

## AKROMEGALİDE ADRENAL ADENOM VE İDRAR KATEKOLAMİNLERİNDE YALANCI ARTIŞ: OLGU SUNUMU

### ADRENAL ADENOMA AND FALSE POSITIVE HIGH URINE CATECHOLAMINES IN ACROMEGALY: CASE REPORT

Fatih TUFAN, Berna TEMEL, Harika BOZTEPE, Refik TANAKOL, Faruk ALAGÖL\*

#### ÖZET

Akromegali, iskemik kalp hastalığı için bilinen bir risk faktörüdür. Adrenal adenom ile birlikte idrar katekolaminlerinde artış olması durumunda feokromositoma ihtimali oldukça yüksektir. Bununla birlikte, iskemik kalp hastalığına bağlı olarak da idrar katekolaminlerinde artış ortaya çıkabilir. Yazımızda, akromegalinin klasik özelliklerini bandıran ve iskemik kalp hastalığı olan bir olgu sunmaktayız. Olgumuzda posteroanterior akciğer grafisinde saptanan parakardiyak opasitenin incelenmesi için çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) bir adrenal adenom tespit edilmiş ve idrar katekolamin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Koroner arter by-pass greft operasyonu sonrasında idrar katekolamin seviyeleri normale dönmüştür. İdrar katekolaminleri yüksek bulunduğu durumda, klinik olarak feokromositoma ihtimali düşük ise, iskemik kalp hastalığı gibi sempatik aktivasyonun bulunduğu durumlar akla getirilmeli ve feokromositoma tanısı konulmadan önce bu durumlar dışlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Akromegali; Feokromositoma; İskemik kalp hastalığı; İdrar katekolaminleri; Adrenal adenom.

#### ABSTRACT

Acromegaly is a known risk factor for ischemic heart disease. An adrenal adenoma along with increased urine catecholamine levels is highly indicative of pheochromocytoma. However, ischemic heart disease can cause increment in the urine catecholamines. Herein, we present a case having classic features of acromegaly and ischemic heart disease. On his thorax computed tomography scan performed for paracardiac opacity on X-ray, there was an adrenal adenoma and his urine catecholamine levels were high. After he underwent coronary by-pass grafting operation, his urine catecholamine levels returned to normal. If clinical probability of pheochromocytoma is low in the setting of increased urine catecholamines, other sympathetic activation causes like ischemic heart disease, should be considered and excluded before pheochromocytoma is diagnosed.

**Key words:** Acromegaly; Pheochromocytoma; Ischemic heart disease; Urine catecholamines; Adrenal adenoma.

#### GİRİŞ

Akromegali, puberte sonrasında büyüme hormonu artışı nedeni ile ortaya çıkan ve ellerde, ayaklarda ve dilde büyüme, frontal bölgede belirginleşme, seste kabalaşma, ciltte yağlanma ve kalınlık artışı ve iç organlarda büyüme ile karakterize bir hastalıktır (12). Akromegalinin en sık nedeni büyüme hormonu sentezleyen hipofiz adenomlarıdır. Akromegali kardiyovasküler mortalite açısından bilinen bir risk faktörüdür (12).

Feokromositoma, adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden kaynaklanan bir tümördür ve yaklaşık %15' i herediterdir (2). Herediter olmadığında, sıklıkla tek taraflıdır (2). Multipl endokrin neoplazi sendromlarının (MEN 2A ve 2B) bir komponenti de olabilir. Feokromositoma sıklık-

la hipertansiyon (genellikle epizodik), baş ağrısı, çarpıntı ve terleme ile ortaya çıkar ancak olguların hepsinde bu semptomların tümü bir arada bulunmayabilir (6). İdrar katekolaminleri, feokromositoma tanısında rutin olarak kullanılmaktadır, ancak başka durumlarda da yüksek bulunabilir (5). Olguların yaklaşık %10' unda tümör başka nedenlerle çekilen batin görüntülemeleri sırasında insidental olarak saptanmaktadır (7). Feokromositoma ve hipofiz adenomlarından kaynaklanan akromegali nadiren bir arada görülebilse de (1, 11) bu hastalıkların birlikteliği feokromositomaların büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salgılaması nedeniyle de olabilir (10). İskemik kalp hastalığı bulunan, akromegalisi olan, insidental olarak adrenal bir adenom tespit edilmiş ve idrar katekola-

Dergiye geldiği tarih/ Date received: 08.01.2007 - Dergiye kabul edildiği tarih: 14.09.2007

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul  
(İletişim kurulacak yazar: drfatih@istanbul.edu.tr)

minleri yüksek bulunmuş bir olgu sunmaktayız. Böyle bir durumun tanısı ve takibindeki sorunlar tartışılmıştır.

## OLGU

Altmış altı yaşındaki erkek olgu göğüs ağrısı ile doktora başvurduğunda elektrokardiyografisinde (EKG) geçirilmiş inferolateral miyokard infarktüsü bulguları tespit edilmiştir. Troponin ve EKG takibinde yeni bir iskemi bulgusu saptanmamıştır. Başvurusu sırasında akromegaloid görünümü fark edilmiştir. Çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme 14x10 mm çaplarında, sella tabanını destrükte ederek sol sfenoid sinüse ve önde kavernöz sinüse uzanan bir adenom tespit edilmiştir. Yapılan koroner anjiyografide üç damar hastalığı tespit edilerek elektif koroner arter by-pass operasyonu yapılmasına karar verilen olgu, operasyon öncesinde pitüiter patolojisinin aydınlatılması için kliniğimize sevk edilmiştir.

Olgumuz sıklıkla sırtında ve sol göğsünde yanma tarzında ağrı, başında ve sol elinde uyuşma, epigastrik bölgede rahatsızlık hissi, kabızlık ve zaman zaman eforla gelen göğüs ağrısından yakınmaktaydı. Bu semptomlara EKG değişikliği veya kardiyak enzimlerde artış eşlik etmiyordu. Son zamanlarda fiziksel görünümünde bir değişiklikten yakınmıyordu. Özgeçmişinde yirmi yıl önce geçirdiği indirekt inguinal herni operasyonu dışında özellik yoktu. Kırk yıl boyunca günde 2 paket sigara içme öyküsü vardı ve son 4 yıldır sigarayı bırakmıştı. Alkol kullanmamaktaydı. Soygeçmişinde multipl endokrin neoplazi, akromegali, feokromositoma, hipertansiyon ve diabetes mellitus dahil önemli bir hastalık hikayesi yoktu. Fizik muayenesinde boyu 170 cm, ağırlığı 85 kg idi. Ellerinde, ayaklarında, burnunda, çenesinde ve dilinde büyüklük, frontal bölgede belirginleşme, kaba seslilik, yağlı ve kalın bir cilt tespit edildi. Göğüs muayenesinde normal solunum ve kalp sesleri duyuldu. Kan basıncı 140/80 mm Hg, nabız dakika sayısı 46 ve ritmikti (bradikardisi almakta olduğu 100 mg/gün dozundaki metoprolol tedavisine bağlandı). Bradikardisi nedeniyle metoprolol dozu azaltıldı. Batın muayenesinde hassasiyet, kütle veya organomegali yoktu. Üriner, genital ve lokomotor sistem muayeneleri normaldi. Nörolojik muayenesinde bitemporal hemianopsi dışında patoloji yoktu. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ akciğerde parakardiyak nonhomojen dansite artışı mevcuttu. Spiral toraks BT' de akciğerler normal olarak değerlendirildi, bununla birlikte sol surrenal glandda 18x20 mm çaplarında insidental bir adenom tespit edildi. Serebral manyetik rezonans görüntülemesinde sella bölgesinde optik kiazmaya bası yapan 15x10 mm çaplarında makroadenom görüldü.

Biyokimya tetkiklerinde hafif normokrom normositer anemi (hemoglobin 12 g/dl) bulundu. Serum elektrolitleri, kalsiyum ve fosforu normaldi. Açlık kan şekeri 88 mg/dl idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. İki ayrı zamanda bakılan IGF-1 düzeyleri sırasıyla 529,3 ve >600 ng/mL olarak bulundu ve yaşına göre yüksekti (yaşına göre normal aralık: 69-200 ng/ml). Prolaktin seviyesi 139,1 ng/ml idi (normal: 4,1-18,4 ng/ml). Diğer ön hipofiz hormonlarının düzeyleri normaldi. Bazal kortizol düzeyi 17,8 µg/dl, adrenokortikotropik hormon düzeyi 13,6 pg/ml (0-150 pg/ml) idi. Gece 1 mg deksametazon supresyon testi sonucunda kortizol 1,5 µg/dl bulundu. Metoprolol tedavisi kesildikten sonra bakılan renin düzeyi 0,8 ng/ml (1,5-5,5 ng/ml), aldosteron düzeyi 91,2 pg/ml (35-410 pg/ml) idi. Açlık serum büyüme hormonu düzeyi 9,4 ng/ml olarak yüksekti. Oral glukoz tolerans testine (100 g glukoz ile) yanıt olarak ölçülen glukoz ve büyüme hormonu (BH) seviyeleri bozulmuş glukoz toleransı ve baskılanamayan BH düzeylerini göstermektedir (Tablo 1).

Metoprolol dozu azaltıldıktan sonra bakılan idrar metanefrin ve normetanefrin seviyeleri sırasıyla 446.6 µg/gün (normal: <345 µg/gün) ve 725.5 µg/gün (normal: <440 µg/gün) bulundu. Bu bulgular akromegali ve olası feokromositoma ile uyumluydu. Feokromositoma şüphesi olduğu için metoprolol dozu azaltılarak kesildi ve alfa blokaj için fenoksibenzamin verildi. Bu tedavi altında yanma tarzındaki ağrı ve anjina pectoris atakları seyrekleşti. Somatostatin tedavisi de başlandı. Adenomun ileri incelemesi için çekilen MRG' de sol adrenal bölgedeki kütleli feokromositoma için tipik olmadığı ve atipik bir adenom ile uyumlu olduğu görüldü. İdrar katekolamin seviyelerindeki yüksekliğin iskemik kalp hastalığına bağlı olabileceği düşünüldü. Öncelikle koroner revaskülarizasyon işleminin yapılıp sonrasında idrar katekolamin seviyelerinin yeniden değerlendirilmesi kararlaştırıldı. Koroner arter by-pass operasyonu yapılan olgumuzun yeniden bakılan idrar katekolamin seviyelerinin normale döndüğü görüldü (24 saatlik idrarda metanefrin 70 µg, normetanefrin 128 µg).

## TARTIŞMA

Akromegali, sıklıkla akrall aşırı büyüme, yüzde büyüme ve yumuşak doku şişliği ile kendisini göstermektedir (12). Olgumuz son zamanlarda görünümünde bir değişmeden bahsetmese de, eski fotoğrafları yatışı sırasındaki görünüşünden oldukça farklıydı ve mevcut görünümü akromegali ile uyumluydu. Akromegali, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı için bir risk faktörüdür (12). Bizim olgumuzda, akromegali koroner arter by-pass operasyonu gerektiren iskemik kalp hastalığına katkıda bulunmuş olabilir.

**Tablo 1: Oral glukoz tolerans testine glukoz ve büyüme hormonu yanıtları**

Zaman (dakika)	0	30	60	90	120	150	180
Glukoz (mg/dl)	98	134	228	248	197	156	113
Büyüme hormonu (ng/ml)	9,4	11,8	7,2	7,1	8,4	7,8	10,8

Feokromositomalar sıklıkla çarpıntı ve baş ağrısının eşlik ettiği hipertansif krizler ile ortaya çıkarsa da (6), bazen bunlar olmaksızın insidental olarak saptanan abdominal bir kütlenin ileri incelemesi ile saptanabilmektedir (7). Feokromositoma, kronik hipertansiyon ve/veya epizodik hipertansif krizler, kronik hipertansiyon, normotansiyon ve nadiren hipotansif ataklar ile ortaya çıkabilir (9) ancak büyük (>50 g) ve kistik tümörlerde salgılanan katekolaminler tümör içinde metabolize edildiğinden sıklıkla asemptomatiklerdir (4). Burada bahsedilen olgunun ataklar halinde gelen hipertansiyon, çarpıntı ve baş ağrısı hikayesi yoktu. Sol adrenal adenom toraks BT' de insidental olarak saptanmıştı. Bu bölgeye yönelik yapılan MRG' de kütlenin feokromositoma için tipik olmadığı görüldü. Adrenal insidental kütle ile birlikte idrar metanefrin ve normetanefrin seviyelerinin yüksek bulunmasının birlikteliği feokromositomayı düşündürmektedir. Birlikte akromegalik özelliklerin de bulunması bu iki hastalığın nadir birlikteliği nedeniyle olabilir (1, 11). Ayrıca feokromositomalar tarafından salgılandığı gösterilmiş GHRH sekresyonu nedeniyle de bu tablo oluşabilir, ancak bu durumda olgumuzda olduğu gibi hipofiz adenomu bulunmaz (10).

Olgumuzda IGF-1 ve oral glukoz testine BH yanıtı testleri ve prolaktin seviyesi birlikte değerlendirildiğinde büyüme hormonu ve prolaktin ko-sekresyonu yapan bir hipofiz adenomu olduğu düşünüldü.

İdrar katekolamin metabolitlerinin tayini feokromositoma teşhisinde rutin olarak kullanılır, ancak iskemik kalp hastalığı gibi sempatik aktivitenin arttığı bazı durumlarda da idrar katekolamin metabolitlerinin seviyeleri yüksek bulunabilir (3, 8). Feokromositoma için tipik klinik tablo ve radyolojik görünümün olmaması nedeniyle olgumuzda da hafifçe yüksek bulunan idrar metanefrin ve normetanefrin seviyeleri ön planda iskemik kalp hastalığı nedeniyle oluşan sempatik aktivite artışına bağlanmıştır. Koroner revaskularizasyon işlemi sonrasında idrar metanefrin ve normetanefrin seviyelerinin normale dönmesi de bu düşüncemizi desteklemektedir.

Tanı aşamasında anamnez ve fizik muayene temel taşlarımız olmalıdır. Bir hastalık için olasılık klinik olarak düşük ise bir laboratuvar anormalliğine neden olabilecek diğer sık nedenler öncelikle akla getirilmelidir. Olgumuzda olduğu gibi, atipik bir adrenal adenomla birlikte hafifçe artmış idrar katekolamin seviyeleri dikkatli olarak değerlendirilmezse, feokromositoma için karakteristik klinik bulguların yokluğunda yanlışlıkla bu tanı düşünülebilir. Bu gibi hataları önlemek için dikkatli bir anamnez alınması ve fizik muayene yapılması ve elde edilen bulguların biyokimyasal testlerle desteklenmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Baughan J, de Gara C, Morrish D. A rare association between acromegaly and pheochromocytoma. *Am J Surg* 2001; 182: 185- 187.
2. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1196- 1204.
3. Carlsson L, Abrahamsson T, Almgren O. Release of noradrenaline in myocardial ischemia--importance of local inactivation by neuronal and extraneuronal mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 545-553.
4. Crout JR, Sjoerdsma A Turnover and metabolism of catecholamine in patients with pheochromocytoma. *J Clin Invest* 1964; 43: 94- 102
5. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, Pacak K Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2656-2666.
6. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, Morgan WM 3rd, Neblett WW 3rd, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL, Abumrad NN, Scott HW Jr. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999; 229: 755- 764.
7. Kudva YC, Young Jr WF, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *Endocrinologist* 1999; 9: 77- 80
8. Lee DD, Kimura S, DeQuattro V. Noradrenergic activity and silent ischaemia in hypertensive patients with stable angina: effect of metoprolol. *Lancet* 1989; 1: 403- 406.
9. Page LB, Raker JW, Berberich FR. Pheochromocytoma with predominant epinephrine secretion. *Am J Med* 1969; 47: 648- 652.
10. Sasaki A, Yumita S, Kimura S, Miura Y, Yoshinaga K. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone, growth hormone-releasing hormone, somatostatin, and peptide histidine methionine are present in adrenal pheochromocytomas, but not in extra-adrenal pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 996- 999.
11. Sleilati GG, Kovacs KT, Honasoge M. Acromegaly and pheochromocytoma: report of a rare coexistence. *Endocr Pract* 2002; 8: 54-60.
12. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular complications in acromegaly. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 77- 88.