

ORIGINAL ARTICLE

Particularități clinice și paraclinice la pacienții hipertensivi cu feocromocitom – studiu retrospectiv

 V. Chioncel¹, F. Adam¹, I. Sinescu², Diana Păun³, Crina Sinescu¹
Articol primit în data de 08 mai 2012. Articol acceptat la data de 14 mai 2012.

Rezumat: Mult timp văzute ca niște rarități, formele de hipertensiune arterială de cauză suprarenală sunt cu siguranță subdiagnosticate în multe părți ale lumii. În cazul pacienților hipertensivi cu feocromocitom diagnosticul de certitudine reprezintă deseori o provocare pentru medicul generalist (uneori și pentru cardiolog), iar evoluția și complicațiile sunt de multe ori dramatice. Lotul studiat de 42 de pacienți cu feocromocitoame a confirmat în general datele din literatură, atât în privința datelor demografice, cât și a caracteristicilor clinice și paraclinice. Hipertensiunea arterială a fost elementul central în feocromocitom, existând diferite relații între profilul hipertensiv și nivelele de catecolamine. Indiferent de formă (paroxistică sau permanentă), hipertensiunea arterială a fost direct implicată în apariția hipertrofiei ventriculare stânga și a complicațiilor cardiace și cerebrovasculare.

Cuvinte cheie: hipertensiune secundară, feocromocitom, metanefrine, hipertrofie ventriculară.

Abstract: Long time seen as some rare forms, hypertension due to adrenal are certainly underdiagnosed in many parts of the world. In hypertensive patients with pheochromocytoma accurate diagnosis is often a challenge for general practitioner (and sometimes for cardiologist too) and the evolution and complications are often dramatic. Our group of 42 patients with pheochromocytoma generally confirmed the literature data, in terms of demographic, clinical and laboratory characteristics. Hypertension was the central element in pheochromocytoma, with different relations between hypertensive profile and catecholamines levels. Regardless of the form (paroxysmal or permanent), hypertension was directly involved in the development of left ventricular hypertrophy and cardiac/cerebrovascular complications.

Keywords: secondary hypertension, pheochromocytoma, metanephrine, ventricular hypertrophy.

INTRODUCERE

Pacienții cu hipertensiune arterială secundară de cauză suprarenală constituie un grup eterogen, atât prin prezentarea clinică, cât și prin particularitățile legate de management.

Feocromocitoamele sunt tumori neuroendocrine derivate din țesutul cromafin (localizate în 90% din cazuri la nivelul medulosuprarenalei), caracterizate prin secreție excesivă de catecolamine și care asociază semnele și simptomele specifice ale hiperproducției catecolaminice.

Feocromocitomul este o cauză rară de hipertensiune arterială, prevalența lui printre cazurile de hipertensiune fiind de 0,3-1%^{1,2}. Cu toate acestea, se asociază cu prezența unor forme severe, deseori maligne, de hipertensiune arterială, cu răspuns incomplet la terapia uzuală.

Diagnosticul este deseori dificil, implicând confirmarea biochimică a hiperfuncției adrenergice la pacienții cu index clinic de suspiciune, precum și evidențierea tumorii prin investigații imagistice. Suspiciunea clinică de feocromocitom se întemeiază pe triada cefalee-palpitații-transpirații (Thomas-Roth-Kvale), însoțită deseori de hipertensiune.

Explorarea imagistică (CT sau RMN) are un rol foarte important, nu doar pentru localizarea tumorii (adrenală sau extraadrenală, unică sau bilaterală), ci și pentru că oferă date utile în cazul suspiciunii de malignitate. Cu toate acestea, nu există criterii clinice, biochimice sau imagistice care să poată face cu acuratețe diagnosticul diferențial dintre feocromocitoamele benigne și cele maligne, rolul decisiv avându-l examenul histopatologic.

Evoluția pacienților cu feocromocitom este dictată de apariția complicațiilor cardiace și cerebrovasculare,

¹ Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar Arseni”, UMF „Carol Davila” București

² Centrul de Chirurgie Urologică și Transplant Renal Fundeni, UMF „Carol Davila” București

³ Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon”, UMF „Carol Davila” București

✉ **Contact address:**

Dr. Valentin Chioncel, Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar Arseni”, UMF „Carol Davila” București

dar și de prezența malignității, mortalitatea în cazul acestora din urmă fiind de peste 80% la 5 ani³.

Pentru managementul feocromocitomului, rezecția chirurgicală a tumorii reprezintă pasul decisiv, terapia medicamentoasă fiind utilă în controlul hipertensiunii și (cu rezultate neconcludente) la formele maligne. Persistența hipertensiunii arteriale severe postoperator poate fi explicată prin rezecția incompletă a tumorii, coexistența unei hipertensiunii esențiale, ligatura accidentală a arterei renale sau prezența formelor extraadrenale sau maligne.

OBIECTIVELE STUDIULUI

Evaluarea caracteristicilor demografice, clinice și paraclinice ale pacienților cu hipertensiune arterială secundară și feocromocitom.

METODOLOGIE

Lotul studiat a cuprins 42 de pacienți diagnosticați cu hipertensiune arterială secundară și feocromocitom, ce au fost internați consecutiv la Centrul de Chirurgie Urologică și Transplant Renal Fundeni, în perioada 2004-2009, în vederea intervenției chirurgicale. Pacienții au fost diagnosticați la Clinica de Cardiologie a Spitalului „Bagdasar Arseni”, la Institutul „C. C. Iliescu” și Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon”.

Studiul a fost retrospectiv, observațional, incluzând pacienți diagnosticați cu feocromocitom pe baza determinărilor biologice ale excesului de metanefrine (sanguine sau urinare) și investigațiilor imagistice (CT, RMN, scintigrafie MIBG).

Protocolul de evaluare inițială a inclus examenul clinic, electrocardiograma, Holter TA, ecografie cardiacă și determinări seriate ale metanefrinelor plasmatiche sau urinare. Măsurătorile ecocardiografice au inclus fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și parametrii reprezentativi pentru hipertrofie ventriculară: indexul de masă ventriculară (IMVS) și îngroșarea relativă a pereților ventriculari (RWT). S-au folosit metodele de calcul cunoscute: $IMVS (M-mod) = ((1.05 \times [(DTD + PP + SIV)3 - DTD3] - 13.6)) / m^2$, valori normale $91 \pm 20 \text{ g/m}^2$, iar $RWT (M-mod) = [(PP + SIV) / 2] / DTD$, valori normale 0.33 - 0.44 (4).

Determinarea plasmatică și urinară a catecolaminei și a metabolizilor s-a efectuat în laboratorul Spitalului Fundeni, laboratorul Institutului „C. I. Parhon” sau 2 laboratoare private, certificate ISO.

S-a folosit metoda ELISA de tip competitiv pentru determinarea metanefrinelor plasmatiche, respectiv cromatografie de lichide sub înaltă presiune pentru doza-

rea metanefrinelor urinare sau metoda cromatografică-spectrofotometrică pentru acidul vanilmandelic urinar.

Sugestive pentru diagnosticul de feocromocitom au fost valorile situate de cel puțin 4 ori peste limita superioară a normalului.

Postoperator pacienții au fost evaluați la 2 săptămâni, 6 luni și 1 an, prin examen clinic și electrocardiografie. La 2 săptămâni și 1 an după operație au fost repetate determinările metanefrinelor, iar ecografia cardiacă a fost repetată la 6 luni.

Bolnavii au fost urmăriți pe o perioadă de timp cuprinsă între 26 luni și 6 ani, cu o valoare medie de 4,1 ani. S-au pierdut din evidență doi pacienți care nu au mai revenit la controalele recomandate.

REZULTATE

În perioada menționată pentru înrolarea pacienților, populația studiată a reprezentat o proporție de ~1 la 150 de intervenții din patologia chirurgicală a Centrului de Chirurgie Urologică și Transplant Renal Fundeni.

Din punct de vedere demografic, vârsta medie în lotul de studiu a fost de 43,4 ani, iar raportul femei/bărbați a fost de 1,62:1 (26 femei și 16 bărbați), predominanța sexului feminin păstrându-se și la analiza lotului pe grupe de vârstă, exceptând decadelor extreme de vârstă.

Analiza lotului pe grupe de vârstă a evidențiat o distribuție mai densă a pacienților între 31 și 50 ani (Figura 1). Vârsta la care s-a pus diagnosticul a fost cuprinsă între 14 și 65 ani, cu o vârstă medie 43,1 ani; diagnosticul s-a pus mai devreme în cazul sexului feminin decât în cazul sexului masculin, fără ca diferența să fie semnificativă statistic.

Tabelul 1. Sensibilitatea și specificitatea testelor biochimice

Test	Sensibilitate	Specificitate
Metanefrine plasmatiche	99%	89%
Metanefrine urinare fracționate	97%	69%
Catecolamine plasmatiche	84%	81%
Catecolamine urinare	86%	88%
Acid vanilmandelic urinar	64%	95%

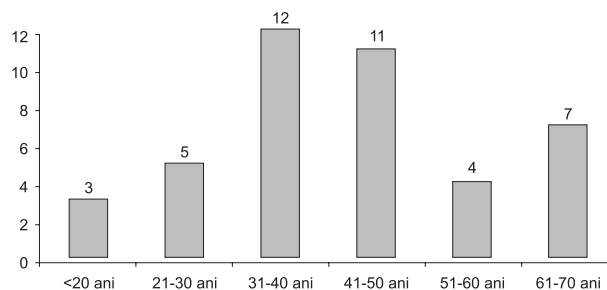


Figura 1. Repartiția pe grupe de vârstă a feocromocitoamelor.

Tabelul 2. Semne și simptome întâlnite la pacienții cu feocromocitom

Semne/simptome	Frecvența apariției
Hipertensiune arterială	100%
Cefalee	100%
Transpirații	97,6%
Palpitații	95,2%
Tremor	61,9%
Anxietate	59,5%
Dureri abdominale, greață	47,6%
Scădere ponderală	42,8%

Din punct de vedere al prezentării clinice, pacienții din lotul studiat au avut o diversitate de semne și simptome (**Tabelul 2**).

Formele clinice de manifestare ale HTA întâlnite în lotul studiat au fost: forma permanentă (cu valori mari sistolice, dar și diastolice) (47,6%), și variantele cu salturi paroxistice simptomatice, cu răspuns dificil la tratament, suprapuse pe un fond de HTA susținută (40,5%) sau paroxisme ale TA la pacienți normotensivi în afara acceselor (11,9%); nu am luat în calcul forma cu normotensiune/hipotensiune ortostatică (mai rar întâlnită), având în vedere scopul studiului, cantonat în sfera hipertensiunii.

Doi pacienți au prezentat neoplazie endocrină multiplă – sindromul MEN 2A, care include, pe lângă feocromocitom, carcinom medular tiroidian și hiperparatiroidism. Aceștia au prezentat, pe lângă semnele specifice feocromocitomului, și manifestări secundare hipotiroidiei și hipercalcemiei.

Diagnosticul de feocromocitom s-a pus combinând suspiciunea clinică cu probele biologice specifice și explorările imagistice concludente (formațiuni adenale/extraadrenale).

Testele biologice utilizate cel mai frecvent au fost metanefrinele plasmatic fractionate, metanefrine urinare/24 ore, catecolamine plasmatic și acidul vanilmandelic sanguin; mai rar s-a lucrat Cromogranin A (2 cazuri), iar într-un caz s-a efectuat testul de provocare la Clonidină.

Au fost determinate metanefrinele plasmatic la 37 de pacienți, metanefrinele urinare fractionate/24 de ore la 16 bolnavi, acidul vanilmandelic urinar la 8 pacienți, iar catecolaminele plasmatic la 4 cazuri.

Valorile obținute au fost următoarele (**Tabelul 3**):

Pentru confirmarea imagistică a feocromocitomului, 31 dintre cei 42 de pacienți au făcut tomografie computerizată, iar 14 au fost examinați prin rezonanță magnetică nucleară. Chiar dacă ambele investigații imagistice au sensibilitate crescută (5) pentru detectarea tumori-

lor secretante de catecolamine, folosirea uneia sau celeilalte explorări a fost influențată, în general, de disponibilitatea și de experiența locală a centrului. Inițial explorarea imagistică s-a focalizat pe abdomen și pelvis, iar în cazul nedectării unei mase tumorale la acest nivel (atunci când indexul de suspiciune a fost înalt), investigația a urmărit structurile toracice și cervicale. În două cazuri localizarea extraadrenală a feocromocitomului (paragangliomului) s-a făcut prin scintigrafie cu I¹²³-MIBG (efectuată în afara țării), ce a identificat tumori cromafine în mediastin și la nivelul gâtului. Nu s-au putut efectua (datorită lipsei disponibilității) alte investigații imagistice de tip PET sau Octreoscan.

În 5 cazuri am găsit feocromocitoame bilaterale, în analiză luându-se tumora cu cele mai mari dimensiuni dintre cele două.

Dintre cei 21 de pacienți, 5 au prezentat forme extraadrenale de feocromocitom (paragangliom), cu localizare la nivelul vezicii urinare (2 pacienți), gâtului (2 pacienți) sau mediastin (un pacient).

Vechimea hipertensiunii arteriale în momentul diagnosticului a fost în medie de 2,77 ani, cu variații mari în funcție de grupul de vârstă: 1,2 ani la grupul celor sub 40 de ani, 3,22 ani la cei între 40-60 de ani și respectiv de 6,5 ani la pacienții peste 60 de ani.

La cei cu hipertensiune arterială permanentă, am observat nivele crescute predominant ale normetanefrinei plasmatice/urinare, în schimb, la pacienții cu paroxisme ale tensiunii arteriale am găsit – în proporții similare – concentrații crescute atât ale metanefrinei/epinefrinei (plasmatice/urinare), cât și ale normetanefrinei/norepinefrinei.

În 6 cazuri am dozat metanefrinele plasmatic fractionate în afara și în timpul crizei de feocromocitom și am observat nivele crescute în medie cu 68% față de valorile bazale (**Figura 2**).

La pacienții urmăriți a fost studiată relația dintre severitatea hipertensiunii (exprimată prin valorile tensi-

Tabelul 3. Valori medii ale metanefrinelor plasmatic și urinare

Test	Valorile medii±SD (min-max)	Valori normale
Metanefrina plasmatică	1348 ± 347 Pg/ml (419-3804 pg/ml)	5-90 Pg/ml
Normetanefrina plasmatică	2455 ± 648 Pg/ml (895-5243 pg/ml)	10-180 Pg/ml
Metanefrina urinară	2132 ± 462 Mg/24 ore (1286-3893 μg/24 ore)	<400 Mg/24 ore
Normetanefrina urinară	3452 ± 853 Mg/24 ore (2235-4956 μg/24 ore)	<700 Mg/24 ore

unii arteriale medii și ale tensiunii arteriale sistolice) și hiperfuncția adrenergică, însă nu am găsit nicio corelație între nivelul catecolaminelor/metanefrinelor plasmatice și valorile TA (**Figura 3**).

De altfel, datorită expunerii prelungite a receptorilor adrenergici la catecolamine, apare o desensibilizare a acestor receptori și – ca urmare – răspunsul tisular la catecolamine e inconstant, iar reacția hipertensivă nu va fi proporțională cu concentrația hormonală⁶.

Toți pacienții au făcut electrocardiograme, iar 39 dintre ei au efectuat cel puțin o ecografie cardiacă.

Prezența hipertrofiei ventriculare stângi a fost detectată electrocardiografic într-un procent de 38,1%, 16 dintre cei 42 de bolnavi prezentând criterii electrice de hipertrofie după scorul Romhilt Estes (cel puțin 4 puncte).

La ecocardiografie, 14 dintre cei 39 pacienți examinați (35,89%) prezentau criterii de hipertrofie ventriculară stângă (Index masă VS >111 g/m² și RWT >0.44). Pentru întreg lotul de studiu, valoarea medie a IMVS a fost de 116 g/m², iar RWT a fost de 0,4. În grupul pacienților cu hipertrofie ventriculară, IMVS a fost 183 g/m², iar RWT a fost 0,51.

Am observat o asocierie între nivelele crescute de normetanefrine plasmatice și prezența hipertrofiei ventriculare, atât electrică, cât și cea definită prin criteriile

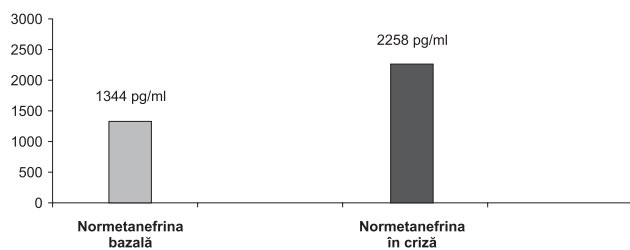


Figura 2. Valori medii ale normetanefrinei plasmatice în criza de feocromocitom

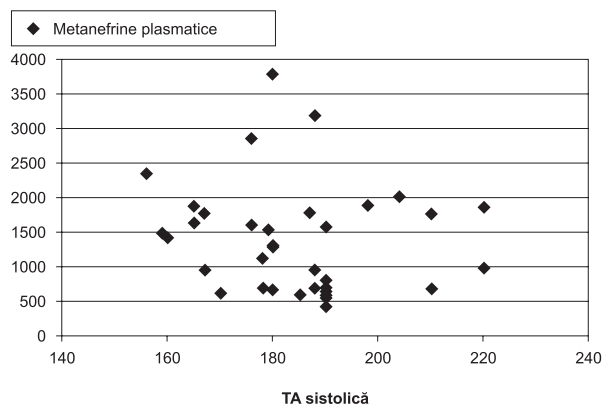


Figura 3. Lipsa de relație între nivelul metanefrinelor serice și valorile TA

ecografice (**Figura 4 și 5**). Nu același lucru se poate spune și despre metanefrine, nivelul acestora fiind similar la pacienții cu hipertrofie și la cei fără hipertrofie ventriculară.

Dintre cei 14 pacienți cu hipertrofie ventriculară, 2 pacienți aveau disfuncție sistolică de ventricul stâng, reversibilă la evaluarea ecocardiografică efectuată după 7 zile. În acest caz, descărcarea excesivă de catecolamine pe un cord neadaptat prin hipertrofie poate constitui explicația cea mai probabilă pentru reversibilitatea rapidă a funcției sistolice a ventriculului stâng.

Nu a fost găsit niciun caz de hipertrofie apicală de ventricul stâng, toți cei 5 pacienți prezentând hipertrofie concentrică ventriculară.

DISCUȚII

Deși feocromocitomul reprezintă o patologie rară, primul pas cu adevărat important este să luăm în considerare această tumoră atunci când ne gândim la o posibilă cauză de hipertensiune arterială secundară.

Confirmarea diagnosticului necesită dovada biochimică a unei producții exagerate de catecolamine. Determinarea nivelului catecolaminelor urinare a fost mult timp testul cel mai utilizat, însă, datorită acurateții scăzute a acestei metode, în prezent, măsurarea în urină

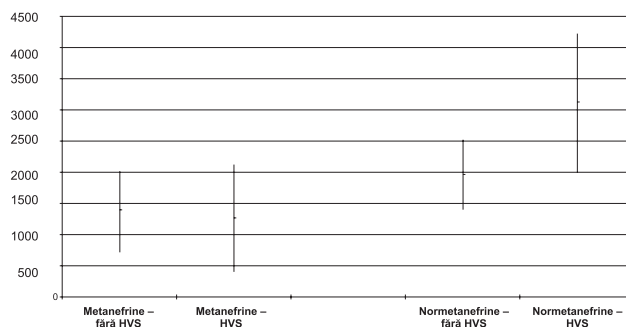


Figura 4. Metanefrine și normetanefrine plasmatice în relație cu HVS electric

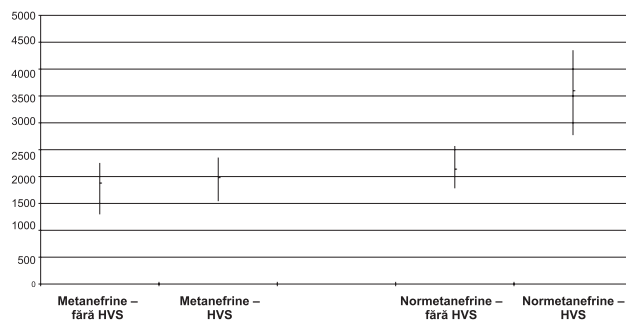


Figura 5. Metanefrine și normetanefrine plasmatice în relație cu HVS ecografic

sau în sânge a metaboliților catecolaminici reprezintă metodele recomandate pentru diagnosticul feocromocitomu⁷. Conform cu datele din literatură, secreția excesivă de norepinefrină determină de obicei hipertensiune arterială permanentă^{8,9}, pe când în formele cu salturi hipertensive paroxistice decelăm concentrații crescute atât de norepinefrină, cât și de epinefrină¹⁰.

Opinia experților sugerează că investigațiile imagistice pentru localizarea feocromocitomu⁷ trebuie inițiate doar după ce există dovezi clinice ale prezenței tumorii suprarenale.

După localizarea tumorii (adrenale/extraadrenale), este necesară deseori continuarea investigațiilor pentru precizarea caracterului malign sau ereditar al feocromocitomu⁷. Dacă pentru stabilirea malignității, examenul histopatologic este decisiv, evidențierea caracterului ereditar necesită teste genetice specifice. Feocromocitoamele ereditare pot fi cauzate de mutații la nivelul a 5 gene dovedite până acum ca fiind implicate în apariția tumorilor cromafine: RET, VHL, NF1, SDHB, SDHD, iar predispoziția ereditară pentru feocromocitom este de 20-30%. Cu toate acestea, experții nu recomandă o testare genetică de tip screening la pacienții cu tumori cromafine (măsura fiind văzută ca fiind non-cost-eficientă).

Explorarea funcției cardiace (ECG, ecografie, Holter TA) este obligatorie la toți pacienții cu feocromocitom, prezența hipertensiunii arteriale greu controlabile determinând deseori hipertrofie ventriculară stângă (vizibilă electrocardiografic sau ecografic).

Din punct de vedere demografic, eșantionul studiat a avut un procent mai mic de bărbați, în contrast cu datele din literatură, care descriu distribuție egală între cele două sexe^{1,2}. Datele statistice raportate în literatură au arătat și că feocromocitoamele pot apărea practic la orice vârstă, dar că sunt mai frecvente (ca și carcinoamele corticosuprarenale) în decadele 4 și 5 de vârstă¹¹⁻¹⁴.

Relația între profilul hipertensiunii și nivelele de catecolamine este de asemenea similară cu observațiile raportate în diverse lucrări^{15,16}, ca și decelarea unor concentrații catecolaminice crescute în timpul crizei de feocromocitom¹⁰.

Prevalența hipertrofiei ventriculare stângi în lotul studiat este similară datelor din celelalte studii, hipertrofia electrică fiind descrisă în 27-36% din cazuri, pe când criteriile ecografice au fost prezente în 25-41% dintre pacienții cu feocromocitom¹⁷⁻¹⁹.

Pacienții cu normetanefrine plasmatică crescute prezintă mai frecvent hipertensiune arterială permanentă, această asociere fiind unul din motivele care ex-

plică prezența mai frecventă a hipertrofiei ventriculare la acești pacienți.

De asemenea, literatura descrie suficiente cazuri de pacienți cu feocromocitom la care au fost observate modificări ecografice în timpul descărcărilor catecolaminice, reversibile ulterior²⁰⁻²³; sunt menționate de asemenea și cazuri de cardiomiopatie TakoTsubo la pacienți cu feocromocitom^{24,25} sau – mai recent – un caz de cardiomiopatie TakoTsubo inversată²⁶.

Prezența malignității modifică sever prognosticul pacienților: dacă la feocromocitoamele benigne profilul de risc este legat de parametri clinico-biologici (ca hipertrofia ventriculară, nivelul tensiunii arteriale sau al catecolaminelor), la formele maligne prognosticul vital este legat de numărul, localizarea și dimensiunile metastazelor.

CONCLUZII

În ceea ce privește țara noastră, probabil că feocromocitomul este în continuare subdiagnosticat, patologia suprarenală fiind mai dificil de dovedit atunci când se explorează un nou caz de hipertensiune arterială. Cauzele ar putea fi atât testele specifice de diagnostic biochimic (metanefrinele plasmatică sau urinare), care nu sunt încă larg accesibile, dar și explorările imagistice: lipsa investigațiilor de tip metabolic pentru localizarea tumorilor extraadrenale, multiple sau metastazelor (MIBG, PET) și poate, în unele centre, disponibilitatea mai restrânsă chiar a investigațiilor imagistice standard pentru feocromocitom: tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară. De asemenea, probabil că evaluarea riscului de transmitere ereditară sau de malignitate este incompletă, atâta vreme cât nu sunt larg disponibile testele genetice pentru depistarea eventualelor mutații la nivelul celor 5 gene discutate.

Observăm multe asemănări în privința profilului clinic și a datelor paraclinice ale pacienților cu feocromocitoame din lotul studiat față de cazurile descrise în literatură; diferențele provin poate din disponibilitatea mai largă a metodelor de diagnostic biochimic și imagistic, permițând astfel o identificare mai precisă a pacienților și o adresare mai rapidă către chirurgie.

Limita principală a studiului este reprezentată de numărul relativ mic de pacienți, nepermițând astfel o prelucrare statistică completă. De altfel, multe dintre studiile de referință privind această patologie au inclus loturi cu dimensiuni cuprinse între 19 și 439 pacienți^{1,27-30}.

Studiul a fost retrospectiv și datele colectate au reprodus informațiile înregistrate în documentele medi-

cale ale pacienților, fără a exista posibilitatea verificării acurateții acestora.

Tensiunea arterială sistolică (parametru vital și care a permis diagnosticarea acestor pacienți) este o dată cu mare variabilitate biologică, dar este și legată de tehnica de măsurare; nu a existat însă un protocol standardizat de măsurare a sa în criza de feocromocitom.

O altă limitare a studiului ține de explorarea incompletă a unor bolnavi, motivul principal fiind legat de lipsa de complianță a unor pacienți în respectarea controalelor recomandate.

În ciuda limitelor prezentate, lotul celor 42 de pacienți consecutivi urmăriți în studiul nostru constituie, probabil, un eșantion util în evaluarea patologiei tumorilor cromafine din țara noastră.

Conflicte de interese: niciunul.

Bibliografie

1. Anderson, G.H., Jr., Blakeman, N., and Streeten, D.H. (1994) The Effect of Age on Prevalence of Secondary Forms of Hypertension in 429 Consecutively Referred Patients. *J Hypertens* 12: 609–615.
2. McNeil, A.R., Blok, B.H., Koelmeyer, T.D., Burke, M.P., and Hilton, J.M. (2000) Phaeochromocytomas Discovered During Coronial Autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med* 30: 648–652.
3. John, H., Ziegler, W.H., Hauri, D., and Jaeger, P. (1999) Pheochromocytomas: Can Malignant Potential Be Predicted? *Urology* 53: 679–683.
4. Murilo Foppa*, Bruce B Duncan and Luis EP Rohde Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound* 2005, 3:17 doi: 10.1186/1476-7120-3-17
5. Karel Pacak; Graeme Eisenhofer; Håkan Ahlman; Stefan R Bornstein; Anne-Paule Gimenez-Roqueplo; Ashley B Grossman; Noriko Kimura; Massimo Mannelli; Anne Marie McNicol; Arthur S Tischler Pheochromocytoma: Recommendations for Clinical Practice from the First International Symposium Posted: 03/21/2007; *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):92-102 Loh KC et al. Phaeochromocytoma: a ten year survey. *Q J Med* 1997;90:51;
6. Walther MM, Keiser HR, Linehan WM Pheochromocytoma: evaluation, diagnosis, and treatment. 1999 *World J Urol* 17:35–39
7. Graeme Eisenhofer, Harry Keiser, Peter Friberg, Eva Mezey, Bhargava Hiremagalur, Todd Ellingson, Sushil Duddempudi and Jacques W.M. Lenders, Plasma Metanephrines Are Markers of Pheochromocytoma Produced by Catechol-O- Methyltransferase Within Tumors -The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism June 1, 1998 vol. 83 no. 6 2175-2185
8. Nakada T, Furuta H, Katayama T (1988) Catecholamine metabolism in pheochromocytoma and normal adrenal medullae. *J Urol* 140: 1348–1351;
9. Lance JW, Hinterberger H (1976) Symptoms of pheochromocytoma, with particular reference to headache, correlated with catecholamine production. *Arch Neurol* 33:281–288
10. Page LB, Raker JW, Berberich FR. Pheochromocytoma with predominant Epinephrine secretion. *Am J Med* 1969;47:648–652.
11. Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, eds. Hypertension: physiology and treatment - Pheochromocytoma., 2nd Ed. New York: McGraw-Hill; 947–963; 1983.
12. Loh KC et al. Phaeochromocytoma: a ten year survey. *Q J Med* 1997;90:51;
13. Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand.* 1986;220(3):225-32.
14. Walther MM, Keiser HR, Linehan WM Pheochromocytoma: evaluation, diagnosis, and treatment. 1999 *World J Urol* 17:35–39
15. Smythe GA, Edwards G, Graham P, Lazarus L 1992 Biochemical diagnosis of pheochromocytoma by simultaneous measurement of urinary excretion of epinephrine and norepinephrine. *Clin Chem* 38:486–492
16. Bravo, E.L. and Tagle, R. (2003) Pheochromocytoma: State-of-the-Art and Future Prospects *Endocr Rev* 24: 539–553. Genest J, Kuchel O, Cantin M, eds. Hypertension: physiology and treatment - Pheochromocytoma., 2nd Ed. New York: McGraw-Hill; 947–963; 1983.
17. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:46-66.
18. Shub C, Cueto-Garcia L, Sheps S, Ilstrup DM, Tajik A. Echocardiographic findings in pheochromocytoma. *Am J Cardiol* 1986;57:971-5;
19. Jae-Hyeong Park, Kyu Seop Kim, Ji-Young Sul, Sung Kyun Shin, Hwan Lee, MD, Si Wan Choi, Jin-Ok Jeong. In-Prevalence and Patterns of Left Ventricular Dysfunction in Patients with Pheochromocytoma *J Cardiovasc Ultrasound* 2011; 19(2): 76-82
20. Yamanaka O, Yasumasa F, Nakamura T, Ohno A, Endo Y, Yoshimi K, Miura K, Yamaguchi H. "Myocardial stunning"-like phenomenon during a crisis of pheochromocytoma. *Jpn Circ J* 1994;58:737-42.
21. Shaw TR, Rafferty P, Tait GW. Transient shock and myocardial impairment caused by phaeochromocytoma crisis. *Br Heart J* 1987;57:194-8.
22. Schuiki ER, Jenni R, Amann FW, Ziegler WH. A reversible form of apical left ventricular hypertrophy associated with pheochromocytoma. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:327-31.
23. Takizawa M, Kobayakawa N, Uozumi H, Yonemura S, Kodama T, Fukusima K, Takeuchi H, Kaneko Y, Kaneko T, Fujita K, Honma Y, Aoyagi T. A case of transient left ventricular ballooning with pheochromocytoma, supporting pathogenetic role of catecholamines in stress-induced cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2007 Jan 2;114(1):e15-7
24. Lassnig E, Weber T, Auer J, Nömeier R, Eber B. Pheochromocytoma crisis presenting with shock and tako-tsubo-like cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2009; 134:e138-40;
25. Kim EM, Park JH, Park YS, Lee JH, Choi SW, Jeong JO, Seong IW. Catecholamines may play an important role in the pathogenesis of transient mid- and basal ventricular ballooning syndrome. *J Korean Med Sci* 2008;23:898-902
26. Kim S, Yu A, Filippone LA, Kolansky DM, Raina A. Inverted-Takotsubo pattern cardiomyopathy secondary to pheochromocytoma: a clinical case and literature review. *Clin Cardiol* 2010;33:200-5
27. Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peçzkowska M, Gomez CF, Strassburg T, Pawlu C, Buchta M, Salzmann M, Hoffmann MM, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Muresan M, Walter MA, European-American Paraganglioma Study Group Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA.* 2005;294(16):2057.
28. Stenstrom G, Svardsudd K 1986 Pheochromocytoma in Sweden 1958–1981. An analysis of the National Cancer Registry data. *Acta Med Scand* 220:225–232
29. Bhansali, Anil; Behera, Arunanshu; Singh, Shravan Kumar; Menon, Anil Shankar; Khandelwal, Niranjani; Das Radotra, Bishan Pheochromocytoma: A Study of 95 Patients *Endocrinologist: January/February 2009 - Volume 19 - Issue 1 - pp 19-23*
30. Melicow MM. One hundred cases of pheochromocytoma (107 tumors) at the Columbia-Presbyterian Medical Center, 1926–1976: a clinicopathological analysis. *Cancer* 1977; 40: 1987-2004.