

Feokromositoma, adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden köken alan, epizodik katekolamin salınımına bağlı semptomlara yol açan bir nöroendokrin neoplazidir (1). İntra-adrenal bir paraganglioma olarak nitelendirilmektedir (2). Hipertansiyonun nadir bir nedeni olup, hipertansiyon vakalarının %0,1-0,2'sinden sorumludur. Popülasyona dayalı kanser çalışmalarında, sıklığı yaklaşık olarak milyonda iki vakadır. Feokromasitoma sıklıkla 4. ve 5. dekatta saptanırken, yetişkinlerde her iki cinste eşit oranda görülür. Vakaların %10'u pediatrik yaş grubunda görülmekte olup bu yaş grubunda erkek predominansı vardır. Otopsi serilerinde feokromasitoma sıklığının ilerleyen yaşla arttığı bildirilmektedir. Vakaların %50-%75'ine yaşam sırasında tanı konmuyor olması feokromasitomaların çoğunun klinik semptomaya yol açmıyor olduğunu düşündürmektedir (1).

Feokromasitomaların yaklaşık %90'ı unilateral, soliter, medüller tümörler olarak saptanır. Yaklaşık %10'u bilateraldir ve bunların çoğu familial sendromlarla beraber görülür. Yaklaşık %10'u extra-adrenal bölgelerde görülür ve paraganglioma olarak adlandırılır. Yaklaşık %10'u maligndir, %10'u da hipertansiyonla ilişkili değildir. Feokromasitomalar genellikle bu "10' lar kuralı"na uyarlar (3).

Ailesel feokromasitoma

Ailesel feokromasitoma tipik olarak sendromların bir parçası olarak, daha sık olarak bilateral ve nadiren malign olarak karşımıza çıkar. Tüm feokromasitomaların yaklaşık %10'u ailesel özellik taşıırken bazı merkezlerde bu oran %25-30 olarak bildirilmiştir (4).

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, canerozbey@ohu.edu.tr

ganglion sistemi baş-boyun başta olmak üzere toraks ve pelviste bulunur. Sempatik paraganglion sistemi başlıca abdomen ve pelviste, vertebral sempatik sinir zinciri boyunca bulunur.

Baş-boyun paragangliomaları anatomik lokalizasyonlarına göre adlandırılırlar. Karotid cisimciğinde yerleşenler *karotid cisim paraganliomu*, orta kulakta, jugulotimpanikumda yerleşenler *jugulotimpanik paraganlioma*, vagus sinirinde yerleşenler *vagal paraganlioma*, larinkste yerleşenler *larineal paraganlioma* olarak adlandırılır. Baş-boyun paragangliomaları genellikle non-fonksiyonel olup katekolamin sekrete etmezler. Boyun ultrasonografisi sırasında insidental olarak saptanırlar veya boyun sinirlerine yaptığı bası semptomları nedeniyle belirti verirler (29).

Histolojik olarak zellballen yapılanma sıklıkla izlenir. Adrenal paragangliomadan farklı olarak kromogranin A ekspresyonu negatif olabilir veya perinükleer nokta tarzında (Golgi) pozitiflik görülebilir. Sustentaküler hücreler S-100 ekspresyonu eder (19).

Sempatik paragangliomalar büyük çoğunluğu diaframın altında gelişir. Sıklıkla adrenal bez çevresinde ve böbrek hilusunda, Zuckerkandl organı çevresinde, daha nadiren mesanede ve toraksta yerleşim gösterirler. Adrenal paragangliomalar gibi sempatik paragangliomalar da katekolamin sentezleme kapasitesine sahiptir. Sempatik paragangliomalı hastalarda artmış norepinefrin ve bazen de ek olarak artmış dopamin seviyeleri saptanır ancak epinefrin tipik olarak normaldir. Bunun nedeni norepinefrini epinefrine çeviren feniletanolamin N-metiltransferaz enziminin adrenal medulla dışında paraganglion sisteminde bulunmamasıdır (30).

Mikroskopik özellikleri ve immünohistokimyasal boyanma paternleri adrenal paragangliomalar ile benzerdir. Kromogranin A, sinaptofizin, CD56 gibi nöroendokrin belirteçlerin pozitifliği ve keratin negatifliğinin beraber bulunması ile pankreas ve gastrointestinal sistemin nöroendokrin tümörleri dışlanabilir (31).

Kaynakça

1. Fung MM, Viveros OH, O'Connor DT. Diseases of the adrenal medulla. *Acta physiologica*. 2008;192(2): 325-335. doi:10.1111/j.1748-1716.2007.01809.x
2. Mete O, Asa SL, Gill AJ, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocrine Pathology*. 2022 Mar;33(1): 90-114. doi:10.1007/s12022-022-09704-6.
3. O'Connor, DT. The adrenal medulla, catecholamines, and pheochromocytoma. Cecil, RL., Goldman, L., Ausiello, DA., (ed.). *Cecil's Textbook of Medicine*. Philadelphia, PA: Saunders; 2003. p. 1419-1424.

4. Opocher G, Schiavi F, Iacobone M, et al. Familial nonsyndromic pheochromocytoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006 Aug;1073: 149-55. doi:10.1196/annals.1353.015
5. Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genetics*. 2012 Jan-Feb;205(1-2): 1-11. doi:10.1016/j.cancergen.2012.01.009.
6. Guerin C, Romanet P, Taieb D, et al. Looking beyond the thyroid: advances in the understanding of pheochromocytoma and hyperparathyroidism phenotypes in MEN2 and of non-MEN2 familial forms. *Endocrine-related cancer*. 2018 Feb;25(2): T15-T28. doi:10.1530/ERC-17-0266.
7. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34): 8812-8. doi:10.1200/JCO.2005.03.1484.
8. Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, et al. Pathology and genetics of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology*. 2018 Jan;72(1): 97-105. doi:10.1111/his.13402.
9. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *European Journal of Endocrinology*. 2004 May;150(5): 681-6. doi:10.1530/eje.0.1500681.
10. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003 Feb;88(2): 553-8. doi:10.1210/jc.2002-021251.
11. Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, et al. The role of chromogranin A in the management of patients with phaeochromocytoma. *Clinical endocrinology*. 2006 Sep;65(3): 287-93. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02591.x.
12. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007 Feb;3(2): 92-102. doi:10.1038/ncpendmet0396.
13. Humphrey R, Gray D, Pautler S, et al. Laparoscopic compared with open adrenalectomy for resection of pheochromocytoma: a review of 47 cases. *Canadian Journal of Surgery*. 2008 Aug;51(4): 276-80.
14. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2002 May;26(5): 551-66. doi:10.1097/00000478-200205000-00002.
15. Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, et al. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 Sep 1;102(9): 3296-3305. doi:10.1210/jc.2017-00992.
16. Feng F, Zhu Y, Wang X, et al. Predictive factors for malignant pheochromocytoma: analysis of 136 patients. *The Journal of urology*. 2011 May;185(5): 1583-90. doi:10.1016/j.juro.2010.12.050.
17. Loeffel SC, Gillespie GY, Mirmiran SA, et al. Cellular immunolocalization of S100 protein within fixed tissue sections by monoclonal antibodies. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1985 Feb;109(2): 117-22. PMID: 2579618.

18. Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, et al. Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *The American journal of surgical pathology*. 2009 Apr;33(4):599-608. doi:10.1097/PAS.0b013e318190d12e.
19. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Phaeochromocytoma Study Group in Japan. Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2014 May 6;21(3): 405-14. doi:10.1530/ERC-13-0494.
20. Eisenhofer G, Tischler AS. Neuroendocrine cancer. Closing the GAPP on predicting metastases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014 Jun;10(6): 315-6. doi:10.1038/nrendo.2014.41.
21. Pierre C, Agopianz M, Brunaud L, et al. COPPS, a composite score integrating pathological features, PS100 and SDHB losses, predicts the risk of metastasis and progression-free survival in pheochromocytomas/paragangliomas. *Virchows Archiv : an International Journal of Pathology*. 2019 Jun;474(6): 721-734. DOI:10.1007/s00428-019-02553-5.
22. Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. Over-diagnosis of potential malignant behavior in MEN 2A-associated pheochromocytomas using the PASS and GAPP algorithms. *Langenbeck's archives of surgery*. 2018;403(6): 785-790. doi:10.1007/s00423-018-1679-9
23. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Mar;96(3): 717-25. doi:10.1210/jc.2010-1946.
24. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *European Journal of Cancer*. 2012 Jul;48(11): 1739-49. doi:10.1016/j.ejca.2011.07.016. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22036874; PMCID: PMC3372624.
25. Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Oct;92(10): 3822-8. doi:10.1210/jc.2007-0709.
26. Cui Y, Ma X, Gao Y, et al. Local-Regional Recurrence of Pheochromocytoma/Paraganglioma: Characteristics, Risk Factors and Outcomes. *Frontiers Endocrinology*. 2021;12: 762548. doi:10.3389/fendo.2021.762548
27. Choi YM, Sung TY, Kim WG, et al. Clinical course and prognostic factors in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: A single institution experience. *Journal of Surgical Oncology*. 2015 Dec;112(8): 815-21. doi:10.1002/jso.24063.
28. Press D, Akyuz M, Dural C, et al. Predictors of recurrence in pheochromocytoma. *Surgery*. 2014 Dec;156(6): 1523-7; discussion 1527-8. doi:10.1016/j.surg.2014.08.044.
29. Asa SL, Ezzat S, Mete O. The diagnosis and clinical significance of paragangliomas in unusual locations. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(9): 280.

30. Cunningham SC, Suh HS, Winter JM, et al. Retroperitoneal paraganglioma: single-institution experience and review of the literature. *Journal of gastrointestinal surgery*, 2006;10(8): 1156-1163.
31. Kimura N, Miura Y, Nagatsu I, et al. Catecholamine synthesizing enzymes in 70 cases of functioning and non-functioning pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma. *Virchows Archiv A*. 1992;421(1): 25-32.