

Feokromositoma: İki kardeş olgunun incelenmesi

Lale SEVER, Hilmi APAK, Salim ÇALIŞKAN, Daver YEKER, Nur DANIŞMEND, Güner BÜYÜKYILDIZ, Füzuan NUMAN, Füsün ÜZÜM, Nükhet TÜZÜNER, Nil ARISOY

Cerrahpaşa tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Cerrahisi, Radyoloji, Nükleer tıp ve Patoloji Anabilim Dalları, İstanbul

Summary

Pheochromocytoma: Description of two siblings

Two cases, a 10-year old girl who was admitted with hypertensive crisis and diagnosed as pheochromocytoma and her 13-year old brother diagnosed similarly after family secreening are presented. Pheochromocytoma was also demonstrated in the mother.

Both of the children had high levels of vanillylmandelic acid (VMA) in their 24-hour urine specimens. Abdominal computed tomography (CT) showed a unilateral mass of the right adrenal gland

in the girl and bilateral adrenal masses in her brother. ¹³¹I meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scanning showed only involvement of the adrenal gland. No evidence of multiple endocrine neoplasia was demonstrated. High plasma renin activities were demonstrated in both of the children.

The patients were treated with alfa and beta blocking agents before they were operated and no serious blood pressure fluctuations were observed during their operations. Recoveries were uneventful and no significant pathology was noticed during a month's observation postoperatively.

Key words: Pheochromocytoma-childhood hypertension

Giriş

Feokromositoma (paraganglioma) çocukluk çağında nadir rastlanan, kromaffin hücrelerden kaynaklanan ve katekolamin salgılaması nedeniyle ciddi hipertansiyona yol açarak hayatı tehdit eden bir tümördür (8,12). Tümör olguların % 10-15'inde ailevidir.

Bu yazıda, feokromositoma tanısı koyduğumuz iki kardeş sunulmuştur. Olgular ailevi özellik göstermeleri açısından ve hastalığa tanı ve tedavi yaklaşımları yönünden irdelenmiştir.

Olgu 1

On yaşında kız çocuk (Y.O.) Eylül 1989'da terleme, baş ağrısı, kusma yakınmaları ile getirildi. Bir yıldır birkaç gün aralarla ortaya çıkan ve 1-2

saatte geçen ense ağrısı nöbetleri, yaklaşık 3 yıldır da çok terleme tanımlanıyordu. Yedi yaşında 3 kez generalize konvülsiyon geçirmişti ve o zamandan beri antiepileptik tedavi görmekteydi.

Otuzsekiz yaşındaki annede gebelikleri sırasında (13 ve 10 yıl önce) ve daha sonra da yüksek kan basıncı saptanmış olduğu, bu nedenle yapılan rutin idrar tetkiki ve çekilen intravenöz pyelografi (IVP) nin normal bulunduğu öğrenildi. Baba ve bir kardeşin sağlıklı oldukları ifade edildi.

Hastanın ilk fizik muayenesinde kan basıncı 220/100 mmHg ölçüldü. Göz dibinde 4. derecede hipertansif retinopati bulguları mevcuttu. Diğer sistem bulgularında özellik yoktu.

Laboratuvar incelemelerinde, hemogram, sedimentasyon, rutin idrar tetkiki, serum ve idrar elektrolitleri, kreatinin klirensi normal sınırlarda bulundu. Plazma renin aktivitesi (PRA) (74.5 ng/dl, normal: 1.8-6.7 ng/dl) ve serum aldosteron düzeyi (48 ng/dl, normal: 4-31 ng/dl) yüksekti. Üç kez tekrarlanan spot idrarda vanililmandelik asit (VMA) testi negatif, ilk yapılan 24 saatlik idrarda VMA miktar ölçümü normal sınırlardaydı. Plazma ve idrarda adrenalın ve noradrenalın ve idrarda

metanefrin düzeyleri laboratuvar olanak-sızlıkları nedeniyle ölçülemedi.

Elektrokardiografi (EKG) normaldi. Elektroensefalografi (EEG) de hemisfer orta bölgelerinde belirgin ve yaygın biyoelektrik aksama mevcuttu.

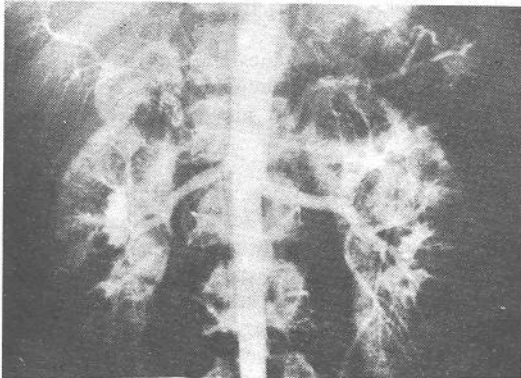
Teleradyografide kalp/göğüs oranı 0.51 idi. IVP'de solda çift toplayıcı sistem dışında özellik görülmedi. Sistouretrografide reflü saptanmadı, Tc99 dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisinde böbreklerde patoloji görülmedi.

Abdominal aortografide sağ böbrek üstü bölgesinde muhtemelen inferior sürrenal arterden beslenen bir kitle saptandı (Resim 1). Sağ renal arterin aorttan çıkımı, dağılımı, konturları ve sağ böbrek nefrogramı normaldi. Kitle bilgisayarlı tomografi (BT) de sağ böbreküstü bezi lojunda 3x4 cm boyutlarında, kenarları muntazam, ortası nekrotik olarak izlendi. Ultrasonografik olarak hipoekojen idi. I 131 metaiyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisinde sağ sürrenal dışında odak görülmedi.

Tekrarlanan 24 saatlik idrarda VMA ölçümünde yüksek düzey (46.7 mg/gün, normal: < 10 mg/gün) saptandı. Nonspesifik enolaz, karsinoembriyogenik antigen, T3, T4, parathormon ve kasionin değerleri normal sınırlardaydı.

Tekrarlanan kan basıncı ölçümlerinde her defasında 140/90 mmHg üzerinde değerler bulundu. Zaman zaman terleme ve taşikardi ile birlikte 220/120 mmHg'ya varan hipertansiyon atakları izlendi. Kan basıncı kaptopril, propranolol ve hidralazin ile kısmen kontrol altına alınabilirdi. Ataklar sırasında dilaltı nifedipin kullanıldı. Cerrahi girişimden 1 hafta önce başlanılan fenoksibenzamin (2 mg/kg/gün) ve propranolol (2.5 mg/kg/gün) tedavisi ile kan basıncı normal sınırlarda seyretti.

Hastaya transabdominal girişimle sağ sürrenalektomi yapıldı. Postoperatif dönemde ilk iki gün hipertansiyon devam etti. Daha sonraki ölçümlerde kan basıncı yüksek bulunmadı.



Resim 1. Birinci olgunun abdominal aortografisi

Olgu 2

Onüç yaşında erkek çocuk (A.O.) kızkardeşine (Olgu 1) feokromositoma tanısı konulduktan sonra aile taraması amacıyla kan basıncı ölçüldü-ğünde hipertansiyon (170/100 mmHg) saptanarak araştırıldı. Zaman zaman baş ağrısı yakınması olduğu ifade edildi.

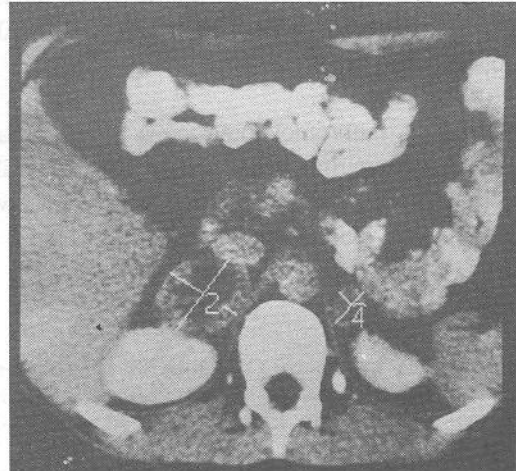
Gözdibi normaldi. Rutin laboratuvar tetkikleri, serum ve idrar elektrolitleri, EKG ve teleradyografi normal sınırlarda bulundu. Yirmidört saatlik idrarda VMA düzeyi (41.9 mg/gün), PRA (30 ng/ml) ve serum aldosteron düzeyi (56 ng/dl) yük-sekti. BT de sağ sürrenal lojunda 6x4 cm boyutlarında bir kitle ile sol sürrenal lojunda 1 cm çapında bir kitle saptandı (Resim 2). I 131 MIBG incelemesinde ekstraadrenal odak izlenmedi. nonspesifik enolaz, karsinoembriyogenik antigen, parathormon ve kalsitonin düzeyleri normaldi.

Hipertansiyonu kardeşine göre daha selim seyreden ve ataklar göstermeyen bu hastamızın kan basıncı düşük doz fenoksibenzamin (0.8 mg/kg/gün) ve propranolol (1.5 mg/kg/gün) ile kontrol altına alındı.

Transabdominal girişimle hastaya sağ sürrenalektomi yapıldı ve sol sürrenalden en büyüğü 1 cm çapında 3 adet kitle çıkarıldı. Postoperatif dönemde sürrenal yetersizliğine ait klinik ve laboratuvar bulgu saptanmadı ve replasman tedavisi gerekmedi.

Her iki hastamızda da operasyon sonrası 10. gün idrarda VMA ve serum aldosteron düzeyleri ve PRA normal sınırlarda bulundu. Histopatolojik incelemelerde tümör dokularının feokromositoma yapısı gösterdiği rapor edildi.

Hipertansiyon öyküsü bulunan annede de BT ile bilateral adrenal tümör gösterilerek cerrahi girişim planlandı.



Resim 2. İkinci olgunun bilgisayarlı batin tomografisi

Tartışma

Çocuklarda uzun süreli, ciddi hipertansiyon % 80-90 oranında renal parankimal ve renovasküler hastalıklardan kaynaklanır (5,9). Bu olgularda sıklıkla renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu söz konusudur (5). Hipertansiyon yönünden araştırılan çocukların ancak % 2'sinde feokromositoma mevcuttur (13). Öte yandan feokromositomalı hastalarda sürekli veya paroksizmal hipertansiyon en sık rastlanılan klinik bulgudur (1,6). Nitekim hastalarımızda da, hipertansiyon ilk dikkati çeken ve tanıya yönelten bulgu olmuştur. Her iki hastamızda da kan basıncının devamlı yüksek olduğu izlenmiştir. Stackpole ve arkadaşları (19) 100 feokromositomalı çocuk olguyu derleyen serilerinde hipertansiyonun genellikle sürekli olduğunu ifade etmişlerdir. İlk olgumuzun öyküsünde konvülsiyon tanımlanmaktadır. Stackpole ve arkadaşları da % 22 oranında konvülsiyon bildirmektedirler.

İlk olgumuzda başlangıçta 3 kez tekrarlanan spot idrarda VMA testinin negatif ve 24 saatlik idrarda VMA ölçümünün normal sınırlarda, buna karşılık PRA ve serum aldosteron düzeylerinin yüksek bulunuşu, bizi renal patoloji araştırmaya yöneltti. Abdominal aortagrafide sağ böbreküstü lojunda kitle görülmesi ile feokromositoma düşünüldü ve hastamıza diğer görüntüleme yöntemleri uygulandı. Plazma ve idrarda katekolamin ve idrarda metanefrin düzeylerini ölçme olanağı bulunamayışımız tanıyı bir ölçüde geciktirdi. Bravo ve Gifford (1) feokromositomada tanı yaklaşımı yönünden plazma katekolamin ölçümünün idrardaki katekolamin metabolitleri miktarlarından daha güvenilir olduğunu bildirmektedirler. Feldman (6) ise 24 saatlik idrarda katekolamin, metanefrin ve VMA ölçümlerini tercih etmektedir. Spot idrarda VMA tayininin tek başına bir tarama testi olarak kullanılabilmesi, VMA düzeyi kreatinin düzeyine oranlandığında yöntemin daha güvenilir olduğu da öne sürülmüştür (14,16). Katekolamin salgılanmasının atıklar şeklinde olabileceği dikkate alınarak tüm ölçümlerin birkaç kez tekrarlanması uygundur.

Feokromositomalı olgularda PRA'nin yüksek bulunabileceği bildirilmiştir (4,10,17). Rosenheim

ve arkadaşları (17) feokromositomanın renal artere bası yaparak tek taraflı renal iskemi nedeni olduğunu gözlemişler, Hiner ve arkadaşları (10) ise renal artere ve böbreğe bası yapmayan bir feokromositoma ile birlikte PRA'yi yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Deal ve arkadaşları (4) 30 yılda izledikleri 10 feokromositoma olgusunu kapsayan serilerinde 4 hastada yüksek PRA saptamışlar; bir hastalarında arteriografi ile böbrek üst pol arterinde tümör basısına bağlı distorsiyon görmüşler, diğer 3 olguda tümörlerin böbrek damarlarına bası yapmadığını ifade etmişlerdir. İkinci gruptaki olgularda yüksek PRA'nin artan katekolamin salgısı nedeniyle ortaya çıkan hipovolemeye sekonder olduğu düşünülmüştür. Her iki hastamızda da PRA ve serum aldosteron düzeyleri yüksekti ve bu düzeyler postoperatif dönemde normal sınırlara indi. İlk hastamızda böbrek arterleri normal olarak izlendi, ikinci hastamızda ise arterografi tetkiki yapılmadığından kesin bir yorum yapmak mümkün değildir.

Eski yıllarda feokromositomayı görüntülemek üzere yalnızca arterografi olanağı mevcutken, son zamanlarda ultrasonografi, BT ve I 131 MIBG sintigrafisi bu amaçla kullanılmaktadır. Deal ve arkadaşları (4) bu yeni tekniklere rağmen, tümörün kanlanması da göstermesi açısından selektif arterografinin hala en seçkin yöntem olduğunu ifade etmektedirler. Siegel ve arkadaşları (18) ise böbreküstü bezlerini incelemek üzere kullanılacak en iyi radyolojik yöntemin BT olduğunu öne sürmektedirler. BT intraadrenal yerleşimli tümörleri % 95 olguda gösterebilmektedir. Ancak feokromositoma % 10 oranında böbreküstü bezi dışında lokalizedir ve % 8-10 oranında malign karakter gösterip metastaz yapar (1,6). bu durumlarda adrenal dokularda yoğunlaşan I 131 MIBG sintigrafisi daha spesifiktir (3,7). BT ile birinci olgumuzda tek taraflı adrenal tümör, ikinci olgumuzda ise çift taraflı birer kitle saptandı. Ancak ikinci hastada operasyon sırasında solda 3 adet tümör kitlesi görüldü. Her iki hastamızın I 131 MIBG sintigrafilerinde adrenal dışında odağa rastlanmadı.

Feokromositomalı çocukların ailelerinin taranması önemlidir. Değişik serilerde % 60'a kadar yükselen rakamlar verilmekle birlikte, genellikle

hastalığın % 10-15 oranında ailevi özellik gösterdiği bildirilmektedir (2,11,12,15). Ailevi olguların önemli bir bölümü multipl endokrin neoplazi (MEN) tip IIa ve IIb tablosu içinde yer almakta, bir kısmı ise nörofibromatoz ve von Hippel-Lindau hastalığı ile birlikte bulunmaktadır (1,6). Olgularımızda ve annelerinde bu hastalıklara ait klinik ve laboratuvar bulgu saptanmadı.

Feokromositomanın cerrahi girişimi sırasında ortaya çıkan ani katekolamin düzeyi değişiklikleri önemli bir sorundur. Hume (11) 1960 yılındaki derlemesinde çocuklarda operasyon sırasında % 22 oranında mortalite bildirmektedir. Kaufmann ve arkadaşları (12) uygun bloker tedavi ile günümüzde cerrahi riskin herhangi bir batın veya toraks tümörü ile eşdeğer olduğunu belirtmektedirler. Operasyonun bir hafta öncesinden başlayarak alfa ve beta bloker ajanların (fenoksibenzamin ve propranolol) birlikte kullanılması önerilmektedir (4,6). Bu klasikleşmiş tedavi programı yanında nifedipin de ümit verici bir drog olarak gözükmektedir (4). Hastalarımız alfa ve beta bloker uygulaması ile cerrahi girişime hazırlandılar. Operasyonları sırasında ve sonrasında önemli bir kardiovasküler sorun ortaya çıkmadı. İki taraflı sürrenal girişim yapılan ikinci hastamızda solda bırakılan adrenal doku nedeniyle sürrenal yetersizlik ortaya çıkmadı, hastaya replasman tedavisi gerekmedi.

Sonuç olarak çocuklar hipertansiyon yönünden araştırılırken feokromositoma mutlaka düşünülmesi, gereğinde katekolamin ve metabolitlerinin ölçümleri tekrarlanmalıdır. Feokromositoma ile birlikte PRA'nin de yüksek bulunabileceği dikkate alınmalıdır. BT adrenal tümörlerin tanısı için noninvazif bir yöntem olması açısından seçkindir. Ekstraadrenal odak ve metastazlar I 131 MIBG ile gösterilebilir. Operasyon öncesi uygun bloker tedavi ile cerrahi risk çok düşüktür. Semptomsuz da olsalar aile bireylerinin taranması unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Brovo EL, Gifford RW: Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. *N Engl J Med* 311:1299, 1984.
2. Camargo CA: Endocrine disorder. Schroeder SA,

Krupp MA, Tierney LM, McPhee SJ (Ed) "Current Medical diagnosis and Treatment". New York, Appleton-Lange, 1989, s:771.

3. Chatal JF, Charbonnel B: Comparison of iodobenzylguanidine imaging with computed tomography in locating pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 61:769, 1985.
4. Deal JE, Sever PS, Barratt TM, Dillon MJ: Pheochromocytoma-investigation and management of 10 cases. *Arch Dis Child* 65:269, 1990.
5. Dillon MJ: Investigation and management of pheochromocytoma. *Hospital Practice* 1:175, 1989.
6. Feldman JM: Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Hospital Practice* 1:175, 1989.
7. Francis IR, Glazer GM, Shapiro B, Sisson JC, Gross BH: Complementary roles of CT and I 131 MIBG scintigraphy in diagnosing pheochromocytoma. *AJR* 141:719, 1983.
8. Frier DT, Eckhauser FE, Harrikon TS: Pheochromocytoma: a persistently problematic and still potentially lethal disease. *Arch Surg* 115:388, 1980.
9. Gill DG, Mendes da Costa B, Cameron JS, Joseph MC, Ogg CS, Chantler C: Analysis of 100 children with severe and persistent hypertension. *Arch Dis Child* 51:951, 1976.
10. Hiner LB, Gruskin AB, Baluarte HJ, Cote ML, Sapire DWR, Levitsky D: Plasma renin activity and intrarenal blood flow distribution in a child with pheochromocytoma. *J Pediatr* 89:950, 1967.
11. Hume DM: Pheochromocytoma in the adult and in the child. *Am J Surg* 99:458, 1960.
12. Kaufman BH, Telander RL, Heerden JA, Zimmerman D, Sheps SG, Dawson B: Pheochromocytoma in the pediatric age group: current status. *J Pediatr Surg* 18:879, 1983.
13. Leumann EP: Blood pressure and hypertension in childhood and adolescence. *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde* 43:109, 1979.
14. Lewis D, Dalton N, Rigden S: Pheochromocytoma: report of three cases. *Pediatr Nephrol* 1:46, 1987.
15. May AG, Moss A, Gutierrez OH, Burday SZ, Campbell RG: Clinical study of pheochromocytoma. *Am J Surg* 141:346, 1981.
16. Niehaus CE, Ersser RS, Atherden SM: Routine laboratory investigation of urinary catecholamine metabolites in sick children. *Ann Clin Biocem* 16:38, 1979.
17. Rosenheim ML, Ross EJ, Wrong OM, Hodson CJ, Davis DR, Smith JF: Unilateral ischemic due to compression of a renal artery by a pheochromocytoma. *Am J Med* 34:735, 1963.
18. Siegel MJ, Amour TE, Siegel BA: Imaging techniques in the evaluation of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 1:76, 1987.
19. Stackpole RH, Melicon MM, Uson AC: Pheochromocytoma in children: report of 9 cases and review of the first 100 published cases with follow up studies. *J Pediatr* 63:315, 1963.