

Feokromositomada (Pheochromocytoma) yeni görümler

Dr. Bilgin Timuralp (x)

Dr. Cemal Lüleci (xx)

Pheochromocytoma (Ph.) kromafin hücreli, çoğunlukla adrenal bezinden menşee alan, hemen daima metabolik belirtili, bazen de malin yapıları bir tümördür.

Ph. ilk defa 19. yüzyıl sonlarında tarif edilmiştir. Bazı tip paroksizmal hipertansiyonların bu tümörler sebebi ile olduğu Mayo tarafından teferruatlı olarak bildirilmiştir (1). Mayo'nun bu vakasında cerrahi olarak şifa meydana gelmiştir. İlk defa 1945 de farmakolojik testler ortaya atılarak muvaffakiyetle tatbik edildi (2). Katekolamin metabolitlerinin idrarla atıldığının tesbiti ve bunlardan VMA'in kantitatif tayini de 1945 senesinde olmuştur (3).

İnsidans :

Teşhis imkânları arttıkça insidans da artmaktadır. Mayo kliniğindeki 15984 otopside 15 adet bulunmuştur. Bu aşağı yukarı % 0,1'e tekabül etmektedir. Hipertansiyonlularda bu Ph. oranı % 0,5-1 arasındadır (4). % 5'i diğer ektodermal defektlerle beraberdir (5).

Anatomi :

Kromafin hücreler oldukça genişçe bir alana yayılmıştır. Adrenal medulla, paraganglia (retroplevral veya retroperitoneal sempatik zincirlerde), Zunkerkanlı organları (abdominal aortun bifürkasyonu önündeki bir çift yapı), kemoreseptör alanlar (glomik doku, karotid bifürkasyonu, jugulerin civar dokusu) ve insan derisinde bulunurlar. Bir çok ekstraadrenal kısımlar puberteye kadar gelişme gösterir. Çocuklarda tesbit edilen bu artık kromafin hücreler çoğunlukla ekstrarenal Ph'ya sebep olurlar. Ph. kromafin hücrelerin oturduğu her yerde (deri hariç) tesbit edilebilir.

Fizyoloji :

Epinefrin adrenal medullasının major hormonudur. Katekolaminlerin % 80'ini teşkil eder.

Norepinefrinin major kaynağı postgangliyonik sempatik hücrelerdir. Katekolaminler medullar kromafin hücrelerinin sitoplazmik granüllerinde depo edilirler. Bunlar aynı zamanda ATP

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Öğretim Görevlisi.

(xx) Aynı Klinik Asistanı.

ihativa ederler. ATP, AT fosfataz tarafından hidrolize edilerek granüllerin çözülmesini sağlar ve hormon açığa çıkar.

Adrenomedüller hormonlar fizyolojik tesirleri ile organizmayı ortama ve acil durumlara hazır hale getirir. Epinefrin ve norepinefrinin her ikisi de direk inotrop ve kronotrop olarak kalbe etki yaparlar. Myokarda direk etki ile iş talebini aittirirler (3). Norepinefrin daha ziyade diastolik ve sistolik hipertansiyona sebep olur. Bunların yanında glikojenolize sebep olduğu (6,7) ve insülin sekresyonunu azalttığı bildirildi (8, 9, 10, 11, 12).

Yapım ve yıkım tablo I de gösterilmiştir. İntranöral monoaminooksidaz ve katekol -0- metil transferaz tesiri ile katekolaminler dihidroksi mandalik asit ve 3 metoksi 4 hidroksi mandalik aside çevrilir (13).

Genel olarak Ph.'ler bol miktarda katekolamin imali ile bunları ya depo ederler veya sirkülasyona verirler (14). Ufak Ph.'ler aktif metabolik forıma dönmeye meyillidirler. Buna zıt olarak büyük tümörlerde katekolaminler daha çok metabolize olmaya meyillidir.

Artmış sekresyonun iki sebebi olabilir:

1. Tümörde katekolaminlerin depolanması bozuktur.

2. Normal hormonun açığa çıkışında bozukluk vardır.

Araştırmalarda kromafin hücre granüllerindeki aminlerin depolanmasının normal adrenal medullasındaki gibi olduğu, diğer taraftan innerve olmayan tümör hücrelerinden katekolaminlerin açığa çıkmasının anormal ol-

duğu tesbit edilmiştir. Tümörden çıkan katekolaminler kromafin hücrelerinde depolanmadan salınır ve açığa çıkış hızı tümöre göre değişen sentez hızına dayanır (15). Bunlarda VMA/katekolamin oranı yüksektir. Fazla salgılanıp çabuk inaktive olan katekolaminlerden dolayı asemptomatik Ph.'lara daha çok laparotomide ve otopside rastlanır.

Katekolaminlerin metabolitleri olan 3 metoksi 3 hidroksi phenyleglycol, normetanefrin ve metanefrin kolayca tayin edilebilir (16). Normetanefrin ve metanefrin toplamının insan idrarındaki VMA'ya eşit olduğu gösterilmiştir. Klinik belirtileri ile hormonal anormallikler tümör katekolamin sekresyon hızı ile yakından ilgilidir. Robinson ve arkadaşları VMA (homo vanillik asit) ve 3 methoxythyramine'in malin Ph.'da arttığını göstermişlerdir (17). Epinefrin husule getiren Ph.'ların umumiyetle adrenal menşeli olduğu düşüncesi ispat edilememiştir. Katekolaminler kan-likör barajını zor geçerler.

Klinik tanı :

Ph. doğrudan doğruya hacmi ile belirti verir de esas belirtiler katekolaminler ile meydana gelir. Subjektif bulgular baş ağrısı, göz kararması, çarpıntı, görme bozukluğu, karın ağrısı, halsizlik, terleme, bulantı-kusma ve zayıflamadır. Hipertansiyon, anormal glikoz tolerans testi veya hiperglisemi, glikozüri, proteinüri, silendirüri, polisitemi ve hafif hipopotasemi klinik bulguları meydana getirir (18). Bunların diabetes mellitusunda ketoasidoz meydana gelmez (19). Ph. vakalarının bazılarında meydana gelen postural

hipotansiyonu izah etmek oldukça zordur. Plazma volüm azalması ve K ile ilgili olabilir (4).

Paroksizmal hipertansiyon: % 26-50 oranında görülür (20). Bu hipertansif olay intermittent baş ağrısı, çarpıntı, taşikardili veya taşikardisiz şiddetli terleme, solgunluk, bulantı, hafif titreme, kuvvetsizlik, endişe, karın ağrısı, göğüs ağrısı, dispne, parestezidir. Aksırma, sigara içme, postür değişikliği, abdominal tazyik, seksüel münasebet, yemek yeme hazırlayıcı faktörler arasında tesbit edilmiştir. Vakaların yarısında kriz 40 dakikadan azdır. Kan basıncı bu olaydan evvel ve sonra normal seviyede ise de katekolamin ekskresyonu ve katekolamin metabolitleri yüksek orandadır.

Devamlı hipertansiyon: Vakaların en az yarısında görülür. Devamlı hipertansiyonlu hastada ayrıca, şiddetli paroksizmal hipertansif krizler de meydana gelebilir. Bu tip hastalarda paroksizmal taşikardilere pek sık rastlanmaz. Şok ve hipertansiyon ise daha ziyade bu tip hipertansiyon vakalarında görülür.

Familiyal Ph. :

Tümörler en az iki-üç jenerasyon genetik olarak naklolunabilir. İlk defa 1957'de familiyal olan ve cerrahi olarak tedavi edilen iki vaka etraflı bir şekilde yayınlandı (21). Daha sonra başka hastalıklarında buna iştirak ettiği anlaşıldı. Bu ilave hastalıklar umumiyetle nöroektodermal oldukları halde son zamanlara kadar tesadüf bulgusu olarak kabul edildiler. İlk defa Sipple paratiroid adenomu, bilateral familiyal Ph. ve amiloid stromalı tiroid kanserinin tesadüfi olarak bir arada

bulunmadıklarını ortaya attı (22). Daha sonraları bir çok yazar bu hususu doğrulayan müşahedelerini yayınladılar (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30). Williams 17 vaka analize ederek mevcut sendromun endokrin adenomatozisten ayrı olduğunu açıkladı (31). Schimke bu vakalarda tesbit edilen diarenin tiroid medullar kanserinden salgılanması muhtemel prostaglandin ile ilgili olabileceğini, mevcut paratiroid adenomunun da salgılanan kalsitonin sebebiyle sekonder olduğunu bildirdi (27). Ph'in % 10-15 inde neurofibromatoz bulunur. Ayrıca Ph. sinir sistemi tümörleri ile beraber bulunabilir. Bunlar arasında astrositik tümörler, paragangliomalar, shwannomalar sayılabilir (32, 33).

Ayırıcı tanı :

Bilhassa çocuklarda çok zordur. Neuroblastoma ve ganglioneuromalar da katekolamin ve mahsüllerinin miktarını arttırmaları ve hipertansiyon ile beraber olabilirler. Abdominal bölgede daha çok bulunan ganglioneuromalar bilhassa gençlerde olur ve malin neuroblastomalara dönüşür. Kilo kaybı ve diareye sık rastlanır. Ph. Riley-Day (familiyal dysautonomia) sendromuna benzeyebilir. Bu kongenital çocukluk hastalığının da ısı regülasyon bozukluğu, hipertansiyon, lakrimasyon defekti, ağrıya duyarsızlık, postural hipotansiyon, terleme, hiporefleksi ve deri tezahürleri kardinal semptomlardandır. Acrocinia çocukluk hastalığıdır, hipertansiyon terleme ve taşikardi ile beraberdir, Bu hastalarda da katekolaminler idrarda artar (34).

Büyüklerde diabetes mellitus, anksiyete nörozu, epilepsi, kurşun zehir-

lenmesi, porfiriya, non-kromafin ganglioneuromalar, neuroblastomalar norepinefrin, metanefrin ve VMA'yı yükseltir (24). Wolf'un bu çalışmasında 73 neuroblastomun 68 inde VMA artmıştır. Kaide olarak neorblastomalarda idrarda VMA artmıştır. Buna zıt olarak Ph. malin oluncaya kadar dopamin ve homovanilik asit artmaz (35). Ph.'in semptom vermemesi ve non-metabolik seyretmesi malin görülme insidansından da azdır. Bunlardan pek azı kadındır (36).

Laboratuvar :

A. Provokasyon testleri: Bunlar parok ismal hipertansiyon krizlerini ortaya çıkarır. Hastaya normotensif fazda yapılır.

a- Histamin testi-histamin fosfat, 0,01-0,025 mg., İ. V. süratle verilir. Normal insanda tansionda hafif düşme, baş ağrısı, yüz kızarması görülür. Ph.'lı hastada kısa süreli düşmeden sonra süratli bir yükseliş tesbit edilir. Eğer 30-35 mm Hg.dan fazla ise pozitif reaksiyondan bahsedilir. Bu test Ph.'lı hastaların büyük kısmında pozitifdir. Hafif bir hipertansiyonluda bu kadar yükselme görülmez. Aşırı tansiyon yükselmesi olursa 5 mg. regitin verilir. Yanlış pozitif netice % 2, yanlış negatif netice ise % 8-75 arasında değişmektedir (37).

b- Metacholinhydrochlorid (Mec-holyl)-12,5-*u5* mg. mecholyl deri altına verildiği zaman normal insanlarda hipersalivasyon, terleme ve kan basıncının hafif düşmeyi müteakip tedrici yükselme ile normalin biraz üstünde (10-15 mm Hg). sabit kaldığı görülür. Ph.'da kan basıncı süratle yükselir, bazende tehlikeli hudutlara çıkar. 1 mg. at-

ropin sülfat hazır bulundurulmalıdır. Provokasyon testlerinin artık modası geçmiş, yerlerini katekolamin ve metabolitlerinin tayinine bırakmıştır (18).

B. Blokaj testler :

a- Regitin testi 0,5 mg. regitin İ. V. bir dakika zarfında verildiği zaman vazodepresör bir tesir icra eder. Normal insanlarda geçici bir düşme meydana gelir. Ph.'lı hastalarda bu düşme 5 dakikaya kadar devam eder, sistolik 35 mm Hg., diyastolik 25 mm Hg. dan fazla düşüş gösterir. Regitin testi yapılan hastalar üremik olmamalı ve 48 saat içinde sedatif kullanmamış olmaları gerekir. Esansiyel hipertansiyon ve serebrovasküler hastalığı olanlarda yanlış netice verebilir (39). Cerrahi olarak Ph. olduğu tesbit edilen 26 hastanın 19'unda bu test müsbet bulunmuştur. Yanlış pozitif neticeler % 0-9 arasında, yanlış negatif neticeler ise % 30-50 arasında değişmektedir (37).

C- Glukagon testi: Esasında bir nevi provokatif test olmakla birlikte kan glikoz ve insulini ile ilgisi dolayısı ile ayrı mütalaa edilebilir. 0,5-1 mg. İ. V. glukagon enjeksiyonundan sonra böbrek üstü bezinden açığa çıkan katekolaminlerin yaptığı reaksiyonlar tetkik edilir (38).

D. 24 saatlik idrarda 50 mikrogramdan fazla epinefrin muadili katekolamin metabolitlerinin bulunması Ph. için karakteristiktir. Paroksistik nöbetlerde bu miktar çok daha yüksek seviyelere çıkar. Yanlış negatif netice % 0,25 arasında, yanlış pozitif netice ise % 0-2 dir (37). Nöbet dışında daha fazla yanlış neticeler elde edilebilir. Egzogen kaynaklı katekolaminler id-

rar toplanmadan evvel vücuttan atılmış olmalıdır. Serotonin, dihydroxyphenly alanin, dopamin, norepinefrin veya bir adet muz katekolamin ekskresiyonunu anormal seviyelere çıkarabilir. Bazı burun damlaları, bronkodilatörler, yüksek üriner katekolamin seviyelerine sebep olabilirler. Bazı ilaçlar (tetracyclin, alphamethyldopa, chlortetracyclin, erithromycin, oxytetracyclin, kinidin, idrarda safra pigmentinin artması) kromatografik katekolamin tayininde etkili olabilirler. Normal VMA itrahi 24 saatte 2-7 mg., metanefrin 1 mg.'den az, normal adrenal ve noradrenalin ise 100 gamma kadardır (40). VMA testinin halâ tarama çalışmalarına müsait en iyi test olduğu kabul edilmektedir (41).

E. Thyramine testi ve modifikasyonları: Thyramine (p. hydroxy phenethylamine) indirek etkili bir sempatomimetik amindir. Sempatik sinir uçlarından aktif formda norepinefrin açığa çıkartarak fizyolojik etki yapar. Thyrosine prekürsörüdür. Karaciğerde MAO tarafından parçalanır. MAO ile tedavi olanlarda veya peynir yiyenlerde hipertansiyona sebebiyet verir (42). Bu testi ilk defa 1964 de Engelman ve Sjoerdsma Ph.'lılarda tatbik ettiler (43). Hipertansiyonun diğer formlarında genellikle menfi neticelet elde edilir.

Thyramine'in yaptığı hipertansiyon genellikle kısa süreli ve dozla ilgilidir (44). Thyramine tümör dokusuna etkili değildir. Thyramine artan dozlarda İ. V. verilerek idrarda 3-met-hoxy 4-hydroxymandelik asit aranarak değişik bir test de ortaya atıldı. Bu modifikasyon katekolamin açığa çıkarması esasına dayanır. Ph.'lı vakalarda bu esnada ölçülen sistolik kan

basıncının 100 mikrogram thyramine'den sonra 20 mm Hg. artması esasına dayanır (45).

F. Rontgen: İ. V. pyelografi, retroperitoneal hava ensüflasyonu, aortogram, alt vena kava kateterizasyonu, ekstrarenal lokalizasyonlar için toraksın paravertebral bölgelerinin oblik grafide tetkiki ile tümörü tesbit etmek mümkündür. Süperior ve inferior vena kavanın muhtelif seviyelerinde veya adrenal veninde plazma katekolaminlerinin tayini ile lokalizasyon hakkında fikir edinilebilir (46). Urografi esnasında çekilen nefrotomografiler nekrotik, vasküler veya avasküler dokuları ortaya çıkarabilir (47).

Tümör lokalizasyonu :

Tümör nadiren palpe edilir. Yukarıda bahsedilen çeşitli testlerin yardımı ile tümörün çok değişik yerlerde lokalize olabileceği ve bunların oranının eskiden zannedildiği gibi az olmadığı anlaşılmıştır (48, 49, 50). Bazen yatarak çekilen düz karın filminde-kitle görülebilir. Sürenal bölgesinin tomografisi veya retroperitoneum ile yeri lokalize edilebilir. Fakat verilen hava veya CO2 direk tesirle hipertansiyon krizi yapabilir. Torasik tümörler göğüs filminde görülebilir (51). % 95 karında bulunur ve ancak % 15 palpe edilebilir. İdrar etmeyi müteakip hipertansiyon olması mesane Ph.'ını düşündürmelidir (52).

Malin karakterli Ph.'lar genellikle ileri yaşta görülür. Histolojik olarak ayırmak güçtür. Aberan kromafin dokusunun bulunamayacağı yerde bu dokuya rastlanırsa metastaz kabul etmek lazımdır. Esas tümör gibi bunlar da sekresyon yaparlar. En çok kemiğe, ka-

raciğer ve lerb bezlerine metastaz yaparlar. Neuroblastomada aynı hücre dizisinden menşer alır, fakat histolojisi farklıdır. Çocuklarda çok nadiren malin Ph. tesbit edilebilir (53).

Tedavi :

Tıbbi tedavi: Cerrahi olarak tümörün çıkarılması esas tedavi olarak kabul edilmelidir. 10 hastanın 9'u cerrahi ekstripsiyon için uygundur. Metastaz veya civar dokulara invazyon gösteren Ph.'lar cerrahi olarak çıkarılmazlar. Preoperatif olarak Ph.'lı hastalara alfa veya beta blokerler verilir (54, 55).

Phentolamine (Regitin) ve phenoxybenzamine alfa adrenerjik blokaj için en uygun ilaçlardır. Phenxybenzamine oral olarak verilebilir. Hipertansif krizi önler, kan basıncını düşürür. Hipermetabolizma tezahürlerinin çoğunu iyileştirir. Phenoxybenzamine hem benin hem malin Ph.'da, uzun süreli tedavi için kullanılır. Tyrosine hydroxylase inhibitörü, alfa MPT artmış olan katekolamin sekresyonunu azaltır. Bu ilaçlarla genellikle klinik iyilik ve belirli bir kan basıncı azalması temin edilir.

Ph.'lı hastalar normal kan/plazma oranına sahiptir. Bu bazı hastalarda nadiren azalmıştır. Tümör rezeksiyonu esnasında kaybolan kan replase edilmelidir. Bütün ameliyet boyunca dikkatli ve devamlı arteriyel basınç, santral venöz basınç tatbiki ve EKG kontrolü gerekir. Anestezî için en uygun olan halotendir. Epinefrinin sebep olduğu kardiyak ekstrasistoller için lidokain kullanılır. Propranolol bir beta adrenerjik blokaj yapıcı ajandır. Aritmileri

kontrolde likokainden daha tesirlidir. Regitin faydalı olmakla beraber ameliyat süresinde şok meydana getirme tehlikesi vardır (7).

Cerrahi tedavi: İntraabdominal Ph. lar mutlaka laparotomiye tabi tutulmalı ve bir kısmının multibl olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Kromafin dokulu bütün abdominal bölge dikkatle alınmalıdır. Bunlar adrenal glandlar, çevredeki nekrotik doku, pelvik organlar ve aort bifurkasyonundaki Zunkerkanlı organıdır. Şüpheli lezyonlar palpe edilirken arteriyel basınç ölçülmelidir. Tümörün lokalizasyonu bakımından bu çok faydalıdır. Tümör dokusunu elimine edebilmek için yanındaki fibröz ve yağ dokuları ile beraber alınmalıdır. Bazan malin Ph.'ın karakteristik histolojik özellikleri tesbit edilemediğinden çıkarılan parçanın civar dokulara invazyon yapıp yapmadığı daha operasyon odasında iken araştırılmalıdır. Eğer malinite tesbit edilirse lokal lenf bezi çıkarılmalıdır.

Muvaffakiyetle yapılan cerrahi tedaviler hemen bütün metabolik bozuklukları ortadan kaldırabilir. Colwell ve Vance preoperatif devrede yaptıkları testlerden elde ettikleri neticelerin postoperatif olarak tamamen düzeldiğini görmüşlerdir (9, 12).

Prognoz :

Malin Ph.'ın prognozu kötüdür (56). Kaide olarak hastalar teşhisten sonra 3 yıl içinde ölürler. Çok az hastanın 8 yıla kadar yaşadığı bildirilmiştir. Benin olanlarda serebral veya kardiyovasküler arızalar mortalitede birinci sırayı işgal ederler.

LITERATÜR

- 1- Mayo, C. H.: Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve. Report of a case, *JAMA*, 89: 0147, 1927.
- 2- Roth, G. M., Kvale, W. F.: A tentative test for pheochromocytoma, *Amer. j. Med. Sci.*, 210: 653, 1945.
- 3- Armstrong, M. D., Mc Millan, A.: Identification of major urinary metabolite of norepinephrine *Fed. Proc.*, 16: 146, 1957.
- 4- Melman, L. K.: Textbook of endocrinology, 4. ed., W. B. Saunders com. Philadelphia, Ed.: Williams, H. R., 1968, p. 387.
- 5- Sjoerdsma, A.: Textbook of medicine, 12 ed., Saunders, Philadelphia, 12. Ed.: Beeson, P., 1967, p. 1353.
- 6- Spergel, G., Bleicher, S. J., Ertel, N. H.: Carbonhydrate and fat metabolism in patients with pheochromocytoma, *New Eng. Med.*, 278: 803, 1968.
- 7- Hillestad, L., Brodwall, E.: Pheochromocytoma (A review of clinical findings in ten cases), *Acta Med. Scand.*, 187: 313, 1970.
- 8- Porte, P. jr., Effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man, *j. Clin. Invest.*, 45: 228, 1966.
- 9- Vance, j. E., Buchanan, K. D., O'hara, D., Williams, R. H., Parthe D. jr.: Insulin and glucagon responses in subjects with pheochromocytoma: effect of alfa adrenergik blockade, *j. Ölin. Endocr.*, 29: 911, 1969.
- 10- Editorials: Phentolamine probes in pheochromocytoma, *jAMA*, 211: 292, 1970.
- 11- Wilber, j. F., Turtle, j. H., Crane, N. A.: Inhibition of insulin secretion by a pheochromocytoma, *Lancet*, II: 733, 1966.
- 12- Colwell, j. A.: Pheochromocytoma and insulin, *Lancet*, I: 668, 1968.
- 13- Sjoerdsma, A., A., Leeper, L. C., Terry, L. L., Udenfriend, S.: Studies on biogenesis and metabolism of norepinephrine in patients with pheochromocytoma, *j. Clin. Invest.*, 38, 31, 1959.
- 14- Käser, H. Türlet, K., Wagner, H. P.: Catecholamines in phaeochromocytoma, normal stroge but abnormal release. *Lancet*, I: 793, 1968.
- 16- Engelman, K., Portnoy, B., Lovenberg, I.: Sentitive and specific double isotope derivative method for the determination of catecholamines in biological specimens, *Amer. j. Med. Sci.*, 255: 259, 1969.
- 17- Robinson, R., Smith, P., Wittaker, S. R. F.: Secretion of catecholamines in malignant pheochromocytoma, *Brit. Med. S.* 1: 1422, 1964.
- 18- Hamrin, B.: Sustained hypotansion and chok duet o an adrenaline secreting phaeochromocytoma *Lancet*, II: 123, 1962.
- 19- Esk-Upmark, E., Knutsson, F., Thoreis, L.: Pheochromocytoma, diagnostic features, *Acta Med. Scand.*, 182: 673, 1967.
- 20- Wolf, R. L., Mendlowitz, M., Fruchter, A.: Diagrosis and treatment

- of pheochromocytoma, Mount Sinai j. Med. 37: 549, 1970.
- 21- Calkins, E., Howard, J. E.: Bilateral familial pheochromocytoma with paroxysmal hypertension: j. Clin. Endocr., 7: 475, 1947.
 - 22- Sipple, J. H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland, Amer. j. Med., 31: 163, 1961.
 - 23- Cushman, P. jr.: Familial endocrine tumors: Report of two unrelated kindred affected with pheochromocytomas, and also with multiple thyroid carcinomas, Amer. j. Med., 32: 352, 1962.
 - 24- Nourouk, D. S.: Familial pheochromocytoma and thyroid carcinoma, Ann. Intern. Med., 60: 1028, 1964.
 - 25- Schimke, R. N., Hartmann, W. H.: Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma, Ann. Int. Med., 63: 1027, 1965,
 - 26- Urbanski, F.X.: Medullary thyroid carcinoma, parathyroid adenoma, and bilateral pheochromocytoma j. Chronic. Dis., 20: 627, 1967.
 - 27- Schimke, R. N., Hatman, W. H., Prout, T. E., Rimorno, L.: Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas: New Eng. j. Med., 279; 1, 1968.
 - 28- Sarosi, G., Doe, R. P.: Familial occurrence of parathyroid adenomas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid with amyloid stroma (Sipple's Syndrome). Ann. Intern. Med., 68: 1305, 1968.
 - 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, 47: 371, 1968.
 - 30- Catalona, W. J., Engelman, K., Ketchum A. S., Hammond, W. G.: Familial medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and parathyroid adenoma (Sipple's syndrome), Cancer, 28: 1244, 1971.
 - 31- Williams, E. P.: A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma j. Clin. Path, 18: 288, 1965.
 - 32- Glushien, A. D., Mansuy, M. M., Littman, D. S.: Pheochromocytoma: Its relationship to the neurocutaneous syndromes, Amer. j. Med., 14: 318, 1953.
 - 33- Tamura, P. Y., Lawrence, L. T.: Multiple tumors of the sympathetic system: A report of a case of malignant schwannoma associated with a functioning malignant pheochromocytoma, Cancer, 9: 293, 1956.
 - 34- Hirschman, S.Z., Feingold, M., Boylen, C.: Mercury in house paint as a cause of acrodynia, New Eng. j. Med., 269: 889, 1963.
 - 35- Türler, K., Kaser, H.: Quantitative fluorimetric determination of urinary dopa and its significance for the diagnosis of neural crest tumors, Clin. Chim. Acta, 32: 41, 1971.
 - 36- Pecherstarfer, M., Raptis, S.: Über einen Fall eines malignen Pheochromocytoms, Wien. Klin. Wschr., 78: 459, 1968.

- 37- Amery, A., Conway, j., Arbor, A.: A critical review of diagnostic tests for pheochromocytoma, *Amer. Heart. j.*, 73: 129, 1967.
- 38- Lawrence, A. M.: Glucagon provocative test for pheochromocytoma, *Ann. Int. Med.*, 66: 1091, 1967.
- 39- Spergel, G., Leonerd, j. L. Chowdhury, F. R., Rodman, H. M., Ertel, N. H., Bleicher, S. j.:
- 40- Ziegler, W. H.: Diagnosis and therapy of pheochromocoytoma, *Ther. Umseh.*, 26: 664. 1969.
- 41- Brown, W. G.: Vanilmandelic acid screening test for pheochromocytoma and neuroblastoma, *Amer. j Clin. Path.*, 46: 599, 1966.
- 42- Editorials: The practical pharmacology of pheochromocytoma, *New Eng j.. Med.*, 278: 733, 1968.
- 43- Engelman, K., Sjoerdsma, A.: A new test for pheochromocytoma, *jAMA*, 189: 81, 1964.
- 44- Engelman, K., Horwitz, D., Ambrose I. M. Sjoerdsma, A.: Furthe. evaluation of the thyramine test for pheochromocytoma, *New Eng. j. Med.* 278: 705, 1968.
- 45- Von Studnitz, A., Lyungberg, O.: Thyramine test and pheochromocytoma, *Acta. Med. Scand.*, 182: 341, 1967.
- 46- Sullivan, j. M.: Pheochromocytoma, *Arch. Surg.*, 104: 130, 1972.
- 47- Olson, H. H., Paulson, P.S., Beilin, L.B., Ohtake, C.: Pheochromocoytoma: Current concepts of diagnosis and management, *Ann. Surg.*, 37: 455, 1971.
- 48- Maier, H. C., Humpreys, C.H.: Intrathoracic pheochromocytoma with hypertension, *Ann. Surg.*, 130: 1059, 1949.
- 49- Rosenberg, L. M.: Pheochromocytoma of the urinary bladder, *New. Eng. j. Med.*, 257: 1212, 1957.
- 50- joseph, j.: Malignant Pheochromocytoma of the organ of Zuckerdandl with functioning metastases, *Brit. j. Ürol.*, 39: 221, 1967.
- 51- Green, W. O., Bassett, F. H.: Intrathorasic pheochromocytoma: Report of a case, *Amer. j. Clin. Path.*, 35: 142, 1961.
- 52- Zimmermann, I. j., Biron, R. E., Mc Mahon, H. E.: Pheochromocytoma of the urinary bladder, *New Eng. j. Med.*, 249: 25, 1953.
- 53- Latham, S. C.: Malignanth pheochromocoytoma, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 61: 1107, 1968.
- 54- Buist, N. R. M., Mijer, F., O'Brien, D.: Treatmert of pheochromocytoma with a beta-adrenargic blocking agent, *Arch. Dis, Child*, 41: 435, 1966.
- 55- Crago, R. M., Echoldt, j. W., Wiswell, j. G.: Pheochromocytoma: Treatment with alpha-and beta-Adrergic blocking durgs, *JAMA*, 202: 870, 1967.
- 56- Schoneberk, j.: Malignant pheochromocytoma, *Scand. j. Urol. Nephrol.*, 3: 64, 1969.

SUMMARY

NEW ASPECTS IN PHEOCHROMOCYTOMA

Pheochromocytoma is an uncommon and important disease, characterized by hypertension that is sometimes paroxysmal.

We reviewed new clinical studies and biochemical tests in this report.