

DERLEME

Feokromositoma ve Paraganglioma: Tanı, Tedavi ve İzlem

Canan ÖZYARDIMCI ERSOY¹, Alparslan ERSOY²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Bursa.

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Adrenal medulladaki katekolamin sekrete eden kromafin hücrelerden köken alan tümörlere feokromositoma, sempatik ve parasempatik ganglialardaki kromafin hücrelerden köken alanlara ise paraganglioma adı verilmektedir. Bu tümörler tüm hipertansif hastaların %0.2-0.6'sında görülen nadir neoplazilerdir. Tümörlerin %10'u malign, %25'i asemptomatik, %24'ü aileseldir. Bu yazıda feokromositoma ve paragangliomanın tanı, tedavi ve izleminde önemli noktalar güncel literatür bilgilerinin ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Feokromositoma. Paraganglioma. Tanı. Tedavi. İzlem.

Pheochromocytoma and Paraganglioma: Diagnosis, Treatment and Follow-up

ABSTRACT

Tumors originating from catecholamine secreting chromaffin cells located in the adrenal medulla are called pheochromocytomas and those located in sympathetic and parasympathetic ganglia are called paragangliomas. These neoplasias are seen in 0.2-0.6% of all hypertensive patients. Among them 10% are malignant, 25% are asymptomatic and 24% are familial. In this review, important points about the diagnosis, treatment and follow-up of pheochromocytoma and paraganglioma are discussed in the light of current literature.

Key Words: Pheochromocytoma. Paraganglioma. Diagnosis. Treatment. Follow-up.

Adrenal medulladaki katekolamin sekrete eden kromafin hücrelerden köken alan tümörlere feokromositoma, sempatik ve parasempatik ganglialardaki kromafin hücrelerden köken alan tümörlere ise paraganglioma adı verilmektedir. Sempatik ganglialardan köken alanlar toraks, abdomen ve pelviste lokalize olup katekolamin sekrete ederler. Parasempatik ganglialardan köken alanlar baş ve boyunda lokalize olup çoğu non-sekretuvarıdır. Kromafin hücrelerden köken alan tümörlerin %85 kadarını feokromositoma, %15 kadarını paraganglioma oluşturmaktadır¹⁻³.

Feokromositoma ve paragangliomalar hipertansif hastaların %0.2-0.6'sında görülen nadir neoplazilerdir. Kadın ve erkek cinsiyeti eşit sıklıkta etkiler. Feokromositomalar en sık 3.-5. dekada görülür. Çocukluk çağında görülen hipertansiyonun %1.7'sini oluşturur. Olguların %10 kadarı malign, %25 kadarı asemptomatik (insidentaloma), %24 kadarı aileseldir^{1,4}.

Gen mutasyonuna bağlı olan ailesel formlar mutasyonu taşıyan bireylerin %50'sinde genç yaşlarda ortaya çıkar ve sıklıkla multifokaldir. Günümüzde 20 kadar gen mutasyonu tanımlanmış olup bu mutasyonların hipoksinin indükleyebildiği faktör sinyal yollarını etkilediği gösterilmiştir. Ailesel formlar multipl endokrin neoplazi (MEN) 2A veya 2B'nin bir komponenti olarak görülebilir. Von Hippel-Lindau, von Recklinghausen nörofibromatozis, suksinat dehidrojenaz gen mutasyonları, Carney triadı, Beckwith-Wiedemann sendromu, prolylhidroksilaz domain 2 gen mutasyonu, KIF1B gen mutasyonu, ailesel paraganglioma tip 2 sendromu gibi diğer genetik sendromlar da feokromositoma ya da paragangliomaya eşlik edebilir^{3,5,6}. Ailesel formlardan suksinat dehidrojenaz B gen mutasyonu malignite ile en fazla ilişkili olduğu gösterilen gen mutasyonudur³. Son yıllarda feokromositoma ve paragangliomanın fumarat hidrataz (FH) mutasyonu sonucu herediter leiomyomatozis ve renal hücre kanserlerine de eşlik edebileceği gösterilmiştir⁷. Feokromositoma- paraganglioma ilişkili gen mutasyonları tablo I'de gösterilmiştir.

Geliş Tarihi: 17 Aralık 2015
Kabul Tarihi: 14 Ocak 2016

Dr. Alparslan ERSOY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 2951413
e-posta: alpersoy@uludag.edu.tr

Tablo I. Feokromositoma-paraganglioma ilişkili gen mutasyonları, kalıtım paternleri, primer lokasyonları, malignite sıklıkları ve salgılandıkları başlıca hormonlar³.

Gen	Lokus	Protein fonksiyonu	Kalıtım	Primer lokasyon	Malignite oranı	Biyokimya
NF1	17q11.2	GTPase	OD	Adrenal	12%	MN, NMN
RET	10q11.2	Transmembran tirozin kinaz	OD	Adrenal (Bilateral)	<5%	E, MN
VHL	3p25-28	Ubiquitin ligaz 3E aktivitesi	OD	Adrenal	5%	NMN, NE
SDHA	5q15	Kompleks II katalitik subunitesi	OD	Herhangi bir lokasyon	?	?
SDHB	1p36.1	Kompleks II katalitik subunitesi	OD	Ekstra adrenal	31-71%	DA ya da MT, MN, NMN
SDHC	1q23.3	Kompleks II bağlayıcı subunitesi	OD	HNPGL	↓	NMN, MN, DA ya da MT, nonsekretuar
SDHD	11q23.1	Kompleks II bağlayıcı subunitesi	OD; Paternal Kalıtım	HNPGL (Multifokal)	<5%	NMN, MN, DA ya da MT, nonsekretuar
SDHAF2 (SHDS)	11q12.2	Kompleks II için kofaktör	OD; Paternal Kalıtım	HNPGL (Multifokal)	↓	?
TMEM127	2q11.2	Transmembran protein	OD	Herhangi bir lokasyon	↓	?
MAX	14q23	BHLHLZ transkripsiyon faktörü	OD	Adrenal (Bilateral)	?	?

NF1: neurofibromatozis tip 1, VHL: von Hippel-Lindau, SDHAF2: succinate dehydrogenase complex assemble factor 2, TMEM127: transmembran protein 127, MAX: myc-associated factor X, OD: otozomal dominant, MN: metanefrin, NMN: normetanefrin, E: epinefrin, DA: dopamin.

Feokromositomaların %95'i abdomende (%85-90 intraadrenal) yerleşim gösterir. Salgıladığı başlıca hormonlar; norepinefrin, epinefrin, dopamin ve metabolitleridir. Nadiren adrenomedullin, vasopressin, somatostatin, substance P, adrenokortikotropin, beta-endorfin, vazoaaktif intestinal polipeptid, interlökin 6, parathormon related peptid, nöropeptid Y, kalsitonin, eritropoetin gibi farklı hormonlar salgılayabildikleri de gösterilmiştir⁸.

Klinik Bulgular

Feokromositoma ve paraganglioma benzer klinik tablolara neden olmaktadır. Başlıca semptomlar baş ağrısı, terleme ve taşikardiden oluşan triaddır. Bu triada genellikle hipertansiyon eşlik eder ancak olguların %5-15'i normotansif olabilmektedir. Diğer semptomlar dispne, halsizlik, solukluk, ortostatik hipotansiyon, bulanık görme, papil ödem, poliüri, polidipsi, konstipasyon, kilo kaybı ve hiperglisemidir. Karbonhidrat metabolizması bozuklukları artmış katekolamin yapımı ile ilişkilidir. İnsülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus görülebilir. Katekolamin sekrete eden kitle çıkarıldığında bozukluklar genellikle düzelir⁸⁻¹⁰.

Hipertansiyonun genç yaşta başladığı (<20 y) olgularda, yüksek diyastolik basınç (>130 mmHg) saptananlarda, ortostatik hipotansiyona eğilimi (70/50 mmHg) olanlarda, retinopatinin eşlik ettiği tedaviye dirençli hipertansiyon saptananlarda, antihipertansif ajanlarla (ganglion blokeri gibi) presipite olan kan basıncı yanıtı olanlarda, anestezi, cerrahi, gebelik ve doğum sırasında ağır hipertansif ataklar geçirenlerde, hiperadrenajik semptom atakları olanlarda, hipermetabolizm

(kilo kaybı), hiperglisemi saptananlarda, feokromositoma ve eşlik eden patolojilere ait aile öyküsü olanlarda, idiyopatik dilate kardiyomyopati görülenlerde, monoaminoksidaz (MAO) inhibitörü veya tiramin içeren gıdalar alındığında hipertansif atak tanımlayanlarda ya da adrenal insidentaloma saptananlarda feokromositoma veya paragangliomadan şüphelenilmeli ve araştırılmalıdır^{8,10}. 6 aylık dönemde polikliniğe başvuran 128'i (%70.3) kadın, 54'ü (%29.7) erkek, yaş ortalaması 54 yıl olan 182 adrenal insidentalomalı olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği kesitsel çalışmamızda; adrenal insidentalomaların 46'sının (%25.3) fonksiyonel, 136'sının (%74.7) nonfonksiyonel olduğu, tüm vakaların %9'unun feokromositoma olduğu saptanmıştır¹¹.

Gebelikte feokromositoma hipertansiyonun nadir ancak hayatı tehdit edici bir nedendir. Bu olgularda maternal ölüm %40, fetal ölüm %40-56 arasında görülmektedir. Hipertansiyon ve proteüri ortaya çıkarırsa preeklampsi ile karıştırılabilir¹².

Tanı

Tanısal yaklaşımda idrarda ve plazmada katekolamin veya metabolitlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Plazmada katekolamin metabolitlerinin değerlendirilmesi önceden feokromositoma ya da paraganglioma tanısı ile opere edilmiş veya ailesel feokromositoma öyküsü olanlarda daha fazla önerilmektedir. Diğer olgularda ise 24 saatlik idrarda ölçümü tercih edilir. İdrarın uygun şartlarda toplandığının göstergesi olarak kreatinin de değerlendirilmelidir. İdrar asidifiye edilmesi, serin ve karanlıkta saklanmalı, ölçümleri etkileyecek ilaç veya radyokontrast madde kullanımından kaçınılmalıdır. Katekolamin düzeyini etkileyen ilaçlar tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Katekolamin düzeyini ve ölçümünü etkileyen ilaçlar⁸.

Trisiklik antidepresanlar
Levodopa
Adrenajik reseptör agonisti içeren ilaçlar (örn. dekonjestan)
Amfetaminler
Buspiron ve psikoaktif ilaçlar
Proklorperazin
Rezerpin
Etanol
Asetaminofen

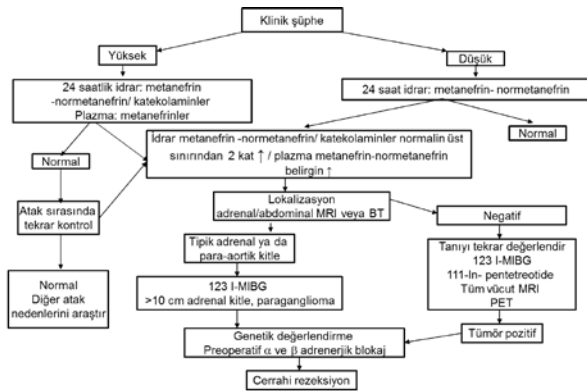
Tanı için önerilen diğer testler idrar dopamin, plazma metoksitiramin, kromogranin A, nöropeptid Y ve vanilmandelik asit ölçümüdür. İdrarda dopamin ve plazma metoksitiramin ölçümleri dopamin salgılayan feokromositomaların tanısı için önemlidir. Kromogranin A feokromositomalı olguların % 80'inde, nöropeptid Y ise %87'sinde yüksek çıkabilen tanıyı destekleyen parametrelerdir⁸⁻¹⁰.

Feokromositoma ve Paraganglioma

Feokromositomanın tanısı biyokimyasal testlerle konulsa da lokalizasyon tedavi için çok önemlidir. Kullanılan lokalizasyon yöntemleri; bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRI), ¹²³I ya da ¹³¹I metaiodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi, ¹⁸F-FDG pozitron emisyon tomografisi (PET) ve ¹¹¹In-Pentetreotide sintigrafisidir⁸. BT ya da MRI sporadik olgularda ilk seçenektir. Birbirlerine tanı açısından belirgin üstünlükleri bulunmamaktadır. Düşük ozmol noniyonik kontrast maddelerle BT görüntülemesi yapmanın diyastolik kan basıncını hafif artırsa da hipertansif atağı tetiklemediği gösterilmiştir. BT'de görüntülenen kitlenin Haunsfield ünitesinin sıfırdan küçük değerde olması ve tutulan kontrast maddenin yavaş kaybolması adenomdan ayrımı sağlar. MRI görüntülemeye kontrast madde kullanımı ya da radyasyona maruziyet söz konusu olmamaktadır. T2 ağırlıklı imajlarda kitlenin karaciğere göre hiperintens görünmesi feokromositomayı izointens görünen diğer adrenal tümörlerden ayırır. MIBG, PET ve pentetreotide sintigrafisi daha çok BT ya da MRI ile lokalizasyon yapılamamış, adrenal bez dışı yerleşim gösteren ya da metastaz düşünülen olgularda kullanımı önerilen görüntüleme yöntemleridir^{8,13}.

Gebelikte tanı için 24 saatlik idrarda katekolaminler ve metabolitleri ile plazmada katekolamin metabolitlerine bakılır. MRI hamile kadınlarda tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Ayırıcı tanıda endokrin hastalıklar (tirotoksikoz, menopozal sendrom, medüller tiroid kansinomu, insülinoma), kardiyovasküler hastalıklar (labil esansiyel hipertansiyon, pulmoner ödem, ortostatik hipotansiyon, paroksizmal kardiyak aritmi, angina), psikolojik durumlar (anksiyete ve panik atak, somatizasyon bozuklukları, hiperventilasyon), nörolojik tablolar (postural ortostatik taşikardi sendromu, otonom nöropati, migren) ve farmakolojik nedenler (MAO inhibitörleri, sempatomimetikler, kokain, klorpropamid ve alkolün birlikte kullanımı) gözden geçirilmelidir^{4,8}. Katekolamin sekrete eden tümörlerin değerlendirilmesi ve yaklaşım şekil 1'de gösterilmiştir¹⁴.



Şekil 1:

Katekolamin sekrete eden tümörlere tanısalla yaklaşım¹⁴.

Tedavi

Feokromositoma ve paragangliomada asıl tedavi cerrahidir. Cerrahi öncesi medikal tedavi ile cerrahiye hazırlık cerrahi sırasında oluşabilecek hipertansif atak riskini en aza indirmesi bakımından çok önemlidir. Cerrahi öncesi tüm hastalar hemodinamik yönden stabilize edilmelidir. Kan basıncı $\leq 130/85$ mmHg düzeyine getirilmelidir. Hedef nabız dakika sayısı 60-80 atım/dk'dır. Ağır egzersiz, ağır kaldırma, emosyonel streslerden ve tiramin içeren içecek ve gıdalardan (kırmızı şarap, fermente süt ve et ürünleri, fermente balık, karaciğer, soya fasulyesi gibi) kaçınılmalıdır. Operasyondan en az 1 gün önce hasta hospitalize edilerek intravenöz izotonik sodyum klorür (NaCl) ile yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Volüm genişlemesi yönünden cerrahiden önce gerekli görülürse kan transfüzyonu yapılabilmektedir^{4,8}.

Preoperatif medikal tedavide alfa ve beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri ve metirozin kullanılabilir. Metirozin katekolamin biyosentezinde ilk basamakta yer alan tirozin hidroksilaz enzimini bloke eden bir ilaçtır. Malign feokromositomalar için uygun seçenektir. Önerilen doz 250 mg/6 saatte bir (maksimum doz 4 gr/gün) olup başlıca yan etkileri sedasyon, psikiyatrik bozukluklar, ekstrapiramidal semptomlar, kristalüri ve ürolitiazisdir.

Cerrahiye hazırlıkta ilk olarak alfa blokörler ile tedaviye başlanıp yaklaşık 1 hafta sonra tedaviye beta blokör eklenmesi önerilen ve en çok kabul gören yaklaşımdır. Etkin kan basıncı kontrolü bu kombinasyon ile sağlanamazsa kalsiyum kanal blokörleri tedaviye eklenmelidir⁴. Bazı yayınlarda tedaviye kalsiyum kanal blokörü ile başlanabileceği bildirilmektedir⁸. Retrospektif bir çalışmada 155 feokromositomalı hastada (87 kadın, 68 erkek) preoperatif alfa blokör (fenoksibenzamin) ve kalsiyum kanal blokörü (nikardipin) kullanımının hemodinamik stabilizeye etkisi değerlendirilmiştir¹⁵. Preoperatif alfa blokör kullanan grupta operasyon sırasında en yüksek ortalama sistolik kan basıncı daha düşük, sistolik kan basıncının >200 mmHg olma sıklığı ve süresi daha az, buna karşın ciddi hipotansif (ortalama arter basıncı <60 mmHg) epizodlar daha şiddetli ve uzun bulunmuştur ve her iki ilacın birbirine karşı avantaj ve dezavantajları olduğu bildirilmiştir¹⁵. Tablo III'te preoperatif medikal tedavide kullanılan ilaç seçenekleri, önerilen dozlar ve başlıca yan etkiler verilmiştir.

Gebelere preoperatif hazırlık ve hipertansif kriz tedavisi gebe olmayanlardakine benzerdir. Medikal yaklaşımda fenoksibenzamin ve metoprolol tercih edilen seçeneklerdir. Gebelere sodyum (Na) nitroprusid verilmemelidir. Gebelikte, 24 haftadan sonra çok sıkı takip gerekir. Genel yaklaşım 1. ve 2. trimesterde saptanmışsa feokromositomanın cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Eğer medikal tedavi tercih edilmişse ve

hasta 3. trimesterde ise sezeryan ve kitlenin çıkarıldığı tek operasyon uygun bir yaklaşımdır. Spontan vaginal doğum kesinlikle önerilmemektedir⁴.

Tablo III. Preoperatif medikal tedavide kullanılan ilaç seçenekleri

Medikal tedavi	Doz	Başlıca yan etki
Alfa blokörler		
Fenoksibenzamin Doksazosin Prazosin	10 - 60 mg/ gün 2 - 16 mg/ gün 0.5 - 10 mg/ gün	Ortostatik hipotansiyon, ağız kuruluğu, baş ağrısı, diplopi, nazal konjesyon, ejakülasyon inhibisyonu
Kalsiyum kanal blokörleri		
Nikardipin Nifedipin Amlodipin	20 - 40 mg/ 8 saatte bir 30 - 60 mg/ günde 1-2 kez 10 - 20 mg/ gün	Baş ağrısı, baş dönmesi, yüzde kızarıklık, anjina, taşikardi, periferik ödem, konstipasyon, bulantı, hepatotoksite, cilt lezyonları, dişeti hiperplazisi
Beta blokörler		
Metoprolol Propranolol	100 - 400 mg/ gün 10-40 mg/ gün	Yorgunluk, baş ağrısı, sersemlik, ekstremitelerde soğukluk, bradikardi, çarpıntı, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, kabızlık, bronkospazm, transaminazlarda yükselme

Operasyon öncesi entübasyonda veya intraoperatif tümörün manipülasyonu ile hipertansif kriz gelişebilir. Fentolamin, Na nitroprussid ve nikardipin kullanılabilir. Operasyon günü sabahı erkenden hasta son α ve β blokör ilaç dozlarını oral olarak az miktarda suyla alabilir. Kitle çıkarıldıktan sonra yeterli volüm replasmanı yapılmamışsa hipotansiyon ve hipoglisemi görülebilir. Hipoglisemi önlemek için kitlenin cerrahi eksizyonundan hemen sonra 100 cc/st %5 dekstroz başlanmalıdır. Operasyon sırasında hipertansif atak ve aritmi görülürse uygulanacak tedavi seçenekleri ve önerilen dozlar tablo IV'te verilmiştir. Katekolamin salınımını uyardıklarından fentanyl, ketamin ve morfinden kaçınılmalıdır. Taşikardi riski nedeniyle parasempatik sistem blokajı yapan atropin kullanılmamalıdır. Anestezi induksiyonu IV enjeksiyon olarak sentetik opioidlerle kombine olarak propofol, etomidate ve barbitüratlarla yapılabilir. Çoğu anestezi gazları kullanılmakla beraber halotan ve desfluran kullanılmamalıdır⁴.

Tablo IV. Operasyon sırasında hipertansif atak ve aritmi gelişirse uygulanacak tedavi seçenekleri

Hipertansif atak anında
Nikardipin 5-15 mg/saat IV Fentolamin 0.5-1 mg/dk IV Nitroprussid 0.25-0.5 mcg/kg/dk IV Nitrogliserin 5 mcg/dk IV Magnezyum sülfat 4 gr bolus 15 dakikada
Aritmi sırasında
Lidokain 50-100 mg 15 dakikada takiben 50 mcg/kg/dk Atenolol 1 mg bolus, esmolol 50-200 mcg/kg/dk IV

Cerrahi

Cerrahide laparoskopik yöntem, adrenal korteks koruyucu cerrahi (%24 rekürrens oranı bildirilmiş) ve açık laparotomi yapılabilir. Açık laparotomi diseksiyonu zor olan, invazyon ve adezyon düşünülen olgularda uygulanmalıdır. Cerrahide mortalite oranı %2.4'dür.

Tedavi Sonrası İzlem

Postoperatif izlemde 2. haftada idrar veya plazma katekolaminler ve metabolitlerinin ölçümü yapılmalıdır. Takiben ilk yıl 3 ayda bir, sonraki 5 yıl 6 ya da 12 ayda bir, sonra ise ihtiyaca göre ölçümler tekrarlanır. Postoperatif ilk yıl haftalık sonra ayda bir düzenli kan basıncı takibi yapılmalıdır. Tüm olgularda en az yılda 1 kez detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Görüntüleme postoperatif dönemde birkaç ay sonra ve sonrasında ihtiyaca göre gereken sıklıkta yapılmalıdır.

Olguların %25'inde nüks ya da persistan hipertansiyon görülebilir. Beş yıllık sağkalım benign feokromositomada %96, metastatik malign feokromositoma ya da paragangliomada %50'dir. Malign olgularda metastazlar tanıdan 1-2 dekad sonra bile görülebilir, hastalar bu yönden de izlemde tutulmalıdır. Feokromositoma ve paragangliomada malignitenin tek kesin kanıtının metastatik hastalık olduğu unutulmamalıdır.

Metastatik ve nüks olgularda cerrahi hem tümör yükünü azaltmak hem de klinik tabloyu kontrol etmek için altın standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Anrezektabl tümörlerde ¹³¹I-MIBG ya da radyoaktif işaretli somatostatin analogları veya konvansiyonel kemoterapi seçenekleri kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar hastalığın patojenezine ve hedefe yönelik tedavi konusunda gelişmelerin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır¹⁶.

Sonuç

Kromafin hücrelerden köken alan ve katekolamin salgılayan tümörler nadir görülseler de tedaviye dirençli, ataklar şeklinde hipertansif krizlerle seyreden, erken yaşlarda ortaya çıkan, çeşitli tetikleyici faktörler ile hipertansif atak tarif eden tüm olgularda akla getirilmelidirler. Klinik belirgin olmasa bile aksi ispat edilene dek adrenal kitlelerin feokromasitoma olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle tüm adrenal kitleler feokromasitoma yönünden araştırılmalıdır. Cerrahi öncesi yeterli medikal hazırlık yapılmadan hasta operasyona alınmamalıdır. Feokromositomanın kür sağlanan olgularda bile %10 nüks olasılığı bulunabileceği, ailesel formda MEN sendromlarının bir bileşeni olabileceği, tedavi edilmemiş olgularda sempatik hiperakti-

Feokromositoma ve Paraganglioma

vasyona ve hipertansiyona bağlı morbidite ve mortalite artışına yol açabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-42.
2. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:92-102.
3. Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genet* 2012;205:1-11.
4. Feokromositoma. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneęi, 7. Baskı, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2014; 41-58.
5. Else T. 15 years of paraganglioma: Pheochromocytoma, paraganglioma and genetic syndromes: a historical perspective. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:T147-59.
6. Pacak K, Wimalawansa SJ. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract* 2015;21:406-12.
7. Clark GR, Sciacovelli M, Gaude E, et al. Germline FH mutations presenting with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E2046-50.
8. Paul A, Fitzgerald MD. Adrenal medulla and paraganglia. In: Gardner DG, Shoback D(eds) Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th edition. USA: McGraw Hill companies; 2011. 358-93.
9. Teixeira J, Almeida M, Afonso M, Pinto A. Much more than anxiety. *BMJ Case Rep* 2015. pii: bcr2015211393.
10. Serin SO, Güçlü M, Ersoy C, Ayar K, Bal Ö, İmamoğlu Ş. 10 Yıllık feokromasitoma Deneyimi ve Literatüre Bakış. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;35:11-6.
11. Peynirci H, İrteş N, Ermurat S, Sığırlı D, Ersoy C, İmamoğlu Ş. Altı aylık dönemde endokrinoloji polikliniğine başvuran adrenal insidentaloma hastalarının retrospektif değerlendirilmesi: Tek merkez sonuçları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;38:91-5.
12. Hudsmith JG, Thomas CE, Browne DA. Undiagnosed phaeochromocytoma mimicking severe preeclampsia in a pregnant woman at term. *Int J Obstet Anesth* 2006;15:240-5.
13. Ilias I, Sahdev A, Reznik RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:587-99.
14. Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab* 1993;4:122-7.
15. Brunaud L, Boutami M, Nguyen-Thi PL, et al. Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. *Surgery* 2014;156:1410-7.
16. Angelousi A, Kassi E, Zografos G, Kaltsas G. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Clin Invest* 2015;45:986-97.

