

## بررسی جنبه‌های بالینی و تشخیصی فئوکروموسیتوم در بیماران بستری شده در ۵ بیمارستان دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر باقر لاریجانی، دکتر محمدحسن باستان‌حق، دکتر محمد پژوهی، دکتر ناهید سرحدی،  
دکتر شهریار آقاخانی، دکتر زهره حمیدی

### چکیده

**مقدمه:** در این مطالعه گذشته‌نگر برخی یافته‌های بیوشیمیایی، رادیولوژیک و علائم بالینی در بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوم بررسی شد. **مواد و روش‌ها:** تاریخچه بالینی، اطلاعات پاتولوژیک و آزمایش‌های بیمار که منجر به تشخیص بیماری شده و روش‌هایی که در تعیین محل تومور استفاده شده بود از پرونده‌های ۶۰ بیمار مبتلا به فئوکروموسیتوم که در سال‌های ۷۴-۱۳۳۸ در ۵ بیمارستان مربوط به دانشگاه علوم پزشکی تهران بستری شده بودند، استخراج گردید و مورد بررسی قرار گرفت. **یافته‌ها:** فشارخون حمله‌ای در ۹۸٪ بیماران و تپش قلب در ۴۳٪ بیماران مشاهده شد. سر درد و تعریق بیش از حد به ترتیب در ۷۱٪ و ۶۸٪ بیماران موجود بود. طبق بررسی‌های ما آزمایش وانیل ماندلیک اسید (VMA) و سی‌تی‌اسکن روش‌های حساسی برای تشخیص بیماری و تعیین محل فئوکروموسیتوم بودند. ضمن اینکه MIBG حساسیت کمتری در مطالعه ما داشت. زمانی که بررسی VMA با اندازه‌گیری نوراپی‌نفرین همراه شد، تشخیص فئوکروموسیتوم با حساسیت بالایی امکان‌پذیر گردیدند. **نتیجه‌گیری:** علائم بالینی بیماران این مطالعه تفاوت‌هایی با مطالعات دیگر داشت؛ فشارخون حمله‌ای بسیار بیشتر از مطالعات گذشته و تپش قلب بسیار کمتر از مطالعات گذشته مشاهده شد. نتایج نشان می‌دهد که مجموع دو روش بررسی VMA با اندازه‌گیری نوراپی‌نفرین شاید بتواند به عنوان جایگزین مناسبی برای اندازه‌گیری متانفرین در ادرار ۲۴ ساعته معرفی گردد.

**واژگان کلیدی:** فئوکروموسیتوم، نئوپلاسم آدرنال، پرفشاری خون

### مقدمه

می‌آید. بنابراین جای تعجب نیست که فئوکروموسیتوم عامل اصلی بسیاری از موارد پرفشاری خون ثانویه باشد. در مجموع تخمین زده می‌شود که فئوکروموسیتوم علت زمینه‌ای فشارخون بالا در حدود ۱٪ بیماران مبتلا به پرفشاری خون باشد.<sup>۲</sup>

تابلوی بالینی فئوکروموسیتوم گسترده است. گاهی این عارضه تهدید کننده حیات است و نیاز به عمل جراحی در مراحل اولیه بیماری دارد. تقریباً ۹۸٪ تومورهای کرومافین زیر دیافراگم و اغلب در ناحیه اطراف ناف کلیه و منطقه پایینی اطراف آئورت قرار دارند. همچنین درصد بالایی از این تومورها (به طور متوسط تا ۱۸٪ از تومورها)، متعدد یا خارج از آدرنال یا بدخیم است.<sup>۳</sup>

فئوکروموسیتوم بیماری نادری با منشأ سلول‌های کرومافین است که شیوع آن حدود ۵ تا ۱۰ در صد هزار نفر تخمین زده می‌شود.<sup>۱</sup> فعالیت اصلی سلول‌های کرومافین تولید کاتکولامین‌هاست و تابلوی بالینی فئوکروموسیتوم در اثر تحریک بیش از حد گیرنده‌های آدرنرژیک به وجود

مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم تهران،  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران  
نشانی مکاتبه: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دکتر باقر لاریجانی

E-mail: emrc@sina.tums.ac.ir

ما یافته‌های خود را با یافته‌های مطالعات دیگر مقایسه کردیم، گرچه به خاطر نقایص پرونده‌ها اطلاعات محدودی برای بررسی در دسترس بود. بیمارانی که گزارش پاتولوژی در مورد فنوکروموسیتوم در پرونده آنها موجود نبود، از مطالعه حذف شدند. فقط مواردی باقی ماندند (۶۰ بیمار) که عمل جراحی در آنها صورت گرفته بود و تشخیص با نمونه پاتولوژی به اثبات رسیده بود. نتایج در این مقایسه به صورت (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) نمایش داده می‌شود. حساسیت آزمایش‌ها از تقسیم تعداد مثبت‌های واقعی بر مجموع مثبت‌های واقعی و منفی‌های کاذب به دست آمد.

### یافته‌ها

در مطالعه ما نسبت بیشتری از بیماران مرد بودند (۴۶٪ زن در مقابل ۵۳٪ مرد) متوسط سن  $4 \pm 22$  سال بود و عمده تومورها یک طرفه و بیشتر در طرف راست بود. در واقع

جدول ۱- شیوع علائم بالینی و نشانه‌ها

| نسبت (%) | شیوع | نشانه‌ها                     |
|----------|------|------------------------------|
| ۹۸/۳     | ۵۹   | فشارخون حمله‌ای              |
| ۷۱/۶     | ۴۳   | سر درد                       |
| ۶۸/۳     | ۴۱   | تعریق بیش از حد              |
| ۵۳/۳     | ۳۲   | فشارخون بالای ناپایدار       |
| ۴۵       | ۲۷   | سرگیجه وضعیتی                |
| ۴۳/۳     | ۲۶   | تپش قلب پایدار               |
| ۴۱/۶     | ۲۵   | تپش قلب                      |
| ۳۶/۶     | ۲۲   | تاری دید                     |
| ۳۱/۶     | ۱۹   | ضعف                          |
| ۳۱/۵     | ۱۹   | کاهش وزن                     |
| ۲۸/۳     | ۱۷   | گر گرفتگی                    |
| ۲۸/۳     | ۱۷   | تهوع و استفراغ در طی حمله‌ها |
| ۲۶/۶     | ۱۶   | آسیب شبکیه در زمینه فشارخون  |
| ۲۰       | ۱۲   | تنگی نفس                     |
| ۲۰       | ۱۲   | سنکوپ                        |
| ۲۰       | ۱۲   | پرنوشی و پراداری             |
| ۲۰       | ۱۲   | یبوست                        |
| ۱۶/۶     | ۱۰   | کاهش فشارخون وضعیتی          |
| ۱۶/۶     | ۱۰   | کاهش دقت دید                 |

این بیماری از عوامل قابل درمان فشارخون است. مطالعات نشان داده است که جراحی فنوکروموسیتوم خوش‌خیم همراه با بقای ۵ ساله در بیش از ۹۵٪ بیماران با میزان عود کمتر از ۱۰٪ می‌باشد. معمولاً بعد از برداشتن تومور و در عرض چند هفته ترشح کاتکولامین‌ها به میزان طبیعی می‌رسد. میزان مرگ و میر ناشی از جراحی تومور کمتر از ۱٪ و میزان عوارض آن حدود ۱۶٪ است.<sup>۴</sup>

روش‌های بافت‌شناسی معمول در تشخیص انواع بدخیم ناتوان هستند و بیماری بدخیم معمولاً با تهاجم موضعی یا وجود دست اندازی‌های دور دست مشخص می‌شود.<sup>۵</sup> این موارد اهمیت تشخیص زودرس این بیماری را در کاهش عوارض بعدی نشان می‌دهد. انتخاب بهترین روش‌های تشخیصی کلینیکی و پاراکلینیکی که بیشترین سرعت و دقت را در تشخیص بیماری داشته باشد، موضوعی بحث‌انگیز است که نیاز به بررسی و تحقیق بیشتر دارد اما به علت نادر بودن این بیماری کمتر مورد توجه قرار گرفته است.

فنوکروموسیتوم بدخیم با یک پیش‌آگهی نامطلوب و البته بسیار متغیر همراه است. این موضوع مخصوصاً در نوع منتشر بیماری دیده می‌شود که برنامه‌های درمانی صرفاً جنبه علامتی دارند.<sup>۶</sup>

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه گذشته‌نگر، پرونده‌های ۶۰ بیمار مبتلا به فنوکروموسیتوم که در سال‌های ۷۴-۱۳۳۸ در ۵ بیمارستان مربوط به دانشگاه علوم پزشکی تهران بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت و تاریخچه بالینی بیمار، اطلاعات پاتولوژیک و آزمایش‌های بیمار که منجر به تشخیص بیماری شده بود و روش‌هایی که در تعیین محل تومور به کار رفته بود مطالعه شد.

تاریخچه بالینی شامل طول مدت تابلوی بالینی، علائم و نشانه‌های بیماری بود. بررسی‌های آزمایشگاهی شامل اندازه‌گیری دوپامین، نوراپی‌نفرین، متانفرین و وانیل ماندلیک اسید در ادرار ۲۴ ساعته و دوپامین سرم بود. CT اسکن، سونوگرافی و <sup>۱۲۵</sup>I MIBG روش‌هایی بودند که طبق پرونده برای تعیین محل تومور به کار رفته بودند. میزان قند خون ناشتا جهت کشف موارد اختلال عدم تحمل گلوکز و همچنین نوار قلب در پرونده بیماران موجود بود.

## بحث

در حالی که برخی مطالعات بر نسبت بالاتر زنان مبتلا دلالت دارد،<sup>۶-۷</sup> در مطالعه ما اکثر مبتلایان مرد بودند (۵۳/۴٪). در مطالعه ما متوسط سن ۳۲±۴ سال بود و اکثر افراد در دهه ۲ تا ۴ زندگی بودند. در مطالعه مایوکلینیک متوسط سن ۴۲ سال و حداکثر بروز در دهه ۳ تا ۵ زندگی بود.<sup>۸</sup> به طور کلی به نظر می‌رسد فنوکروموسیتوم در ایران افراد جوانتری را مبتلا می‌سازد.

بیشتر تومورها در مطالعه ما یک طرفه (۷۶/۶٪) و ۴۵٪ در سمت راست و ۳۱/۶٪ در سمت چپ بودند. در مطالعات خارجی نیز مانند مطالعه ما، انواع خارج آدرنال بیماری در ۲۰-۱۵٪ تومورهای غیرفامیلی وجود داشت.<sup>۲۱۰</sup>

فنوکروموسیتوم ممکن است علایم بسیاری بیماری‌های دیگر را تقلید کند که این باعث اشکال در تشخیص و درمان نامناسب می‌شود. فشارخون حمله‌ای یا پایدار همراه با سردرد، تعریق و تپش قلب در ۹۵٪ بیماران رخ می‌دهد اما دست کم ۵٪ افراد فشارخون طبیعی دارند.<sup>۱۱</sup>

اختصاصی‌ترین یافته فنوکروموسیتوم افزایش فشارخون است که ممکن است حمله‌ای (وقتی که حمله ظرف چند دقیقه یا چند ساعت ناپدید می‌شود) یا پایدار باشد.<sup>۹</sup> حمله‌های فشارخون ممکن است در زمینه فشارخون طبیعی یا فشارخونی که قبلاً به طور ثابت بالا بوده است، رخ دهد. در ۴۰٪ بیماران فشارخون بالای ثابت وجود دارد. نیمی از این بیماران دچار حمله‌های فشارخون هم می‌شوند. ۴۰٪ دیگر فقط در طی حمله فشارخون بالا دارند.<sup>۷</sup> تخمین زده می‌شود که فشارخون حمله‌ای شیوعی برابر ۲۶٪ تا ۵۱٪ دارد.<sup>۳</sup> به هر حال ۹۸٪ بیماران ما به فشارخون حمله‌ای مبتلا بودند. این تفاوت آشکار شاید به دلیل تورش انتخابی مطالعه حاضر باشد (مطالعه ما به ۵ بیمارستان محدود بود). مطالعات گسترده دیگری لازم است تا نشان دهد که این تفاوت واقعی است یا خیر. به طور کلی به نظر می‌رسد که فشارخون باید شایع‌ترین تابلوی بالینی فنوکروموسیتوم باشد.

یافته واضح دیگر در فنوکروموسیتوم، هیپوتانسیون وضعیتی است که هنوز به خوبی توجیه نشده است. گرچه تا حدودی می‌توان گفت که ناشی از کاهش حجم خون در گردش است که در بیماران با سطوح بالای کاتکولامین و فشارخون بالای پایدار اتفاق می‌افتد.<sup>۱۲</sup> شیوع هیپوتانسیون وضعیتی در مطالعه ما، ۱۶/۶٪ بود. در حالی که فینتون و

۷۶/۶٪ تومورها یک طرفه بودند (۴۵٪ در طرف راست و ۳۱/۶٪ در طرف چپ)، ۱۰/۴٪ دو طرفه و ۱۳٪ در خارج از آدرنال بودند.

در ۳٪ بیماران سابقه خانوادگی مثبت موجود بود که هیچکدام از آنها تومور آدرنال دو طرفه نداشتند. شایعترین علامت بالینی فشارخون بالا بود که در ۹۸٪ بیماران مشاهده شد. فقط در ۱۶/۶٪ بیماران هیپوتانسیون وضعیتی دیده شد. جدول ۱ شیوع علایم بالینی را نشان می‌دهد. در ۴ مورد تومورهای متاستاتیک دیده شد (۲ مورد در کبد، یکی در ریه و یکی در ستون فقرات). در همه آنها با بررسی پاتولوژیک منشأ کرومافینی سلول‌ها ثابت شد. ۲۶/۵٪ بیماران سطوح بالای قند خون داشتند و در ۲ مورد دیابت ثانویه بعد از عمل جراحی رفع شد.

حساسیت VMA سرم و کاتکولامین آزاد ادرار ۲۴ ساعته در تشخیص فنوکروموسیتوم به ترتیب ۷۸/۴٪ (در فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۸۷/۲٪ - ۶۵/۵٪) و ۷۳/۹٪ (در فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۸۳/۹٪ - ۶۰/۳٪) بود (جدول ۲).

حساسیت روش‌های مختلف تصویربرداری (سی‌تی‌اسکن و MIBG، آنژیوگرافی و IVP) در جدول ۳ نشان داده شده است. این جدول بر حساسیت بالای سی‌تی‌اسکن دلالت می‌کند (۹۹٪ در فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۱۰۰٪-۹۶٪)

جدول ۲- مقایسه آزمون‌های بیوشیمیایی

| آزمون بیوشیمیایی      | تعداد کل | مثبت واقعی | منفی کاذب |
|-----------------------|----------|------------|-----------|
| VMA                   | ۵۱       | ۴۰         | ۱۱        |
| کاتکولامین آزاد ادرار | ۲۲       | ۱۷         | ۶         |
| فنتولامین             | ۱۳       | ۱۲         | ۱         |
| آرژینین               | ۲        | ۱          | ۱         |
| گلوکاگون              | ۱        | ۰          | ۱         |

جدول ۳- سودبخشی روش‌های تصویربرداری

| روش تصویربرداری | کل | مثبت واقعی | منفی کاذب |
|-----------------|----|------------|-----------|
| سی‌تی‌اسکن      | ۳۴ | ۳۴         | ۰         |
| آنژیوگرافی      | ۱۸ | ۱۷         | ۱         |
| سونوگرافی       | ۱۵ | ۱۳         | ۲         |
| MIBG            | ۱۳ | ۱۰         | ۳         |
| IVP             | ۲۲ | ۹          | ۱۳        |

فئوکروموسیتوم به شمار می‌رود و وقتی با اندازه‌گیری VMA همراه شود، حساسیتی معادل ۹۸٪ به دست می‌آید.<sup>۷</sup>

چنانکه در جدول ۳ نشان داده شده است، حساسیت VMA و کاتکولامین‌های آزاد ادرار ۲۴ ساعته در این مطالعه به ترتیب ۷۸/۴٪ (در فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۷۳/۹٪ و ۸۷/۹٪) و ۶۵/۸۳/۹٪ (در فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۶۰/۳٪ و ۸۳/۹٪) بوده است که می‌تواند دال بر حساسیت بالاتر آزمون VMA نسبت به کاتکولامین آزاد ادرار باشد.

هانسن و همکاران نشان دادند که اندازه‌گیری توأم نوراپی‌نفرین و VMA در ادرار ۲۴ ساعته می‌تواند در تشخیص فئوکروموسیتوم ۹۷٪ حساس باشد. اندازه‌گیری متانفرین ادرار عملاً همان حساسیت را نشان داده است.<sup>۱۹</sup>

### روش‌های تصویربرداری

همراه آزمون‌های معمول آزمایشگاه، روش‌های تصویربرداری وجود دارند که نه تنها در تشخیص و تعیین محل تومور مؤثرند، بلکه به جراحان کمک می‌کنند که روش جراحی مناسب را تعیین کنند. سه روش اصلی، سی‌تی‌اسکن و MRI و اسکن MIBG است. امروزه تعیین محل عمل جراحی مخصوصاً به یافته‌های سی‌تی‌اسکن (یا MRI) و سنتی‌گرافی با <sup>131</sup>I-MIBG وابسته است.

سی‌تی‌اسکن حساسیت بالایی دارد در حالی که MIBG بسیار اختصاصی است. سی‌تی‌اسکن قادر به تشخیص تومورهای بزرگتر از ۰/۵ سانتی‌متر است. حساسیت سی‌تی‌اسکن در مطالعه ما ۱۰۰٪ بود (در فاصله اطمینان ۹۵٪؛ بین ۹۴-۱۰۰٪) که مشابه بررسی‌های دیگر است که بین ۸۵-۱۰۰٪ بوده است.<sup>۱۴،۲۰،۲۱</sup> کاربرد دو روش فوق با هم روشی ارزشمند برای تعیین محل تومور است که بی‌ضرر، در دسترس و حساس است.

علیرغم فواید MRI، این روش گران است و فقط به مواردی محدود می‌شود که سی‌تی‌اسکن قابل استفاده نباشد. امروزه روش ارجح برای تعیین محل تومورها، MIBG است. این روش می‌تواند محل تومورهای کرومافینی را با ویژگی بالا مشخص کند؛ البته میزان حساسیت آن محدود است. اندازه تومور مهمترین عاملی است که حساسیت این آزمون را تحت تأثیر قرار می‌دهد.<sup>۲</sup> در مطالعه‌های مختلف، حساسیت این آزمایش تا ۸۸٪ گزارش شده است.<sup>۱۹،۲۱</sup> این روش همچنین می‌تواند تومورهای متعدد و انواعی که موضع

همکاران در مطالعه دیگری این شیوع را ۵۱-۷۵٪ ذکر کرده‌اند.<sup>۱۳</sup>

در مطالعه دیگری، ۷۱٪ بیماران از سر درد، ۶۵٪ از تعریق بیش از حد و ۶۵٪ از تپش قلب رنج می‌بردند.<sup>۱۴</sup> در مطالعه ما سر درد دومین علامت شایع بعد از فشارخون بود (۷۱/۶٪)، تعریق بیش از حد در بیشتر قسمت‌های بدن (مخصوصاً در تنه) در ۶۸٪ افراد مشاهده شد. به طور کلی شیوع سر درد و تعریق بیش از حد در مطالعه ما مشابه مطالعات قبلی بود.<sup>۱۳</sup> ۲۴/۲٪ بیماران اختلالات نوار قلب داشتند که در بیشتر موارد علامت بالینی نداشت. مطالعات دیگر درجاتی از آسیب به میوکارد را در سیر فئوکروموسیتوم ذکر کرده‌اند. در مطالعه گلدن اشتاین، شیوع اختلالات ریتم قلبی و سکتة قلبی / شوک به ترتیب ۱٪ و ۶٪ بوده است.<sup>۱۵</sup>

افزایش قند خون معمولاً در حمله‌های فشارخون اتفاق می‌افتد و نیاز به درمان خاص ندارد. صرفاً عامل زمینه‌ای باید درمان شود.<sup>۷</sup>

### یافته‌های آزمایشگاهی

برای اثبات تشخیص فئوکروموسیتوم بررسی سطح کاتکولامین‌های خون یا دفع ادرار کاتکولامین‌ها ضروری است.<sup>۱۶،۱۷</sup> اگر یک حمله فشارخون طی گردآوری ادرار رخ دهد، یک بار اندازه‌گیری کافی است.<sup>۷</sup>

متانفرین آزاد پلاسما و متانفرین شکسته ادرار حساس‌ترین (تقریباً ۱۰۰٪) آزمون‌های شیمیایی برای تشخیص انواع فامیلی و غیرفامیلی فئوکروموسیتوم‌اند. اندازه‌گیری کاتکولامین‌های پلاسما و ادرار و متانفرین کلی روش تقریباً حساسی برای تشخیص انواع غیرفامیلی است ولی برای تشخیص انواع فامیلی کمتر حساس است. آزمون کلونیدین (اگر چه کمتر برای تشخیص فئوکروموسیتوم لازم می‌شود)<sup>۱۸</sup> برای رد کردن تشخیص‌های دیگر که با سطوح سرمی و ادراری بالای کاتکولامین‌ها و متابولیت‌های آنها همراهی دارند، لازم است.<sup>۱۱</sup> در مطالعه ما هیچ‌کدام از آزمون‌های آزمایشگاهی نتوانسته بودند ۱۰۰٪ موارد را تشخیص دهند که این شاید به علت طرح ناهمگون تولید و آزادسازی کاتکولامین‌هاست.<sup>۲</sup> اندازه‌گیری متانفرین قابل اعتمادترین آزمون بیوشیمیایی برای تشخیص

تعیین توپر بودن یا کیستیک بودن ضایعه یا چسبندگی آن به کلیه مفید است. استفاده از این دو روش به کارگیری آخرین راه‌هاست و فقط وقتی استفاده می‌شود که روش‌های دیگر نتیجه‌بخش نباشند. عکسبرداری ساده شکم و IVP کمتر از ۵۰٪ در تعیین محل توده ارزش دارند و ارزش تشخیصی ندارند.

#### پیشنهادات

از آنجایی که امکان اندازه‌گیری VMA و کاتکولامین‌های ادرار (که حساسیت هر دو بالاست) در ایران وجود دارد، آنها را به عنوان روش‌های مؤثر غربالگری فنوکروموسیتوم و جایگزین خوب آزمون متانفرین توصیه می‌کنیم.

غیرمعمول دارند را کشف کند ولی در تشخیص بین تومورهای خوش‌خیم و بدخیم ناتوان است. در جهت رفع این نقص،  $^{131}\text{I}$ -MIBG ارابه شد (که می‌تواند ارزش درمانی هم داشته باشد) و اخیراً نشان داده شده است که سنتی‌گرافی با اکتروئید می‌تواند بر حساسیت تشخیصی این روش بیفزاید.<sup>۶</sup> در مطالعه ما MIBG در ۱۳ بیمار انجام شد و ۳ بیمار جواب منفی کاذب داشتند که حساسیتی شبیه به دیگر مطالعات نشان می‌دهد.<sup>۲۱،۲۲</sup> آنژیوگرافی یک روش تصویربرداری دیگر است که در موارد نادری توصیه می‌شود. این روش اطلاعات محدودی را در اختیار ما می‌گذارد و خطر افزایش فشارخون را نیز بالا می‌برد. سونوگرافی در ۱۳ مورد از ۱۵ بیمار این مطالعه مثبت بود که مشابه نتایج مطالعات خارجی است.<sup>۳</sup> این روش برای

## References

- Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int.* 1991; 40:544-56.
- Von Schlegel GG. Neurofibromatose Recklinghausen und phaeochromocytom. *Schweiz med wochenschr* 1960; 90:31-39.
- Nguyen HH, Proye CA, Carnaille B, Combemale F, Pattou FN, Huglo D. Tumour size: the only predictive factor for  $^{131}\text{I}$  MIBG uptake in phaeochromocytoma and paraganglioma. *Aust N Z J Surg.* 1999; 69:350-3.
- Orchard T, Grant CS, van Heerden JA, Weaver A. Pheochromocytoma--continuing evolution of surgical therapy. *Surgery.* 1993; 114:1153-8.
- Pattarini F, Bouloux PM. The diagnosis of malignancy in pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 44:239-241.
- Kopf D, Bockisch A, Steinert H, Hahn K, Beyer J, Neumann HP, Hensen J, Lehnert H. Octreotide scintigraphy and catecholamine response to an octreotide challenge in malignant phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol.* 1997; 46:39-44.
- Landsberg L, Young JB. Pheochromocytoma. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998: p. 2057-2060.
- Gifford RW JR, Kwale WF, Maher FT. Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma: A review of 76 cases. *Mayo Clin Proc.* 1964; 39:281-302.
- Manger WM, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma: current diagnosis and management. *Cleve Clin J Med.* 1993; 60:365-78.
- Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol.* 1992; 147:1-10.
- Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens.* 2002; 4:62-72.
- Keiser HR. Pheochromocytoma and related tumors. In: Degroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology.* 4th ed, Philadelphia: WB Saunders; 2001: p.1862-1883.
- Finton CK, Chernow B, Keiser HR. Pheochromocytoma: clinical considerations. In: Ziegler MO, Lake CR (eds): *Frontiers of Clinical Neuroscience vol 2*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1984: P. 486-493.
- Nakai T. [Advances in diagnostic procedures for detection of pheochromocytoma] *Rinsho Byori.* 1993; 41:117-22. (Japanese).
- 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; 229:755-64.
- Peyrin L, Mornex R. [Biological diagnosis of pheochromocytoma: impact of technological improvement] *Ann Biol Clin* 1993; 51:835-65.
- Duncan MW, Compton P, Lazarus L, Smythe GA. Measurement of norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylglycol in urine and plasma for the diagnosis of pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1988; 319:136-42.
- Sjoberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med.* 1992; 152:1193-7.
- Hanson MW, Feldman JM, Beam CA, Leight GS, Coleman RE. Iodine  $^{131}\text{I}$ -labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy and biochemical analyses in suspected pheochromocytoma. *Arch Intern Med.* 1991; 151:1397-402.
- Glazer GM, Francis IR, Quint LE. Imaging of the adrenal glands. *Invest Radiol.* 1988; 23:3-11.
- Berglund AS, Hulthen UL, Manhem P, Thorsson O, Wollmer P, Tornquist C. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and computed tomography (CT) in clinical practice. Primary and secondary evaluation for localization of phaeochromocytomas. *J Intern Med.* 2001; 249:247-51.
- Lucon AM, Pereira MA, Mendonca BB, Halpern A, Wajchenbeg BL, Arap S. Pheochromocytoma: study of 50 cases. *J Urol.* 1997; 157:1208-12.