



Κλινική παρουσίαση και διαγνωστική προσέγγιση φαιοχρωμοκυττώματος: Παρουσίαση περιπτώσεων και ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Π. Ανυφαντή¹
A. Λαζαρίδης¹
K. Μαστρογιάννης¹
K. Τάσιος¹
Δ. Βασιλάκου¹
A. Κυριαζίδου¹
Φ. Αρουντσίδης¹

Ό. Παυλίδου¹
E. Παπουτσοπούλου¹
B. Κώτσης¹
A. Τριανταφύλλου¹
I. Ζαρίφης²
Σ. Δούμα¹
E. Γκαλιαγκούση¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το φαιοχρωμοκύττωμα αποτελεί σπάνιο όγκο που συχνά διαλάθει της προσοχής κυρίως λόγω της ποικιλομορφίας των κλινικών του εκφάνσεων, οι οποίες μπορεί να εκδηλώνονται με εντελώς άτυπα σημεία και συμπτώματα έως καταστροφικές για τη ζωή επιπλοκές. Η έγκαιρη διάγνωση είναι εξαιρετικά σημαντική, όχι μόνο γιατί αποτελεί μία δυνητικά ιάσιμη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης, αλλά και γιατί συχνά συνδυάζεται με οικογενή σύνδρομο, κακοήθεια ή μεταστατική νόσο, και προϋποθέτει την εξοικείωση των ιατρών με τις κλινικές του εκδηλώσεις και τα διαγνωστικά στάδια προσέγγισης. Συνεπώς, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να παρουσιαστεί μία σειρά πρόσφατων περιπτώσεων που αντιμετωπίστηκαν στο κέντρο μας, με έμφαση στις κλινικές εκδηλώσεις και τη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών. Επιπλέον, παρατίθεται σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν στις κλινικές ενδείξεις διερεύνησης και τη διαγνωστική προσέγγιση του φαιοχρωμοκυττώματος.

Λέξεις-κλειδιά: φαιοχρωμοκύττωμα, αρτηριακή υπέρταση, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, κλινική εικόνα, διαγνωστική προσέγγιση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα φαιοχρωμοκυττώματα αποτελούν νευροενδοκρινείς όγκους που παράγουν κατεχολαμίνες και εξορμούνται από τα χρωμαφινικά κύτταρα των εμβρυονικών νευρικών ακρολοφιών, τα οποία εξελίσσονται σε μυελό των επινεφριδίων και αυτόνομα νευρικά γάγγλια. Οι όγκοι που εξορμούνται από χρωμαφινικό ιστό εκτός των επινεφριδίων αναφέρονται ως εξωεπινεφριδικά φαιοχρωμοκυττώματα ή παραγαγ-

γλιώματα, όρος ο οποίος επίσης χρησιμοποιείται και για όγκους που προέρχονται από παρασυμπαθητικό ιστό της κεφαλής και του λαιμού και οι οποίοι συνήθως δεν παράγουν κατεχολαμίνες¹. Περίπου 80%-85% των φαιοχρωμοκυττωμάτων προέρχεται από τον μυελό των επινεφριδίων, ενώ το υπόλοιπο 10%-15% από εξωεπινεφριδικό ιστό². Το φαιοχρωμοκύττωμα αποτελεί σπάνιο όγκο με εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση 2-8 περιστατικά/ 1.000.000 άτομα

¹Γ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη ²Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτα Ανυφαντή, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Παπαγεωργίου, Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέας Ευκαρπίας • 56429, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2310 991 533, Fax: +30 2310 991 534 • E-mail address: panyfan@hotmail.com

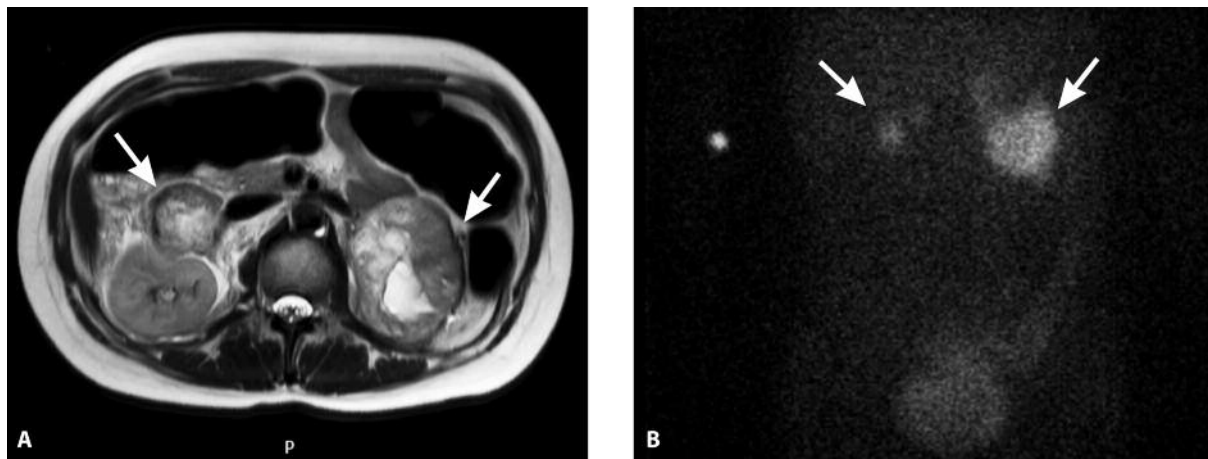
και επιπολασμό στην κοινότητα που υπολογίζεται μεταξύ του 0,2%-0,6% των υπερτασικών ασθενών^{3,4}. Η μέση ηλικία διάγνωσης στις σποραδικές μορφές είναι 40-50 έτη, αν και μπορεί να εμφανιστεί από την παιδική ηλικία μέχρι και όψιμα στους ενήλικους^{5,6}. Σε 25%-33% των περιπτώσεων εμφανίζεται στα πλαίσια οικογενών συνδρόμων, όπως συνήθως τα σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN 2A, MEN 2B), η νευροϊνωμάτωση τύπου I, η νόσος Von Hippel Lindau, το σύνδρομο Sturge-Weber και σύνδρομο παραγαγγλιώματος, οπότε και η διάγνωση τίθεται συνήθως σε νεαρότερη ηλικία, τυπικά πριν την 4^η δεκαετία ζωής⁷.

Η έγκαιρη διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος είναι εξαιρετικά σημαντική για τους εξής λόγους. Πρώτον, το φαιοχρωμοκύττωμα αποτελεί μία δυνητικά ιάσιμη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης. Δεύτερον, οι κλινικές του εκφάνσεις ενδέχεται να είναι δραματικές και απειλητικές για τη ζωή, και τρίτον συνδυάζεται με κακοήθεια ή/και μεταστατική νόσο σε ποσοστό περίπου 10% στις σποραδικές μορφές, το οποίο όμως αγγίζει ή υπερβαίνει το 40% σε περιπτώσεις εξω-επινεφριδιακών φαιοχρωμοκυτωμάτων και σε ασθενείς με συγκεκριμένες μεταλλάξεις στα πλαίσια συγκεκριμένων οικογενών συνδρόμων⁸. Τέλος, μπορεί να αποτελέσει την αφορμή για την έγκαιρη διάγνωση οικογενών συνδρόμων. Ωστόσο, η σχετικά υψηλή συχνότητα φαιοχρωμοκυτώματος σε σειρές αυτοψίας (0,05%), αλλά και τα σχετικά υψηλά ποσοστά ιστοπαθολογοανατομικής τεκμηρίωσης του όγκου σε περιπτώσεις επινεφριδιακών τυχαιωμάτων (μέχρι και 4%-7%), καταδεικνύουν ότι η κλινική αυτή οντότητα εξακολουθεί να υποδιαγιγνώσκεται, οδηγώντας συχνά σε πρόωρη θνητότητα^{9,10}. Παρά τις βελτιωμένες σύγχρονες διαγνωστικές τεχνικές, έχει βρεθεί ότι μεσολαβεί χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 ετών από τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις έως την οριστική διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος^{11,12}. Για την καθυστέρηση ή παράβλεψη της διάγνωσης ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό η ποικιλομορφία των κλινικών εκδηλώσεων του φαιοχρωμοκυτώματος, λόγω της οποίας άλλωστε του έχει εύστοχα αποδοθεί ο όρος «ο μεγάλος μύθος»^{1,13}. Εξάλλου, απαιτείται εξοικείωση των ιατρών με τα διαγνωστικά στάδια προσέγγισης, ώστε επί κλινικής υποψίας να τίθεται εύστοχα η διάγνωση ή ο αποκλεισμός του φαιοχρωμοκυτώματος³. Συνεπώς, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να παρουσιαστούν οι κλινικές εκδηλώσεις και η διαγνωστική προσπέλαση μίας σειράς πρόσφατων ενδιαφερουσών περιπτώσεων που αντιμετωπίστηκαν στο κέντρο μας. Επιπλέον, παρατίθεται σύντομη

ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν στις κλινικές ενδείξεις διερεύνησης και τη διαγνωστική προσέγγιση του φαιοχρωμοκυτώματος.

Παρουσίαση περιπτώσεων

1^η περίπτωση ασθενούς: Γυναίκα 33 ετών προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) του νοσοκομείου μας λόγω πολλαπλών επεισοδίων εμέτου με συνοδό διάχυτο κοιλιακό άλγος από 48ώρου, σε έδαφος οικογενούς συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας 2A (multiple endocrine neoplasia, MEN 2A) για το οποίο είχε υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή προ 20ετίας. Από το οικογενειακό της ιστορικό, η μητέρα της ασθενούς είχε διαγνωσθεί με μυελοειδή καρκίνο του θυρεοειδούς και φαιοχρωμοκύττωμα στο πλαίσιο του συνδρόμου MEN 2A και είχε αποβιώσει μετά από κρίση φαιοχρωμοκυτώματος. Λόγω του κοιλιακού άλγους και των εμέτων σε συνδυασμό με το ιστορικό της ασθενούς, διενεργήθηκε αξονική τομογραφία κοιλίας. Στην ανατομική θέση των δύο επινεφριδίων απεικονίστηκαν δύο ευμεγέθεις, υποστρόγγυλες βλάβες μαλακού ιστού (αριστερά: 10×6,6×7,6 cm, δεξιά: 10×6×6 cm) με χαρακτηρισές αιματωμάτων και συνοδό ρύπανση του πέριξ λίπους, ως επί πιθανής οξείας αμφοτερόπλευρης επινεφριδιακής αιμορραγίας. Στο πλαίσιο διερεύνησης πιθανών αιτιών επινεφριδιακής αιμορραγίας, ελήφθη καλλιέργεια αίματος και ούρων προς αποκλεισμό σηπτικής λοίμωξης ενώ εστάλη πλήρης έλεγχος για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο που απέβησαν αρνητικά. Για τον αποκλεισμό οξείας επινεφριδιακής ανεπάρκειας έγινε δοκιμασία διέγερσης του φλοιού των επινεφριδίων με ανάλογο φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (synacthen test) που απέβη αρνητική. Λόγω του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού της ασθενούς έγινε ορμονικός έλεγχος για φαιοχρωμοκύττωμα με συλλογή ούρων 24ώρου που ανέδειξε σημαντικά αυξημένα επίπεδα νορμετανεφρινών (1,93 μg/24h, φ.τ. <0,83) καθώς και βανυλμανδελικού οξέος (VMA) (42 mg/24h, φ.τ. 1-11). Ακολούθως διενεργήθηκε μαγνητική τομογραφία κοιλίας, δίνοντας έμφαση στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό της ασθενούς, η οποία έθεσε τη διάγνωση αιμορραγούντων φαιοχρωμοκυτωμάτων αμφοτερόπλευρα (εικ. 1A). Η ασθενής υπεβλήθη περαιτέρω σε σπινθηρογράφημα με ¹²³I-MIBG (¹²³I metaiodobenzylguanidine), όπου επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη αμφοτερόπλευρων φαιοχρωμοκυτωμάτων χωρίς εξω-επινεφριδικές εντοπίσεις (εικ. 1B).



Εικόνα 1. Α) Μαγνητική τομογραφία κοιλίας σε ασθενή 33 ετών με ιστορικό MEN 2A, που θέτει την υπόνοια αμφοτερόπλευρων αιμορραγούντων φαιοχρωμοκντωμάτων (βέλη). Β) Ο περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος με σπινθηρογράφημα με ^{123}I -MIBG ήταν συμβατός με αμφοτερόπλευρα φαιοχρωμοκντωμάτα χωρίς ενεργό αιμορραγία και χωρίς εξωεπινεφριδιακές εντοπίσεις (βέλη).

2^η περίπτωση ασθενούς: Ασθενής 59 ετών προσήλθε στο ΤΕΠ του νοσοκομείου μας λόγω υπερτασικής αιχμής (ΑΠ 220/110mmHg) με συνοδό ταχυκαρδία (120 σφύξεις/λεπτό) που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια απογευματινού περιπάτου. Αναφέρει πολλαπλά επεισόδια με παρόμοια συμπτωματολογία εδώ και ενάμισι έτος, που τον οδηγούσαν κάθε φορά στο εφημερεύον νοσοκομείο. Ωστόσο, τόσο η υπέρταση όσο και η ταχυσφυγμία του ασθενούς είχαν υποχωρήσει κατά την άφιξη του στο ΤΕΠ και ο ασθενής ήταν κατά την κλινική εξέταση πλήρως ασυμπτωματικός οπότε εξερχόταν με οδηγίες για μέτρηση ΑΠ κατ' οίκον κι έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής. Όλο αυτό το διάστημα ο ασθενής έλαβε αρχικά μονή και στη συνέχεια συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή χωρίς έλεγχο των επεισοδίων. Παρ' όλο που σε CT κοιλίας είχε διαπιστωθεί παρουσία τυχαίωματος δεξιού επινεφριδίου διαμέτρου 4,2 cm, δεν είχε διενεργηθεί περαιτέρω έλεγχος. Μετά την τελευταία του επίσκεψη στο νοσοκομείο μας, όπου ανευρέθη και πάλι ασυμπτωματικός, προγραμματίστηκε επανεκτίμηση στο εξωτερικό ιατρείο υπέρτασης. Λόγω υπόνοιας δευτεροπαθούς υπέρτασης, ο ασθενής υπεβλήθη σε περαιτέρω έλεγχο με μέτρηση μετανεφρινών ούρων 24ώρου που ανευρέθησαν αυξημένες (μετανεφρίνες 1,20 mg/24h, φ.τ.<0,37 και νορμετανεφρίνες 6,7 mg/24h, φ.τ.<0,83) καθώς και με έλεγχο ρενίνης και αλδοστερόνης σε ηρεμία (αλδοστερόνη 16 ng/dl, δραστικότητα ρενίνης πλάσματος: 1,2 ng/ml/h, λόγος αλδοστερόνης/ρενίνης 13,3). Από τον βιοχημικό έλεγχο ούρων 24ώρου σε συνδυασμό με το απεικονιστικό εύρημα που έφερε ο ασθενής, ετέθη η διά-

γνωση του φαιοχρωμοκντωμάτος. Στη συνέχεια, προς περαιτέρω επιβεβαίωση και έλεγχο τυχόν εξωεπινεφριδιακής εντόπισης, διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα με ^{123}I -MIBG, στο οποίο επιβεβαιώθηκε η παρουσία μονήρους φαιοχρωμοκντωμάτος στο δεξιό επινεφρίδιο.

3^η περίπτωση ασθενούς: Γυναίκα 75 ετών με ιστορικό νόσου von Recklinghausen, υποθυρεοειδισμού, αρτηριακής υπέρτασης και επεισοδίων ταχυκαρδιών υπό αγωγή με β-αποκλειστή, προσήλθε στο ΤΕΠ του νοσοκομείου μας λόγω δύσπνοιας και εύκολης κόπωσης με προοδευτική επιδείνωση από διμήνου. Προηγήθηκε πρόσφατη νοσηλεία για οξύ πνευμονικό οίδημα μετά από επεισόδιο υπερτασικής αιχμής (ΑΠ 250/120 mmHg) με συνοδό υποκαλιαιμία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω διαπίστωσης ευμεγέθους μορφώματος δεξιού επινεφριδίου, είχε διενεργηθεί βιοχημικός έλεγχος με κορτιζόλη και αλδοστερόνη ορού, ο οποίος ωστόσο δεν περιελάμβανε συλλογή ούρων για έλεγχο μετανεφρινών. Η ασθενής είχε λάβει εξιτήριο με τροποποίηση της αντιυπερτασικής της αγωγής (διακοπή ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, έναρξη αμιλοδιπίνης και β-αποκλειστή και φουροσεμίδης) και οδηγίες για τακτική παρακολούθηση της ΑΠ και διενέργεια αξονικής τομογραφίας κοιλίας σε δεύτερο χρόνο.

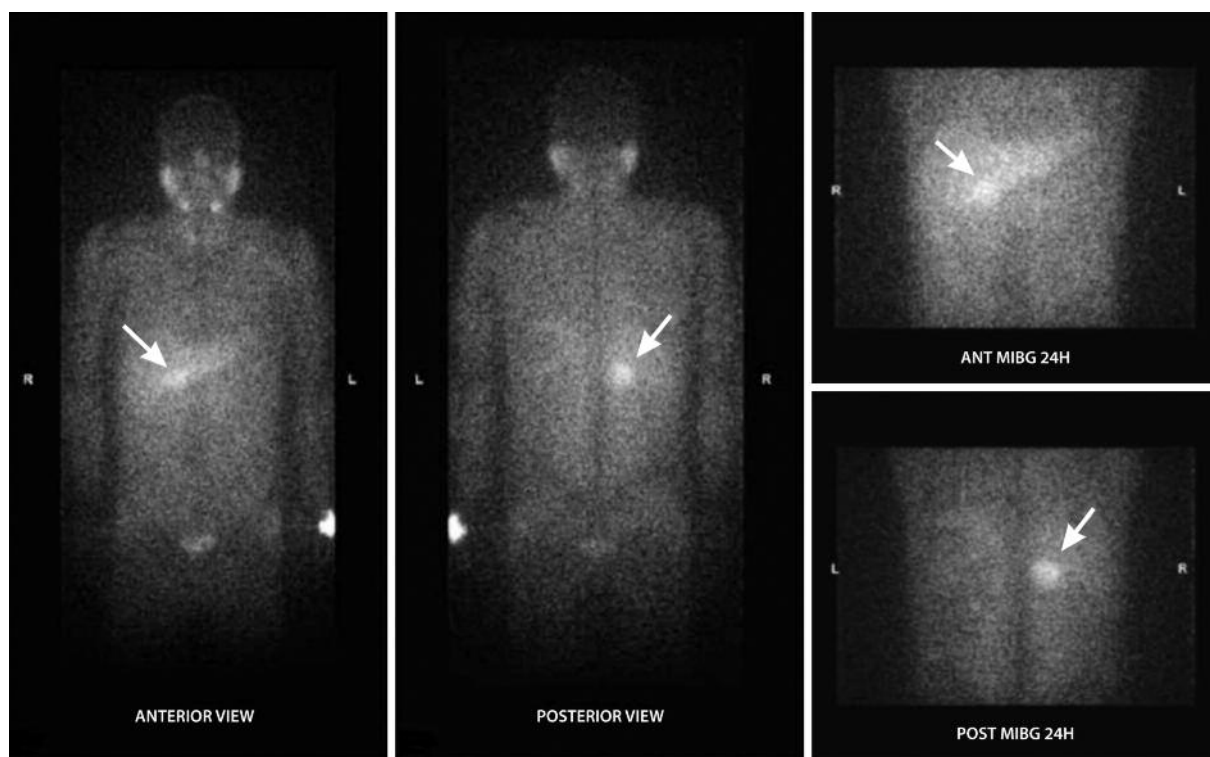
Κατά την παρούσα νοσηλεία, διαπιστώθηκε σημαντική υποξυγοναιμία και από την ακτινογραφία θώρακος αμφοτερόπλευρες πλευριτικές συλλογές. Η ασθενής ετέθη σε ενδοφλέβια διούρηση ως επί απορροθίμησης καρδιακής ανεπάρκειας και διενεργήθηκε διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς που ανέδειξε φυσιολογικές διαστάσεις και πάχος

τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, με καλή συσταλτικότητα (κλάσμα εξώθησης 60%-65%), διαστολική δυσλειτουργία τύπου II, ήπια ανεπάρκεια μιτροειδούς και τριγλώχινας βαλβίδος και αυξημένες διαστάσεις αριστερού κόλπου. Η ασθενής προσεκόμισε αξονική και μαγνητική τομογραφία κοιλίας, όπου επιβεβαιώθηκε η παρουσία ευμεγέθους μορφώματος δεξιού επινεφριδίου (4,5×3,3 cm). Πραγματοποιήθηκε συλλογή ούρων 24ώρου για μέτρηση VMA (11,5 mg/24 h, φ.τ.: 1-11), μετανεφρινών (0,42 μg/24 h, φ.τ. < 0,37) και νορμετανεφρινών (2,08 μg/24 h, φ.τ. < 0,83). Επιπρόσθετα, διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα με ¹²³I-MIBG όπου διαπιστώθηκαν ευρήματα συμβατά με φαιοχρωμοκύττωμα δεξιού επινεφριδίου.

4^η περίπτωση ασθενούς: Άνδρας 30 ετών διεκομίσθη στην κλινική μας από καρδιολογική κλινική άλλου νοσοκομείου για διερεύνηση μορφώματος επινεφριδίου. Ο ασθενής εισήχθη στην καρδιολογική κλινική λόγω συσφιγκτικού άλγους στο προκάρδιο με συνοδό αντανάκλαση στην κάτω γνάθο και εμέτους, το οποίο αντιμετωπίστηκε ως οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Αναφέρθηκαν ως συνοδά συμπτώματα έντονη ινιακή κεφαλαλγία διάρκειας ωρών, εφίδρωση και ωχρότητα χωρίς αίσθημα παλ-

μών. Παράλληλα, αναφέρθηκαν συχνά επεισόδια κεφαλαλγίας (1-2 επεισόδια/ εβδομαδιαίως) το τελευταίο εξάμηνο διάρκειας περίπου μίας ώρας, με συνοδό ταχυκαρδία (περίπου 110 σφύξεις/λεπτό). Από το οικογενειακό του ιστορικό, ο πατέρας του απεβίωσε σε σχετικά νεαρή ηλικία (48 ετών) λόγω ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού σε έδαφος υπέρτασης. Κατά τη διάρκεια νοσηλείας του στην καρδιολογική κλινική, η ΑΠ μετρήθηκε επανειλημμένα σε σταθερά υψηλά επίπεδα (έως 240/130 mmHg). Έγινε έλεγχος για βλάβη μεσολαβούμενη από την υπέρταση σε όργανα-στόχους με υπερηχογράφημα καρδιάς, βυθοσκόπηση και μέτρηση λευκωμάτων ούρων 24ώρου χωρίς αξιοσημείωτα παθολογικά ευρήματα. Αντίθετα, από το υπερηχογράφημα κοιλίας διαπιστώθηκε ισοηχοϊκό μόρφωμα δεξιού επινεφριδίου με ήπια ανομοιογενή ηχοστάση και σιτική επασβέστωση στην περιφέρεια, για την περαιτέρω διερεύνηση του οποίου διεκομίσθη στο νοσοκομείο μας.

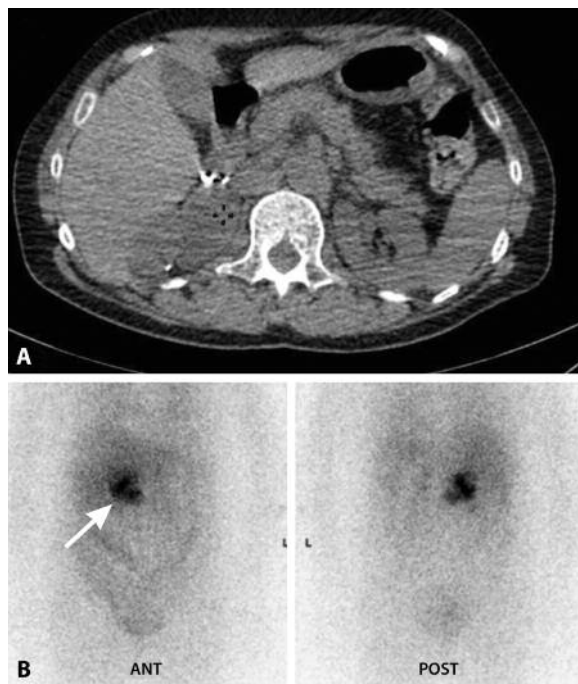
Κατά την εισαγωγή στην κλινική μας, ο ασθενής παρουσίαζε ΑΠ 130/80 mmHg χωρίς ορθοστατική υπόταση με 85 σφύξεις/λεπτό υπό αγωγή με αμιλοδιπίνη, καρβεδιλόλη και σπιρονολακτόνη που είχαν τεθεί στην καρδιολογική κλινική. Ετέθη 24ωρη κα-



Εικόνα 2. Σπινθηρογράφημα με ¹²³I-MIBG σε νέο άνδρα 30 ετών, όπου απεικονίζεται παθολογικά αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στη θέση του μορφώματος του δεξιού επινεφριδίου (βέλη).

ταγραφή της ΑΠ με τιμές 24ωρης ΣΑΠ/ΔΑΠ 173/95 mmHg, ημερήσιας ΣΑΠ/ΔΑΠ 168/95 mmHg και νυκτερινής ΣΑΠ/ΔΑΠ 186/93 mmHg. Από τη συλλογή ούρων 24ώρου, μετά από 2 εβδομάδες διακοπής της καρβεδιλόλης προέκυψαν αυξημένα επίπεδα VMA (19,5 mg/24 h, φ.τ.: 1-11) και ιδίως μετανεφρινών (6.312 mg/24 h, φ.τ. 52-341). Από τα αποτελέσματα ετέθη η βιοχημική διάγνωση φαιοχρωμοκυτώματος και στη συνέχεια διενεργήθηκε αξονική τομογραφία κοιλίας που ανέδειξε την ύπαρξη ευμεγέθους όζου 4,5 cm στην ανατομική θέση του δεξιού επινεφριδίου με ανομοιογενή εμπλουτισμό, εύρημα συμβατό με φαιοχρωμοκύττωμα. Διενεργήθη επιπρόσθετα απεικόνιση με σπινθηρογράφημα με ^{123}I -MIBG, που επιβεβαίωσε τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος (εικ. 2). Λόγω του νεαρού της ηλικίας και του πρώιμου θανάτου του πατέρα του ασθενούς από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διενεργήθη γενετικός έλεγχος προς αποκλεισμό συνδρομικού φαιοχρωμοκυτώματος ο οποίος απέβη αρνητικός.

5^η περίπτωση ασθενούς: Γυναίκα 58 ετών εισήχθη στην κλινική μας προς περαιτέρω διερεύνηση μορφώματος στην ανατομική περιοχή του δεξιού επινεφριδίου, το οποίο διαπιστώθηκε σε αξονική τομογραφία που είχε διενεργηθεί σε εξωτερική βάση λόγω υπόχρωμης μικροκυτταρικής αναιμίας. Το μόρφωμα είχε διαστάσεις 4×4×2 cm, με παρεκτόπιση του σύστοιχου νεφρού και οπισθοπεριτοναϊκή επέκταση όπισθεν της κάτω κοιλής φλέβας (εικ. 3Α). Από το ατομικό της αναμνηστικό, είχε υποβληθεί σε ανοιχτή δεξιά επινεφριδεκτομή λόγω φαιοχρωμοκυτώματος σύστοιχα σε ηλικία 23 ετών. Η ασθενής ανέφερε αίσθημα παλμών και εμβοές ώτων από μινών. Κατά την εισαγωγή, παρουσίασε αυξημένη αρτηριακή πίεση (155/70 mmHg), ταχυκαρδία (98 σφύξεις/λεπτό) και ορθοστατική υπόταση. Βάσει των κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων, ετέθη υποψία της υποτροπής φαιοχρωμοκυτώματος. Τα επίπεδα VMA ήταν οριακά αυξημένα (15,6 mg/24 h, φ.τ. 1-11) και η πρώτη μέτρηση μετανεφρινών ούρων 24ώρου καταγράφηκαν εντός φυσιολογικών ορίων. Μετά από επεισόδιο με αίσθημα παλμών και αύξησης της ΑΠ έγινε επανάληψη της μέτρησης με τιμή μετανεφρινών ούρων 24ώρου 1450 μg/24 h (φ.τ. 10-800 μg /24 h). Το σπινθηρογράφημα με ^{123}I -MIBG έδειξε αυξημένη πρόσληψη στην ανατομική περιοχή του δεξιού επινεφριδίου, συμβατό με τοπική υποτροπή φαιοχρωμοκυτώματος, χωρίς ενδείξεις απομακρυσμένων μεταστάσεων σε μη χρωμαφινικές περιοχές απομακρυσμένες από τον όγκο (εικ. 3B). Λόγω



Εικόνα 3. Α) Αξονική τομογραφία κοιλίας σε γυναίκα 58 ετών με εικόνα μορφώματος διαστάσεων 4x4x2 cm στην ανατομική περιοχή του δεξιού επινεφριδίου, το οποίο παρεκτοπίζει τον σύστοιχο νεφρό και επεκτείνεται οπισθοπεριτοναϊκά όπισθεν της κάτω κοιλής φλέβας. Β) Σπινθηρογράφημα με ^{123}I -MIBG στην ίδια ασθενή με αυξημένη πρόσληψη στην ανατομική περιοχή του δεξιού επινεφριδίου, εύρημα συμβατό με τοπική υποτροπή φαιοχρωμοκυτώματος, χωρίς ενδείξεις απομακρυσμένων μεταστάσεων σε μη χρωμαφινικές περιοχές απομακρυσμένες από τον όγκο.

της εξαιρετικά καθυστερημένης υποτροπής του όγκου έγινε γενετικός έλεγχος για τον αποκλεισμό οικογενούς συνδρόμου ο οποίος απέβη αρνητικός.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Για τις κλινικές εκδηλώσεις του φαιοχρωμοκυτώματος ευθύνεται η αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση των κατεχολαμινών (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη) από τον όγκο προς τη συστηματική κυκλοφορία. Μέσω της πρόσδεσής τους στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς των αγγείων, οι κατεχολαμίνες προκαλούν περιφερική αγγειοσπασση και αυξάνουν την αρτηριακή πίεση, ενώ μέσω των β-αδρενεργικών υποδοχέων ταχυκαρδία και εφίδρωση⁵. Έτσι, η κλασική κλινική τριάδα των συμπτωμάτων περιλαμβάνει κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών και εφίδρωση, ενώ η υπέρταση μπορεί να είναι μόνιμη ή παροξυσμική¹⁴. Ορθοστατική υπόταση, ενίοτε σοβαρή με συγκοπικά επεισόδια, παρατηρείται συχνά σε έδαφος υπέρτασης και αποτελεί μία

ιδιαίτερη διαγνωστική ένδειξη σχετιζόμενη κυρίως με τη συρρίκνωση του ενδαγγειακού όγκου λόγω παρατεταμένης αγγειοσύσπασης και την απευαισθητοποίηση των αδρενεργικών υποδοχέων⁵. Λόγω της παροξυσμικής απελευθέρωσης των κατεχολαμινών από τον όγκο, τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλώνονται ως ακανόνιστα επεισόδια διαφορετικής διάρκειας (από λεπτά μέχρι ώρα) με μεγάλα μεσοδιαστήματα χωρίς συμπτώματα. Ωστόσο, τα επεισόδια ενδέχεται να εκλύονται μετά από αιφνίδια απελευθέρωση κατεχολαμινών (κατεχολαμινεργική κρίση) που συνοδεύει εισαγωγή στην αναισθησία, την σύρση σε περιπτώσεις φαιοχρωμοκυττώματος συροδόχου κύστης, χορήγηση φαρμάκων (γλουκαγόνο, μετοκλοπροπαμίδη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά) ή σκιαγραφικών ουσιών, χειρισμούς στον όγκο και βρώση τροφών που περιέχουν τυραμίνη^{15,16}.

Παρότι τα ανωτέρω αφορούν συνήθη σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει πρωτίστως να αναζητούνται σε κλινική υπόνοια φαιοχρωμοκυττώματος, τονίζεται ότι οι κλινικές του εκδηλώσεις παρουσιάζουν ευρύ φάσμα που κυμαίνεται από καταστροφικές για τη ζωή επιπλοκές έως εντελώς άτυπες εκδηλώσεις, δικαιολογώντας απόλυτα τον χαρακτηρισμό του «μεγάλου μίμου». Όπως στην 3^η και 4^η περίπτωση που περιγράφηκε, η συρροή της παρουσίας των κατεχολαμινών ευθύνεται για την πρόκληση της λεγόμενης κατεχολαμινεργικής καρδιομυοπάθειας, που μπορεί να εκδηλώνεται κλινικά ως οξύ στεφανιαίο επεισόδιο με συνήθως παροδικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ισχαιμίας ή ως χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η επείγουσα υπερτασική κρίση με οξείες βλάβες από τα όργανα-στόχους (νεφροί, καρδιά, εγκέφαλος) αποτελεί μία ακόμη δυνητικά απειλητική για τη ζωή κλινική εκδήλωση που συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα^{17,18}. Ενδέχεται να συνυπάρχει μία ποικιλία άτυπων συμπτωμάτων που αποδίδονται συνηθέστερα σε διάφορες άλλες αιτίες, όπως κόπωση, ναυτία και έμετοι, δυσκοιλιότητα, απώλεια βάρους, εμπύρετο, τρόμος, οπισθοστερνικό ή κοιλιακό άλγος, θάμβος όρασης έως οίδημα οπτικής θηλής, δυσανεξία στη ζέση^{13,19}. Ως ανταγωνιστικές της ινσουλίνης ορμόνες, οι κατεχολαμίνες συχνά προκαλούν άλλοτε άλλου βαθμού υπεργλυκαιμία που μπορεί να οδηγήσει σε εγκατάσταση σακχαρώδους διαβήτη με πολυουρία και πολυδιψία²⁰. Κατά τη διάρκεια των παροξυσμικών επεισοδίων μπορεί να περιγραφεί ωχρότητα προσώπου και σπανιότερα ερυθρότητα (flushing). Παρότι σοβαρές και ασυνήθεις καταστάσεις περιγράφονται στη βιβλιογραφία

ως άτυπες πρώτες κλινικές εκδηλώσεις του φαιοχρωμοκυττώματος, όπως καρδιογενές σοκ, ψύχωση, προεκλαμψία, εγκεφαλική αιμορραγία, χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο, ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης και διαβητική κετοξέωση, τις περισσότερες φορές αποτελούν στην πραγματικότητα ακραίες εκδηλώσεις σημείων και συμπτωμάτων που συχνά παραγνωρίζονται τόσο από ιατρό όσο και από τον ίδιο τον ασθενή. Σε κάθε περίπτωση, η διαφορική διάγνωση είναι ευρεία και περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα περισσότερο ή λιγότερο συχνών κλινικών καταστάσεων, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες και ισχαιμική νόσο, την απότομη διακοπή β-αναστολέων και κλονιδίνης, τη θυρεοτοξίκωση, την υπεραδρενεργική υπέρταση, το καρκινοειδές σύνδρομο, τη θεραπεία με συμπαθητικομμητικά φάρμακα ή αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης, το σύνδρομο υπεραερισμού, το σύνδρομο στέρησης αλκοόλης, την ημικρανία, την αγχώδη νευρωση και το μετεμμηνοπαυσιακό σύνδρομο^{3,21}.

Όπως στις 2 πρώτες περιπτώσεις ασθενών μας, το φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να εντοπίζεται σε υπόβαθρο οικογενών συνδρόμων. Από το 1990 μέχρι σήμερα, έχουν ταυτοποιηθεί συνολικά 14 προδιαθεσικά γονίδια που εντοπίζονται περίπου στο 1/3 των ασθενών με φαιοχρωμοκυττώματα και παραγαγγλιώματα^{8,22}. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες ενδοκρινολογίας αλλά και τις πιο πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες υπέρτασης, συνιστάται διενέργεια γενετικού ελέγχου σε όλους τους ασθενείς με διάγνωση φαιοχρωμοκυττώματος και παραγαγγλιώματος^{8,23}. Τα συνηθέστερα οικογενή σύνδρομα που περιλαμβάνουν την εμφάνιση φαιοχρωμοκυττώματος είναι τα ακόλουθα: 1) το σύνδρομο von Hippel-Lindau, που σχετίζεται με μια ποικιλία κακοήθων και καλοήθων νεοπλασμάτων, με συχνότερα αυτά του αμφιβληστροειδούς, της παρεγκεφαλίδας, αιμαγγειοβλάστωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (νωτιαίου μυελού, παρεγκεφαλίδας) και το καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων²⁴, 2) τη νευροϊνωμάτωση τύπου 1 ή νόσο von Recklinghausen, που χαρακτηρίζεται από café au lait κηλίδες στο δέρμα, οι οποίες εμφανίζονται στην παιδική ηλικία και αυξάνουν σε μέγεθος και αριθμό με την πάροδο του χρόνου, και από την ανάπτυξη νευροϊνωμάτων στην ενήλικη ζωή κυρίως στο δέρμα, στον εγκέφαλο, στον νωτιαίο μυελό²⁵, 3) οικογενή φαιοχρωμοκυττώματα και παραγαγγλιώματα που οφείλονται σε μεταλλάξεις των B και D υπομονάδων της μιτοχονδριακής σουκκινικής δευδρογενάσης^{26,27}. Ενώ αυτά τα σύνδρομα

συνήθως έχουν ήδη διαγνωστεί πριν την εμφάνιση του φαιοχρωμοκυττώματος, στο σύνδρομο MEN2 το φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση στο 10%-30% των ασθενών, ενώ εμφανίζεται περίπου στους μισούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της ζωής τους²⁸. Πιο ειδικά, ο τύπος MEN2A που αφορά την πλειοψηφία των περιπτώσεων MEN2, εκδηλώνεται με την εμφάνιση μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς, φαιοχρωμοκυττώματος και πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού λόγω πολυαδενικών παραθυρεοειδών όγκων, ενώ ο τύπος MEN2B περιλαμβάνει μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς και φαιοχρωμοκύττωμα, αλλά όχι υπερπαραθυρεοειδισμό.

Διαγνωστική προσέγγιση

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση του φαιοχρωμοκυττώματος, η αρχική εξέταση διαλογής είναι η μέτρηση των μετανεφρινών πλάσματος ή ούρων 24ώρου, οι οποίες έχουν ανώτερη διαγνωστική αξία από τις παλαιότερα χρησιμοποιούμενες κατεχολαμίνες ούρων ή το VMA^{8,29}. Πιο συγκεκριμένα, η μέτρηση των μετανεφρινών στα ούρα παρέχει άριστη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος, που αγγίζουν το 97% και 91%, αντίστοιχα³⁰. Σε περιπτώσεις που ο βιοχημικός έλεγχος αποβαίνει θετικός, ακολουθεί απεικόνιση για την εντόπιση του όγκου. Η αξονική τομογραφία με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού προτείνεται ως απεικονιστική εξέταση εκλογής και έναντι της μαγνητικής τομογραφίας⁸, λόγω της εξαιρετικής χωρικής της ανάλυσης για τον θώρακα, την κοιλιακή και πνευμονική χώρα, με εξαιρετική ευαισθησία για την εντόπιση του όγκου που κυμαίνεται από 88% έως 100%³¹⁻³⁴. Η μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να προτιμάται έναντι της αξονικής σε ειδικές περιπτώσεις όπως σε ασθενείς με αλλεργία στη σκιαστική ουσία ή σε ασθενείς των οποίων η έκθεση στην ακτινοβολία θα πρέπει να αποφεύγεται (εγκυμοσύνη, παιδιά, παρουσία χειρουργικών clips, ανάγκη επανειλημμένων απεικονίσεων όπως στα οικογενή σύνδρομα)⁸. Ωστόσο δεν είναι λίγες οι φορές που οι ασθενείς παραπέμπονται εξ αρχής για μαγνητική τομογραφία λόγω της εσφαλμένης εντύπωσης ότι παρέχει πιο λεπτομερείς πληροφορίες. Το μειονέκτημα της αξονικής, όπως και της μαγνητικής τομογραφίας, είναι ότι και οι δύο μέθοδοι στερούνται ειδικότητας για το φαιοχρωμοκύττωμα, το οποίο μπορεί να απεικονίζεται με διαφορετικούς κατά περίπτωση χαρακτηριστές ως ομοιογενής ή ετερογενής μάζα, νεκρωτικό με ελασβεστώ-

σεις, συμπαγές ή κυστικό.

Η απεικονιστική μέθοδος που επιβεβαιώνει τη λειτουργικότητα του φαιοχρωμοκυττώματος και τεκμηριώνει τη διάγνωση είναι το σπινθηρογράφημα με ¹²³I-MIBG⁸, με άριστη ειδικότητα τόσο για τα φαιοχρωμοκυττώματα (70%-100%) όσο και για τα παραγαγγλιώματα (84%-100%)³⁵⁻³⁷. Η μέθοδος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη και θα πρέπει να διενεργείται για την ανίχνευση πιθανής μεταστατικής νόσου. Σε ασθενείς με γνωστή μεταστατική νόσο, θα πρέπει να προτιμάται η απεικόνιση με ¹⁸F-FDG PET/CT⁸.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι, παρ' όλο που το φαιοχρωμοκύττωμα θεωρείται ιαθέν στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών που υπεβλήθησαν σε επιτυχή χειρουργική επέμβαση, ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής, μεταστατικής νόσου ή de novo εμφάνισης νέου όγκου παραμένει, όπως στην τελευταία περίπτωση ασθενούς που παρουσιάστηκε. Ο κίνδυνος αυτός είναι περίπου 5% κατά την επόμενη πενταετία αλλά πρακτικά εξαλείφεται μέσα στην επόμενη 15ετία³⁸. Ωστόσο, όπως και στη δική μας ασθενή, πολύ καθυστερημένες υποτροπές έχουν περιγραφεί μέχρι και 25 χρόνια αργότερα.³⁹ Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς νεαρότερης ηλικίας (<20 ετών), με συνδρομική παρουσίαση ή παραγαγγλιώματα και ασθενείς με μεγάλο μέγεθος όγκου⁴⁰. Συνεπώς, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες ενδοκρινολογίας για τα φαιοχρωμοκυττώματα/παραγαγγλιώματα συνιστούν ετήσια επανεκτίμηση σε όλους τους επιτυχώς χειρουργηθέντες ασθενείς για τουλάχιστον μία δεκαετία ή καθ' όλη τη διάρκεια ζωής στους υψηλού κινδύνου ασθενείς νεαρής ηλικίας, σε όσους έχουν ανιχνευθεί συναφείς γονιδιακές μεταλλάξεις και σε αυτούς με ευμεγέθεις ή εξω-επινεφριδιακούς όγκους^{8,40}. Ο επίσης μετεγχειρητικός επανέλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει προσεκτική λήψη του ιατρικού ιστορικού για την ανεύρεση σημείων και συμπτωμάτων ενδεικτικών υποτροπής, μέτρηση αρτηριακής πίεσης και βιοχημικό έλεγχο όπως περιγράφηκε προηγουμένως (μετανεφρίνες ούρων ή πλάσματος)^{8,40}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η προσεκτική λήψη του ιατρικού ιστορικού σε συνδυασμό με την καλή κλινική εξέταση αποτελούν βασική προϋπόθεση για να τεθεί η κλινική υπόνοια του φαιοχρωμοκυττώματος. Η κλασική κλινική τριάδα των συμπτωμάτων που θα πρέπει να αναζητάται περιλαμβάνει κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών και εφίδρωση. Η υπέρταση μπορεί να είναι μόνιμη ή παροξυσμική και συχνά συνυπάρχει με

ορθοστατική υπόταση, ενίοτε σοβαρή με συγκοπικά επεισόδια. Ωστόσο, το φάσμα των σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον όγκο είναι ευρύ και κυμαίνεται από εντελώς άτυπες εκδηλώσεις έως καταστροφικές για τη ζωή επιπλοκές, δικαιολογώντας απόλυτα τον χαρακτηρισμό του «μεγάλου μίμου». Η αρχική εξέταση διαλογής για τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος είναι η μέτρηση των μετανεφρινών πλάσματος ή ούρων 24ώρου. Ακολουθεί η εντόπιση του όγκου, με την αξονική τομογραφία να προτείνεται ως απεικονιστική εξέταση εκλογής έναντι της μαγνητικής τομογραφίας. Το σπινθηρογράφημα με ^{123}I -MIBG θα τεκμηριώσει τη διάγνωση επιβεβαιώνοντας τη λειτουργικότητα του φαιοχρωμοκυτώματος, με ιδιαίτερη αξία για την ανίχνευση μεταστατικών βλαβών. Σε κάθε περίπτωση, η αυξημένη επαγρύπνηση για την αναγνώριση των κλινικά ύποπτων σημείων και συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με την εξοικείωση με τα βασικά διαγνωστικά βήματα, είναι καθοριστικής σημασίας για την έγκαιρη διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος.

SUMMARY

P. Anyfanti, A. Lazaridis, K. Mastrogiannis, K. Tasios, D. Vasilakou, A. Kyriazidou, F. Aroutsidis, O. Pavlidou, E. Papoutsopoulou, V. Kotsis, A. Triantafyllou, I. Zarifis, S. Douma, E. Gkaliagkousi

Clinical presentation and diagnostic evaluation of pheochromocytoma series and literature review

Arterial Hypertension 2022; 31: 22-30.

Pheochromocytoma is a rare tumor frequently overlooked mainly due to the wide range of its clinical presentation, which may vary from entirely untypical signs and symptoms to life-threatening complications. Early diagnosis is of great significance not only because it represents a potentially curable form of secondary hypertension, but also because it is often related to familial syndromes, malignancy or metastatic disease. To this end, physicians need to be familiar with its clinical manifestations and diagnostic steps. Therefore, the present study aimed to present a series of recent cases treated in our center, with emphasis placed on patients' clinical presentation and diagnostic evaluation. In addition, relevant literature and current guidelines are being briefly reviewed regarding screening for pheochromocytoma and appropriate diagnostic procedures.

Key-words: pheochromocytoma, hypertension, case series, clinical presentation, diagnostic evaluation

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665-75.
- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134(4): 315-29. doi:10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00016
- Manger WM. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab* 2009; 41(9): 658-63. doi: 10.1055/s-0028-1128139
- Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul* 2017; 51(3): 168-81. doi:10.1515/enr-2017-0018
- Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, Edavalath M, Hanna FW. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(7): 442. doi:10.1007/s11906-014-0442-z
- Guerrero MA, Schreinemakers MJ, Vriens MR, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2009; 209(6): 727-32. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.022
- Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(4): 1122-32. doi:10.1210/jc.2016-3829
- Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(6): 1915-42. doi:10.1210/jc.2014-1498
- Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(4): 405-19. doi: 10.1016/j.beem.2011.12.006
- Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg* 2000; 179(3): 212-15. doi: 10.1016/s0002-9610(00)00296-8
- Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo A-P, Zinzindohou F, Chatellier G, Plouin P-F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2110-16. doi:10.1210/jc.2004-1398
- Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999; 141(6): 619-24. doi:10.1530/eje.0.1410619
- Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd R V, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010; 39(6): 775-83. doi:10.1097/MPA.0b013e3181eb4f0
- Pourian M, Mostafazadeh DB, Soltani A. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 15: 11. doi:10.1186/s40200-016-0230-1
- Sheps SG, Jiang NS, Klee GG. Diagnostic evaluation of pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*

- 1988; 17(2): 397-414.
16. Pacak K, Chrousos GP, Koch CA, Lenders JW, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: progress in diagnosis, therapy, and genetics. In: Margioris A, Chrousos GP, editors. *Adrenal Disorders*. 1 ed. Humana Press; Totowa: 2001; 479-523.
 17. Pogorzelski R, Toutounchi S, Krajewska E, et al. The effect of surgical treatment of pheochromocytoma on concomitant arterial hypertension and diabetes mellitus in a single-centre retrospective study. *Cent Eur J Urol* 2014;67(4):361-5. doi:10.5173/cej.2014.04.art9
 18. Baguet J-P, Hammer L, Mazzucco TL, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(5): 681-6. doi:10.1530/eje.0.1500681
 19. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist* 2008; 13(7): 779-93. doi:10.1634/theoncologist.2008-0043
 20. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin P-F. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21(9): 1703-7. doi:10.1097/00004872-200309000-00020
 21. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, et al. Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites. *Clin Chem* 2018; 64(11): 1646-56. doi:10.1373/clinchem.2018.291369
 22. Buffet A, Venisse A, Nau V, et al. A decade (2001-2010) of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab* 2012; 44(5): 359-66. doi:10.1055/s-0032-1304594
 23. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
 24. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet (London, England)* 2003; 361(9374): 2059-67. doi:10.1016/S0140-6736(03)13643-4.
 25. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Prim* 2017; 3: 17004. doi:10.1038/nrdp.2017.4
 26. Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, et al. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002; 39(3): 178-83. doi:10.1136/jmg.39.3.178
 27. Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001; 69(1): 49-54. doi:10.1086/321282
 28. Modigliani E, Vasen HM, Raue K, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med* 1995; 238(4): 363-7. doi:10.1111/j.1365-2796.1995.tb01211.x
 29. Manu P, Runge LA. Biochemical screening for pheochromocytoma. Superiority of urinary metanephrines measurements. *Am J Epidemiol* 1984; 120(5): 788-90. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113947
 30. Perry CG, Sawka AM, Singh R, Thabane L, Bajnarek J, Young WFJ. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(5): 703-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02805.x
 31. Jalil ND, Pattou FN, Combemale F, et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE). *Eur J Surg* 1998; 164(1): 23-8. doi:10.1080/110241598750004913
 32. Lumachi F, Tregnaighi A, Zucchetto P, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl Med Commun* 2006; 27(7): 583-7. doi:10.1097/00006231-200607000-00006
 33. Luster M, Karges W, Zeich K, et al. Clinical value of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography (18F-DOPA PET/CT) for detecting pheochromocytoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(3): 484-93. doi:10.1007/s00259-009-1294-7
 34. Berglund AS, Hulthén UL, Manhem P, Thorsson O, Wollmer P, Törnquist C. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and computed tomography (CT) in clinical practice. Primary and secondary evaluation for localization of pheochromocytomas. *J Intern Med* 2001; 249(3): 247-51. doi:10.1046/j.1365-2796.2001.00792.x
 35. Bhatia KSS, Ismail MM, Sahdev A, et al. 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(2): 181-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03256.x
 36. Wiseman GA, Pacak K, O'Dorisio MS, et al. Usefulness of 123I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial. *J Nucl Med* 2009; 50(9): 1448-54. doi:10.2967/jnumed.108.058701
 37. Fiebrich H-B, Brouwers AH, Kerstens MN, et al. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123I)-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10): 3922-30. doi:10.1210/jc.2009-1054
 38. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders J, Djadi-Prat J, Plouin P, Steichen O. Management of Endocrine Disease Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(4): R135-45. doi:10.1530/EJE-16-0189
 39. Thai E, Gnetti L, Gilli A, Caruana P, Valle R, Buti S. Very late recurrence of an apparently benign pheochromocytoma. *J Can Res Ther* 2015; 11(4): 1036. doi:10.4103/0973-1482.154942
 40. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on modern management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrinol Metab* 2017; 32(2): 152-61. doi:10.3803/EnM.2017.32.2.152.