.) ile 58 yaşındaki annesinde de terleme, baş ağrısı, sinirlilik yakınmalarının ve hipertansiyonun bulunduğu belirlendi.

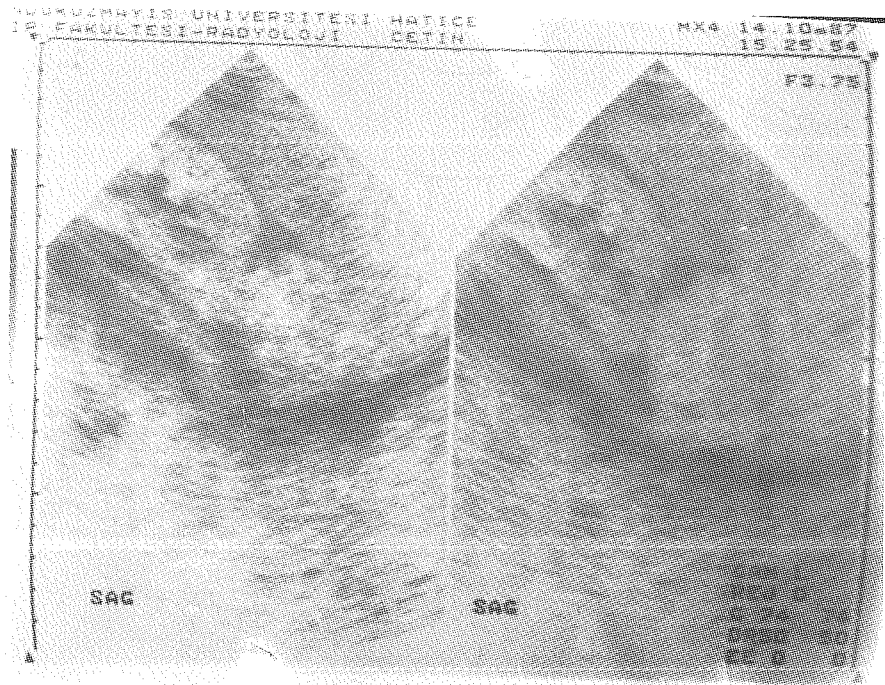
Fizik inceleme : Vücut sıcaklığı 36.2°C, nabız 92/dk, kan basıncı 160/100 mmHg idi. Tiroid bezi palpe edilemedi. Fundoskopide retinal aterlerde inceleme, venlerde dolgunluk dikkati çekti. Kalp atımları taşikardik fakat ritmikti. Kardiyak ve abdominal üfürüm, trıl saptanamadı. Diğer sistem muayeneleri ise normal bulundu.



- KESİN FEOKROMSİTOMA
- ▨ ● MUHTEMEL FEOKROMSİTOMA
- SAĞIR-YOPAL
- ↓ STERİL EVLİLİK
- DÜŞÜK
- ⊗ BÖBREK TAŞI AMELİYATI
- ⊕ PROBAND

ŞEKİL-1 : 4 KUŞAĞA KADAR İNDİRİLMİŞ AİLESEL FEOKROMSİTOMAYA İLİŞKİN PEDİGRİ
 BİR SOYDAN 3 KİŞİNİN ; E KUŞAKTA [ANNE, A.G.113] SAĞ SÜRENAL TÜMÖRLÜ
 OLDUĞU TESPİT EDİLENDİ, B KUŞAKTA H.Ç. 1541, H.G.1551, YEYZEDÖĞÜ
 B.D.141'İN KESİN FEOKROMSİTOMALI OLDUĞU GÖRÜLMEKTEDİR.

Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 11.8 gr/dl, lökosit 6800/mm³, hematokrit % 33, sedimentasyon 63 mm/sat, idrar bulguları ise normaldi. Kan üre azotu 13 mg/dl, kreatinin 1.3 mg/dl, açlık kan şekeri 75 mg/dl, Ca. 9.8 mg/dl, P. 4.3 mg/dl idi. Karaciğer fonksiyon testleri, plazma elektrolitleri normaldi. Tiroid fonksiyon testleri, PTH ve kalsitonin düzeyleri normal sınırlardaydı. İdrarda VMA 18 mg/24 saat idrar (normali 0.7-6 mg/24 saat idrar), metanefrin 13 mg/24 saat idrar (normali 0.2-0.9 mg/24 saat idrar) idi. Periferal venöz kan renin düzeyi normal sınırlardaydı. Akciğer grafisi, İ.V.P. sonuçları normaldi. Abdominal ultrasonografide sağ suprarenal bölgede böbreği hafif aşağı doğru iten 5x6 cm boyutlarındat ümöral kitle, komputerize aksiyel tomografide sağ suprarenal bölgede 5x5 cm boyutlarında santral amorf hipodens alanlar içeren, böbreği aşağı doğru iten tümöral kitle gözlemlendi. Sol suprarenal bez normal olarak değerlendirildi. Diğer intraabdomnal yapı ve organlarda patolojik bulguya rastlanmadı (Resim 1,2).



Resim 1

Olgu 1'e ait pultrasonografide, sağ suprarenal bölgede böbreği hafif iten 5x6 cm boyutlarındaki tümöral kitle.



Resim 2

Olgu 1'e ait komputerize aksiyel tomografide sağ suprarenal bölgede, santral amorf hipodens alanlar içeren tümöral kitle.

Klinik seyir ve tedavi

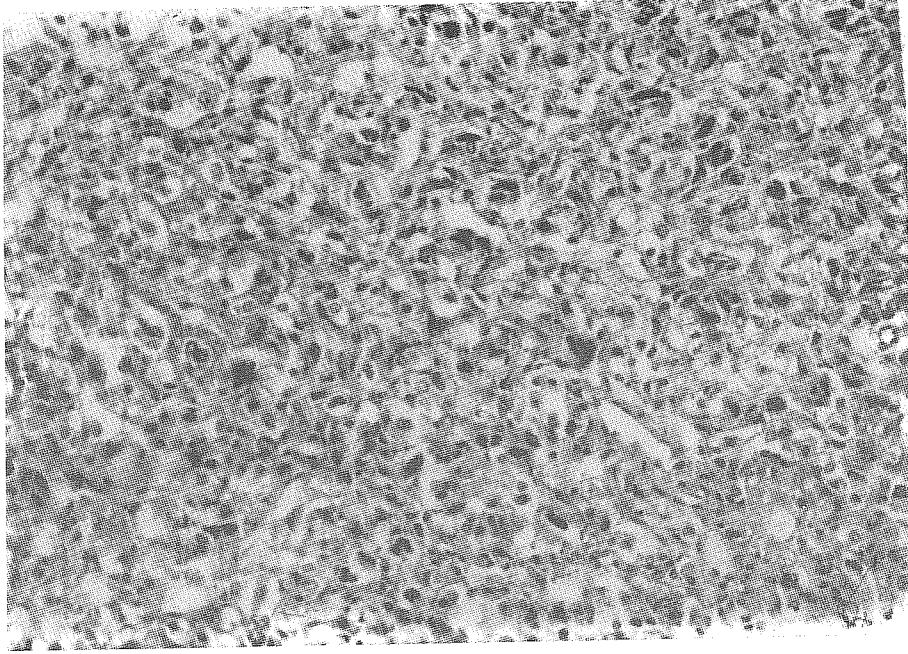
Preoperatif on gün önce başlanan alfa ve beta bloker ile (Prazosin hidroklorid, 3-6 mg/24 saat, propranolol hidroklorid, 30 mg/24 saat) arteriyel kan basıncı 110-120/70-80 mmHg'de dengeye getirildikten sonra genel anestezi altında sağ paramedian kesi ile laparotomi yapıldı. Önce sağ adrenal beze ulaşıldığında suprarenal bölgenin yaklaşık 6 cm çapında kapsüllü tümöral lezyon ile işgal edildiği, geride normal adrenal bez yapısının olmadığı görüldü. Sağ total adrenalektomi yapıldı. Daha sonra sol suprarenal bölgeye ulaşıldı. Burada da bezin üst kutup bölgesinde yaklaşık 3 cm çapında kapsüllü tümöral kitle saptandı. Tümör ile birlikte sol subtotal adrenalektomi yapıldı. Parakaval ve paraaortik bölgelerde patolojik bulguya rastlanmadı. Ameliyat sırasında kan basıncı ve nabız normal sınırlarda seyretti. Postoperatif dönemi normotensif ve komplikasyonsuz geçiren hasta için kortikosteroid medikasyona ihtiyaç kalmadı. Cerrahi materyalin incelenmesinde, sağ suprarenal beze ait tümörün 60 gr ağırlığında, 6.5x5x2.5

cm boyutlarında, sol suprarenal beze ait kapsüllü tümörün ise 22 gr ağırlığında ve 4x3x2 cm boyutlarında olduğu saptandı (Resim 3). Histopatolojik incelemede, sağ ve sol adrenal tümörlerden hazırlanan kesitlerde geniş nekroz, kanama ve yer yer kalsifikasyon alanları gösteren fibröz kapsülle sarılı tümöral doku izlendi, adrenomedüller tümörü oluşturan hücreler geniş bazofilik, granüler sitoplazmalı, düzensiz kromatin dağılımı olan oval, yuvarlak, belirgin pleomorfizm gösteren nükleuslu idi. Tümöral yapı yer yer fibrovasküler stromaya sahip olmakla birlikte geniş alanlarda stromadan fakir damarsal elemanlardan zengin küçük alveoler veya sinüzoidleri döşer tarzda trabeküler yapılar oluşturmaktaydı (Resim 4)



Resim 3

Olgu 1'de suprarenal bezlere ait feokromositomaların kesit yüzeylerinin görünümü.



Resim 4

Olgu 1'e ait fekromositomada geniş granüler sitoplazmalı, pleomorfik nükleuslu medüller hücreler. H.E.x200

Postoperatif 10. gün taburcu edilen hastanın 10 aylık takibinde kan basıncı mormotansif bulundu, preoperatif dönemdeki yakınmaları yoktu. İdrar VMA ve metanefrin düzeyleri normal sınırlarda idi.

Vaka 2 : 19 yaşında erkek, (Şekil 1: III-55) indeks hastası H.Ç.'nin kardeşi 10 kardeşin sonuncusu (H.G., prot. no. 214248). Çocukluğundan beri aşırı terleme, çarpıntı, sinirlilik, baş ağrısı ve karın ağrısı epizodlarının, polidipsi ve pollaküri yakınmalarının olduğu öğrenildi.

Soygeçmişinde; aşırı terleme ve hipertansiyon yakınmaları olan 2 kız kardeşin 10 ve 20 yaşlarında aniden öldükleri, bir kız kardeşinin de (H.Ç., 18 Y., Olgu 1) kliniğimizde tedavi görmekte olduğu, 3 teyze ve 2 dayısının hipertansiyona bağlı nedenlerle öldükleri belirlendi. Hayatta olan 58 yaşındaki annesinde terleme, baş ağrısı, hipertansiyonun bulunduğu öğrenildi.

Fizik incelemede; vücut sıcaklığı 36.5°C, nabız 95/dk, arteriyel kan basıncı 165/100 mmHg bulundu. Tiroid bezi palpe edilemedi. Kalp atımları taşikardik fakat ritmikti. Kardiyomegali, ek ses ve tril yoktu. Hipertansiyonun etkilediği hedef organ patolojisi saptanmadı. Sol testiste hidrosel tespit edildi.

Laboratuvar incelemesinde; hemoglobin 14.6 gr/dl, lökosit 8600/mm³, hematokrit % 44, sedimentasyon 20 mm/saat bulundu. İdrar tetkiki normaldi. Kan üre azotu 13 mg/dl, kreatinin 0.8 mg/dl, kreatinin klerensi 105 ml/dk, açlık kan şekeri 80 mg/dl, Ca. 9.4 mg/dl, P. 4.2 mg/dl idi. Karaciğer fonksiyon testleri, plazma elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri, plazma kalitonin ve PTH düzeyleri normal sınırlardaydı. İdrarda VMA 20 mg/24 saat idrar (normali 0.7-6 mg/24 saat idrar) ve metanefrin 16 mg/24 saat idrar (normali 0.2-0.9 mg/24 saat idrar) yüksekti. Periferal venöz renin düzeyi normaldi. EKG'de inferiyor duvar miyokard iskemisiyle uyumlu değişiklikler saptandı. Akciğer grafisi, İ.V.P. normal sınırlarda idi. Diğer endokrin sistem anormalliklerini telkin eden belirti ve bulgulara rastlanmadı. Abdominal ultrasonografide sağ suprarenal bölgede 5x5 cm, solda 2x3 cm boyutlarında solid tümöral kitle gözlemlendi. Abdominal kompüterize aksiyel tomografide sağ suprarenal bölgede 7x5 cm, solda 7x4 cm boyutlarında santral amorf hipodens alanlar içeren bilateral adrenal tümöral kitle gözlemlendi. Diğer karın içi yapıları normaldi.

Klinik seyir ve tedavi : Preoperatif 10 gün kadar önce başlanan adrenal bloker ajanlarla (Propranolol ve Prazosin) arteriyel kan basıncı 110-130/70-80 mmHg'da dengelendikten ve vücut sıvı, elektrolit dengesi sağlandıktan sonra genel anestezi altında orta hat kesi ile laparotomi yapıldı. Önce sağ adrenal beze ulaşıldığında bir adet yaklaşık 7x5 cm boyutlarında kapsüllü tümör bulundu. Tümör ile birlikte sağ subtotal adrenalectomi yapıldı. Daha sonra sol suprarenal bölgeye ulaşıldığında yaklaşık 4x5 cm boyutlarında bir adet kapsüllü tümörün tüm bezi işgal ettiği görüldü. Sol total adrenalectomi yapıldı. Paraaortik parakaval bölgeler gözden geçirildi. Adrenal dışı ek tümöral lezyon tespit edilmedi. Ameliyat sırasında kan basıncı ve nabız normal sınırlarda seyretti. Postoperatif dönemi normotensif ve komplikasyonsuz seyretti.

Cerrahi materyein incelemesinde sağ suprarenal beze ait kapsüllü tümörün 95 gr ağırlığında, 8x8x2 cm boyutlarında, sol suprarenal beze ait tümörün ise 8x4x1.5 cm boyutlarında olduğu saptandı. Histopatolojik kesitlerde kalın fibröz kapsülle çevrili yer yer vasküler yapılardan zengin stromaya sahip, yer yer stromadan fakir, sellüler yapıda adrenomedüller yapı

izlendi. Tümörü oluşturan hücreler düzensiz kromatin dağılımı gösteren oval, yuvarlak nükleuslu, geniş, granüler sitoplazmalı olup belirgin pleomorfizm gösteriyordu.

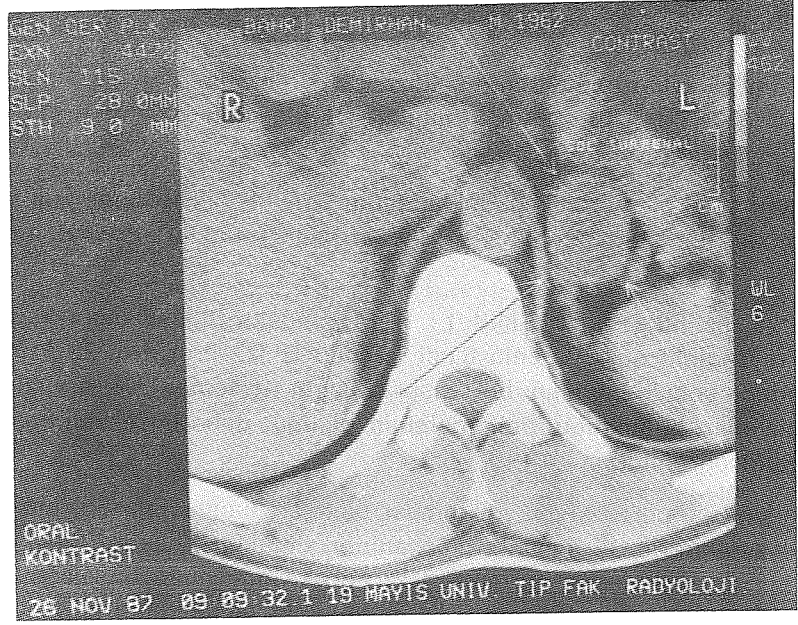
Postoperatif 9. gün taburcu edilen hastanın 9 aylık takiplerinde kan basıncı normotansifti. Fizik inceleme ve laboratuvar tetkikleri normal sınırlardaydı.

Vaka 3 : 25 yaşında erkek (Şekil 1 : III-14), indeks olgusu olarak sunulan H.Ç.'nin teyzesinin oğlu, ailenin 8.nci çocuğu (B.D., Prot. No. 221914). Özgeçmişinden, çocukluğundan beri aşırı fasiyel terlemesi ve aralıklı baş ağrısı epizodları bulunduğu, polidipsisinin olduğu, daha önce kan basıncını ölçtürmediği öğrenildi.

Soygeçmişinde hipertansiyon yakınması olan anneannesinin 55, annesinin 58, bir teyzesinin de 36 yaşında iken aniden öldükleri, hayatta olan 58 yaşındaki bir teyzesinin ise terleme, baş ağrısı, hipertansiyondan yakındığı öğrenildi. Hipertansiyonlu bir kız kardeşinin 23 yaşında intrakraniyel kanama sonucu başka bir hastanede, hipertansiyonlu başka bir kardeşinin 37 yaşında iken birdenbire ve 40 günlük, 4 ve 6 aylık iken üç erkek kardeşinin de aniden öldükleri belirlendi.

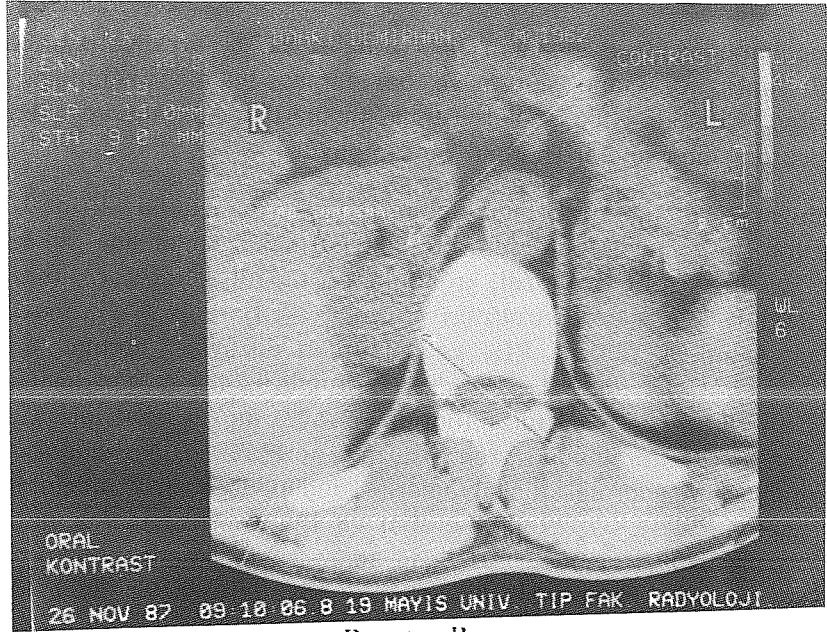
Fizik incelemede; vücut sıcaklığı 36.5°C, nabız 92/dk, arteriyel kan basıncı 140/120 mmHg idi. Genel durum ve beslenmesi iyi olan hastanın tiroid bezi palpe edilmedi. Kalp sesleri ritmik, taşikardikti, ek ses ve tril yoktu. Diğer sistem muayeneleri normal sınırlardaydı.

Laboratuvar incelemeleri : Hemoglobin 16.8 gr, lökosit 68 00/mm³, sedimentasyon 15 mm/saat idi. İdrar tetkiki normaldi. Açlık kan şekeri 100 mg/dl, kan üre azotu 16 mg/dl, kreatinin 1.6 mg/dl, karaciğer, tiroid fonksiyon testleri, plazma elektrolitleri normal sınırlardaydı. Plazma Ca 10 mg/dl, P 4 mg/dl, plazma PTH ve kalsitonin düzeyleri normal sınırlardaydı. İdrar VMA 48 mg/24 saat idrar (normali 0.7-6.8 mg/24 saat idrar), metanefrin 10 mg/24 saat idrar (normali 0.2-0.9 mg/24 saat idrar) düzeyleri yüksekti. Periferik venöz renin düzeyi normaldi. Diğer endokrin sistem organlarının anormal fonksiyonlarını düşündüren fizik inceleme bulguları saptanmadı. EKG, akciğer grafisi ve İ.V.P normal olarak değerlendirildi. Abdominal ultrasonografide sağ suprarenal bölgede 3.6x2.5 cm boyutlarında bir adet, solda ise 3.5x2.5 cm boyutlarında bir adet tümöral lezyon belirlendi (Resim 5/A, B).



Resim 5/A

Olgu 3'e ait komputerize aksiyel tomografide sağ suprarenal bölgede tespit edilen tümörün görünümü.



Resim 5.B

Olgu 3'e ait komputerize aksiyel tomografide sol suprarenal bölgede tespit edilen tümörün görünümü.

Klinik seyir ve tedavi: Preoperatif adrenerjik blokerlerde (Propranolil ve Prozasin) normotensif hale getirilen hastaya genel anestezi altında orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Sağ adrenal bezin 3x2 cm ve 2x1 cm boyutlarında birbirine komşu 2 adet kapsüllü tümör ile işgal edildiği görüldü, bu tarafa total adrenalectomi uygulanıp sonra sol suprarenal bölgeye ulaşıldı. Bezin medial bölümünde kapsüllü yaklaşık 3x2 cm boyutlarında aynı karakterde tümöral lezyon görüldü. Bu tarafa tümörle birlikte subtotal adrenalectomi yapıldı. Cerrahi ekartasyon sırasında dalak lasere olduğundan ameliyata splenektomi eklendi. Ayrıca karaciğerden insizyonel biyopsi alındı. Ameliyat sırasında kan basıncında anormal değişiklikler olmadı. Hastanın postoperatif dönemi normotensif ve komplikasyonsuz seyretti. Cerrahi materyelin incelenmesinde, sağ adrenal materyelin 6x3x2 cm boyutlarında 15 gr, sol suprarenal materyelin ise 3x3x2 cm boyutlarında ve 10 gr ağırlığında olduğu belirlendi. Sağ ve sol adrenal tümörden hazırlanan kesitlerin histopatolojisinde hipersellüler manzarada, fibröz kapsülle çevrili adrenomedüller tümör saptandı. Tümörü (feokromositoma) oluşturan hücreler kromatinden orta derecede zengin, iri yuvarlak ve oval nükleuslu idi. Geniş, granüler sitoplazmalı hücreler belirgin şekil farkı göstermekteydi ve yer yer solid kitleler oluşturmuştu. Karaciğer kesitlerinde normal histolojik yapının korunduğu örneklerde granüler dejenerasyonlar izlendi.

Postoperatif 8. gün taburcu edilen hastanın 7 aylık takiplerinde kan basıncı normotensifti. Fizik inceleme ve laboratuvar tetkikleri normal sınırlardaydı.

H.Ç.'nin (Olgu 1) aşırı terleme, baş ağrısı, çarpıntı yakınmaları olan 58 yaşındaki annesi A.Ç.'nin arteriyel kan basıncının 200/120 mmHg saptanması üzerine abdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi tetkikleri yapıldı. Sağ suprarenal bölgede 3x4 cm boyutlarında tümöral lezyon saptandı. İ.V.P normaldi. Bu hastanın diğer tetkikleri tamamlandıktan sonra cerrahi tedavisi planlanmaktadır.

Tartışma

Feokromositoma çoğunlukla adrenal medulladan, seyrek olarak da kafa kaidesinden pelvise kadar paravertabral bölgede yer alan ekstraadrenal paraganglignon sistemdeki kromafin hücrelerinden kaynaklanan bir tümördür.^{1,5,12} Pearse^{21,22} bu hücrelerin orijininin bir nöroendokrin hücre grubu olan APUD sistem olduğunu göstermiştir. Bu sistem hücreleri orijin ve fonksiyonları bakımından birbirleri ile benzerlik gösteren potent biyojenik

amin karakterinde polipeptid hormonlar salgırlar. Underdahl ve arkadaşları²³ hipofiz, paratiroid ve pankreas adacık tümörlerinin birbirleriyle yakın ilişkisine dikkati çekerken Wermer²⁵ Wermer sendromunun otozomal dominant kalıtsal niteliğini ileri sürmüştür. 1960 yılında Carman ve arkadaşları⁷ 25 feokromositoma olgusunu rapor ederek hastalığın kalıtsal özelliğine dikkati çekmişler, Sipple⁶ 1961 yılında 537 feokromositoma olgusunu inceleyerek mültipl feokromositoma, tiroid medüller karsinomasının bir arada görüldüğü kendi adıyla anılan sendromu tanımlamıştır. Feokromositomalılar arasında medüller tiroid karsinomu insidensinin normal popülasyona oranla 14 defa daha fazla olduğunu, sendromun yüksek penetranslı, otozomal dominant kalıtım kalıbına uyduğunu göstermiştir. Çocukluk çağında görülen feokromositomaların % 10'u ailesel iken yetişkinlerde bu özelliğin % 3 olduğu bildirilmiş, çocukluk çağı ve genç yetişkinlerde görülen feokromositomaların bilateral, ektopik tümör ve genetik kökeninin daha yüksek ve hastalığın klinik seyrinin daha şiddetli olduğu vurgulanmıştır. Yetişkinlerde görülen sporadik feokromositomaların % 5'i bilateral iken ailesel feokromositomalarda bu oranın % 50'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir.^{10,12. 25-28}

Çeşitli endokrin organlara ait tümörler literatürde «mültipl endokrin adenomatosis» (MEA) terimi ile ifade edilir.²⁹ Hipofiz, pankreas adacık tümörleri ve hiperparatiroidi kombinasyonuna MEA-1, Sipple sendromuna MEA-2 denir. Sizemore³⁰ MEA-2 için 2 alt grup önermiştir: Sipple sendromu, hiperparatiroidizm kombinasyonu MEA-2 A, Sipple sendromu ile marfanoid, mukozal nöral fenotipi kombinasyonu MEA-2B adını alır. Diğer endokrin sistemlere ait patolojilerin görülmediği fakat mendelian dominant kalıtsal özellik taşıyan pür ailesel feokromositomalar daha seyrek olup, gerçek insidensleri henüz bilinmemektedir.¹⁸⁻²⁰ Bu yazıda sunulan aynı aileden 3 kişide saptanan pür feokromositoma olgusu MEA-2'nin karakteristik özelliklerine uygunluk göstermektedir: Üç olgu da genç yaşadrlar, hepsinde de tümör bilateral adrenal bezde tespit edilmiştir, kalıtsal özellikleri şekil 1'de görüldüğü üzere yüksek penetranslı, otozomal dominant karakterdedir.^{8-10. 18-20.28} Ancak dikkatli araştırmalarımıza rağmen feokromositomalı olgularımızda ve şimdiye kadar araştırılan aile bireylerinde MEA2'nin feokromositoma dışındaki öteki endokrin anormalliklerini tespit edemedik. Ailesel feokromositomanın tanınması üzerinden 25 yılı aşkın bir süre geçmiş olmasına rağmen,⁸⁻¹⁰ bizim olgularımızda olduğu gibi, yalnız adrenal kromafin hücre orijinli, kalıtsal özellik taşıyan izole ailesel feokromositoma ile mültipl endokrin anormalliklerle birlikte olan ailesel feokromositomalar arasında ayırım yakın zamanda yapılmıştır.¹⁹⁻²⁰ Proband bilateral feokromositomalı H.Ç. on kardeşten birisi olup diğer erkek kardeş H.G.'de

de bilateral feokromositoma tespit edildi ve tedavisi yapıldı. Ayrıca an-nede¹¹⁻¹³ de adrenal tümör tespit edildi. Aşırı terleme, baş ağrısı, yüksek tansiyonla başka hastanede tedavisi yapılan iki kız kardeşin de 10 ve 20 yaşlarında aniden öldükleri öğrenildi. Böylece 10 kardeşten ikisinde kesin, kardeşlerden ikisinde ise muhtemel feokromositoma saptanmış olmaktadır. Dayı, teyze çocukları ile evlilik yapan diğer 6 kardeşin asemptomatik oldukları VMA, ultrasonografik ve bilgisayarlı tomografik tetkiklerin normal çıktığını gördük. Hayatta olan sekiz kardeşin toplam 22 çocuğunun ince-lenmesine devam edilmekte olup 22 çocuktan aşırı terlemelerinin olduğu-nu öğrendiğimiz üçünün 4-8 aylık iken öldükleri, yaşları 7-17 yıl arasında olan 7 çocuğun terleme, baş ağrısı yakınmalarının bulunduğunu fakat MEA'nın diğer komponentlerine ait belirtilerin olmadığını gördük. Bu çocukla-rın yakın takipleri ve tetkikleri aralıklı sürdürülmektedir.

Feokromositoma tanı ve cerrahi tedavisi yapılan H.Ç.'nin teyze iğlu B.D. 8 çocuklu bir ailenin sekizinci üyesidir. Bu kişide de bilateral adrenal feokromositoma dışında başka patoloji tespit edilemedi. B.D.'nin baş ağ-rısı, terlemesi ve yüksek tansiyonu olan 2 kız kardeşinden birinin suba-raknoid kanama sonucu 23 yaşında, diğerinin 37 yaşında iken aniden öl-dükleri ortaya kondu, ayrıca üç erkek kardeşinin 40 günlük, 4,6 aylıkken aniden öldükleri belirlendi. Böylece 8 kardeşten birinin kesin, ikisinin çok muhtemel feokromositomalı olduğu kanaatine varıldı. H.Ç. ve H.G.'nin aşırı terleme, baş ağrısı ve hipertansiyonu belirlenen 58 yaşındaki annelerinde de ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile sağ suprarenal tümör tespit edildi. Hipertansiyonlu olduklarını öğrendiğimiz 2 teyzesi ile 2 dayısının 55-58 yaşları arasında kaybedildikleri belirlendi. Keza anneannesinin (F.Ç.) hipertansiyonlu olduğu, intrakraniyel kanamadan 55 yaşında öldüğü öğre-nildi.

Akraba evliliklerinin, erken yaşta hipertansiyon ve ani ölümlerin sık oldu-ğu bu ailede 4 kuşakta toplam 135 üye vardır. Bunlardan üçüncü kuşakta (18-25 yaşlar arası) üç üyede kesin pür adrenal bilateral feokromositoma tespit ettik. İkinci kuşakta bir üyede de (H.Ç. ve H.G.'nin annesi, Şekil 1: 11-13) cerrahi tedavisini planladığımız sağ adrenal tümör tespit ettik. Bi-rinci, ikinci, üçüncü kuşaklarda toplam 23 üyenin de feokromositomalı ol-duğunu telkin eden belirtilere rastladık. Halen soy üyeleri üzerindeki ça-lışmalarımız devam etmektedir.

Pür ailesel feokromositomada ve MEA-2'nin komponenti olan feokromosi-tomalılardaki adrenal tümörlerin tedavisi, birlikte görülen diğer patolojile-rin tedavisinden ayrı mütalaa edilmelidir. Zira MEA-2 hastalarında normal görüldüğü için yerinde bırakılan tümör dışı adrenal dokudan daha sonra hiperplazi, adenom, karsinom gelişme ihtimali yüksektir.^{10,12,31,32} Ayrıca bu

grupta malign feokromositoma gelişimi ve rekürrensünün % 10-14 olduğu rapor edilmiştir.^{20,33} Bu nedenle MEA-2'li bilateral feokromositomada total veya totale yakın adrenalektomi tavsiye edilmektedir.^{19,34} Biz de ekstraadrenal patoloji tespit etmediğimiz üç olgumuzdan ikisine sağa total, sola totale yakın subtotal birisine de sola total, sağa totale yakın subtotal adrenalektomi yaptık. Hepsinin bir yıla yakın postoperatif takiplerinde tümör rekürrensi ve kronik adrenal yetmezliğe ait klinik belirti ve laboratuvar bulgusuna rastlamadık. Ancak uyguladığımız cerrahi tedavinin kesin sonucu hakkında yargıya varmak için postoperatif takip süremizin yeterli olmadığı kanısındayız. Literatürde ilk ailesel feokromositoma olgusunun bildirilmesinden bu yana 200'e yakın olgu rapor edilmiş, bunlardan yaklaşık % 10'unda malignite ve rekürrense rastlandığı bildirilmiştir.

Bu literatür bulguları karşısında olgularımızın aile bireyleri arasında muhtemel feokromositomalı olup erken yaşta ölenlerin bir bölümünün malign feokromositomalı olabileceği düşünülebilir.

Adrenal tümörlerin kesin lokalizasyonunda ultrasonografi ve bilgisayarlı aksiyel tomografinin en iyi yöntemler olduğu belirtilmekteyse de tümör çapının 2 cm'nin altında olduğu örneklerde bu tekniğin % 10'a yakın olguda yanlış veya eksik tanımlama yaptığı görülmektedir.³⁶⁻³⁹ Nitekim üç olgumuzdan H.Ç.'de sol adrenal tümör bilgisayarlı aksiyel tomografi ile gösterilememiştir.

Özet

Bu makalede tanı ve tedavisi tarafımızdan yapılan, aynı aileye mensup 3 feokromositomalı olgu ile bunların 4kuşak boyunca 135 kişiyi içeren soy ağaçları sunulmuştur. Diğer endokrin organlara ait patolojilerin saptanmadığı hastalıkta mendelian dominant bir kalıtım kalıbı saptanırken genin penetransının yüksek olduğu belirlendi. Üç olgumuzdan ikisine sağa total, sola subtotal, birisine sola total, sağa subtotal adrenalektomi yapıldı. Bir yıla yakın postoperatif takiplerde tümör rekürrensi ve kronik adrenal yetmezliğe ait klinik belirtileri ve laboratuvar bulgulara rastlanmadı. İdrar katekolamin ve VMA düzeyleri normal sınırlarda seyretti.

SUMMARY

Familial Pheochromocytoma : A Report of 3 Cases in a Kindred.

In this report 3 cases, 2 sibs and a maternal cousin, with pure bilateral pheochromocytoma are reported. The kindred is rather large and the pedigree chart covers at least 135 individuals. Genetic data suggested operation of a highly penetrant mendelian dominant gene.

Clinical data revealed no other abnormality related to any other organ of the endocrine system. All of the tumors were bilateral, being confined to the adrenals. All 3 patients were treated by subtotal adrenalectomy (i.e., one side total, other side subtotal). All remained normotensive postoperatively, requiring no corticosteroid medication at all. They all had normal catecholamine and VMA values nearly one year after surgical intervention.

KAYNAKLAR

- 1 — Scott H W Jr, Oates J A, Nies A S et al : Pheochromocytoma : Present diagnosis and management. *Ann Surg.* 183:587, 1976.
- 2 — Van Heerden J A, Sheps S G, Hamberger B et al. Pheochromocytoma : Current status and changing trends. *Surgery* 91:367, 1982.
- 3 — Manger W M, Gilford R W Jr : **Pheochromocytoma.** Springer-Verlag, New York 1977, pp. 1-10.
- 4 — Sheps S G : Pheochromocytoma. In Spittel J A Jr (ed.) **Clinical medicine,** Harper and Row 1981, vol. 7, pp. 1-22.
- 5 — Juan D : Pheochromocytoma : Clinical manifestations and diagnostic tests. *Urology* 17: 1981.
- 6 — Tucker R M, Labarthe D R : Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973-1975. *Mayo Clin Proc* 52 : 549-55, 1977.
- 7 — Carman C T, Brashear R E : Pheochromocytoma as an inherited abnormality. *N Engl J Med* 263: 419, 1960.
- 8 — Sipple J H : The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med.* 31: 163, 1961.

- 9 — Schimke R N, Hartmann W H : Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma : a distinct genetic entity. *Ann Intern Med* 63: 1027, 1965.
- 10 — HUME D M : Pheochromocytoma in the adult and in the child. *Am J Surg*. 99: 458, 1960.
- 11 — Van Way C W, Scott H W Jr, Page D L et al. Pheochromocytoma. *Current problems in surgery*. Year Book Publishers Inc., Chicago 1974, June.
- 12 — Bergland M B, Harrison T S : Pituitary and adrenal. In *Principles of Surgery*. Schwartz S I, Shires G T, Spencer F C, Storer E H (eds) McGraw-Hill Co. New York. 1984. pp. 1520.
- 13 — Spring D B, Palubinskas A J : Familial pheochromocytoma : a rare case of hydronephrosis and hydroureter in two generations. *Brit J Radiol* 50: 596-99, 1977.
- 14 — Shocket E, Teloh H A : Aganglionic megacolon, Pheochromocytoma, Megaloureter and Neurofibroma: Cooccurrence of several neural abnormalities. *Am J Dis Child*. 94: 185, 1957.
- 15 — Williams E D, Pollack D J : Multiple mucosal neuromata with endocrine tumors : A syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J Pathol Bacteriol*. 91: 71, 1966.
- 16 — Sander S, Normann T, Mathisen W : Pheochromocytoma associated with von Hippel-Lindau's disease in a family. *Scand J Urol Nephrol*. 4: 259, 1970.
- 17 — Mulholland S G, Atuk N O, Walzak M P : Familial pheochromocytoma associated with cerebellar hemangioblastoma. A case history and review of the literature. *J A M A*. 207 : 1709, 1969.
- 18 — Carney J A, Vay L W, Gordon H et al. Familial pheochromocytoma and islet cell tumor of the pancreas. *Am J Med*. 68: 515-21, 1980.
- 19 — Irvin G L, Fishman L M, Sher J A : Familial pheochromocytoma *Surgery* 94: 938-40, 1983.
- 20 — Kaufman J J, Franklin S : Familial pheochromocytoma : A report of 2 cases in a kindred. *J Urol* 121: 801-4, 1979.
- 21 — Pearse A G E : Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc R Soc Lond. (Biol.)* 170: 71, 1968.
- 22 — Pearse A G E : The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem*. 17: 303, 1969.
- 23 — Underdahl L O, Woolner L B, Black B M : Multiple endocrine adenomas report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. *J Clin Endocrinol Metab*. 13: 20, 1953.
- 24 — Wermer P : Genetics aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med*. 16: 363, 1954.
- 25 — Graham J B : Collective review : Pheochromocytoma and hypertension: An analysis of cases. *Int Abstr Surg*. 92: 105, 1951.
- 26 — Williams E D : A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma *J Clin Pathol* 18: 288, 1965.
- 27 — Wilson R A, Ibanez M L : A comparative study of 14 cases of familial and nonfamilial pheochromocytomas. *Hum Path* 9: 181-88, 1978.

- 28 — Neville A M : The adrenal medulla. In: Symington, T.(ed.) **Functional pathology of the human adrenal gland.** The Williams and Wilkins Co. Baltimore 1969, pp. 219-324.
- 29 — Steiner A L, Goodman A D, Powers S R : Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease. Multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine* 5: 371, 1968.
- 30 — Chong G C, Beahrs O H, Sizemore G W et al. : Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 35: 695, 1975.
- 31 — Carney J A : Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia, type 2. *Am J Clin Pathol.* 279, 1976.
- 22 — Mitsuhashi S, Hikage T : Familial pheochromocytoma in a child with multiple recurrence including a lesion in the intrathoracic region. *Eur Urol* 12(5): 355, 1986.
- 33 — Funyu T, Shiraiwa Y, Nigawara K et al. Familial pheochromocytoma case report and review of the literature. *J Urol* 110:151, 1973.
- 34 — Sizemore G W, Heath H III, Carney J A : Multiple endocrine neoplasia type 2. *Clin Endocrinol Metab.* 9(2): 299, 1980.
- 35 — Calkins E, Howard J E : Biletarel familial pheochromocytoma with paroxysmal hypertension: succesful surgical removal of tumors in 2 cases, with discussion of certain diagnostic procedures and physiological considerations. *J Clin Endocrin.* 7:475, 1947.
- 36 — Stewart B H, Bravo E L, Haaga J et al. Localization of pheochromocytoma by computed tomography. *N Engl J Med.* 299: 460, 1978.
- 37 — Davidson J K, Morley P, Hurley G D et al. : Adrenal venography and ultrasound in the investigation of the adrenal gland: andanalysis of 58 cases. *Br J Radiol.* 48: 435, 1975.
- 38 — Kehlet H, Blichert-Toft M, Hancke S al : Comparative study of ultrasound ¹³¹I-19-iodocholesterol scintigraphy, and aortography in localizing adrenal lesions. *Br Med J* 2: 665, 1976.