

Feokromocitom: put od prvih simptoma do dijagnoze – prikaz slučaja

Pheochromocytoma: the path from first symptoms to diagnosis – a case report

Romana Marušić¹, Tajana Turk², Dunja Degmečić³, Tatjana Bačun^{4*}

Sažetak. Cilj: Prikazati slučaj pacijenta obrađenog zbog gubitka na tjelesnoj masi i anksioznosti kojemu je utvrđen tumor srži nadbubrežne žlijezde, a naknadnim uvidom u medicinsku dokumentaciju utvrđene su i višegodišnje povremene palpitacije, tahikardije i skokovi tlaka. **Prikaz slučaja:** Prikazan je šezdesetdvostručni pacijent koji se žalio na oslabljen apetit unatrag 3 mjeseca, gubitak na tjelesnoj masi 10 kg te anksioznost. Ultrazvukom abdomena utvrđena je, a kompjutoriziranom tomografijom (CT) abdomena potvrđena, oštro ograničena heterogena tvorba desne nadbubrežne žlijezde promjera 4,2 x 5 cm i denziteta 26 Hounsfieldovih jedinica. Iz medicinske dokumentacije saznaje se da je prethodnih 4 godina povremeno imao palpitacije i supraventrikularne tahikardije s vrijednostima krvnog tlaka do 190/100 mmHg. Endokrinološkom obradom utvrđene su povišene vrijednosti metanefrina i normetanefrina u plazmi (12 i 9 puta). Nakon operacije patohistološki je potvrđena dijagnoza feokromocitoma. Kontrolni nalazi metanefrina i normetanefrina bili su uredni. Planira se kontrola metanefrina i normetanefrina u plazmi jedanput godišnje. **Zaključak:** U ovom prikazu slučaja želi se istaknuti važnost postavljanja sumnje i pravovremenog utvrđivanja feokromocitoma te sprječavanja mogućih komplikacija. Ako postoji klinička sumnja na feokromocitom ili je tijekom obrade incidentaloma nadbubrežne žlijezde CT-om isključeno da se radi o adenomu, potrebno je učiniti biokemijsku obradu feokromocitoma. Ako se ne prepoznaju na vrijeme, ovi tumori zbog svoje hipersekrecije katekolamina imaju visok kardiovaskularni morbiditet i mortalitet.

Glavne riječi: adrenalni tumor; arterijska hipertenzija; feokromocitom; palpitacije; tahikardija

Abstract. Aim: This case report presents a patient with diagnosed adrenal medulla mass. The patient presented with weight-loss and anxiety. Additional examination of medical records has revealed occasional palpitations, tachycardia and fluctuating blood pressure. **Case report:** A 62-year-old male patient presented with arterial hypertension, type 2 diabetes, hypercholesterolemia, anxiety, appetite and weight loss of 10 kg in three months. Abdominal ultrasound showed and abdominal computerised tomography (CT) scan confirmed a sharply defined heterogenous mass on the right adrenal gland of 4.2x5 cm in diameter, with a density of 26 Hounsfield units. Medical records showed that during the previous four years the patient occasionally suffered from palpitation and supraventricular tachycardia with blood pressure levels up to 190/100mmHg. The laboratory analysis showed elevated plasma levels of metanephrine and normetanephrine (12 and 9 times). Following the surgery, the histopathological examination confirmed the diagnosis of pheochromocytoma. The metanephrine and normetanephrine follow-up results were normal. Annual follow-up is recommended once a year. **Conclusion:** This case study shows the importance of suspicion of pheochromocytoma with its early detection and the prevention of possible complications. If there is a clinical suspicion of pheochromocytoma or if CT scan rules out adenoma, a biochemical evaluation for pheochromocytoma is mandatory. Unless recognized on time, these tumors have high cardiovascular morbidity and mortality due to their hypersecretion of catecholamines.

Key words: adrenal tumor; arterial hypertension; palpitation; pheochromocytoma; tachycardia

¹ Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

² Katedra za biofiziku i radiologiju, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

³ Katedra za psihijatriju i psihološku medicinu, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

⁴ Katedra za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Prof. prim. dr. sc. Tatjana Bačun, dr. med.
J. Huttlera 4, 31 000 Osijek, Hrvatska
E-mail: tbacun@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Feokromocitom je rijedak neuroendokrini tumor koji nastaje iz kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde i simpatičkih ganglija te dovodi do hipersekrecije katekolamina, najčešće noradrenalina i adrenalina¹. Simptomi su raznoliki, a najčešći uključuju glavobolju, palpitacije i znojenje. Karakterizira ih paroksizmalno pojavljivanje². Najčešće su benigni, unilateralni i javljaju se između tridesete i pedesete godine života, no u oko 10–25 %

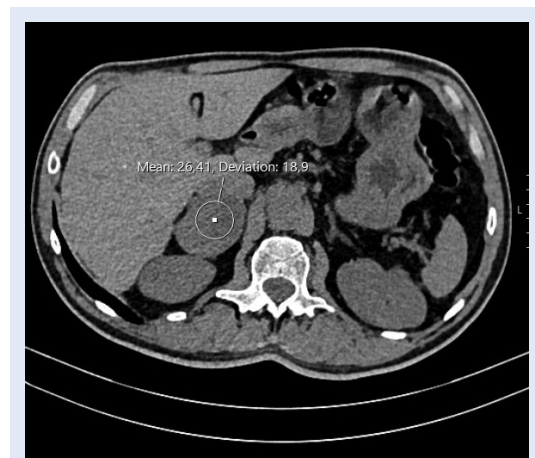
Sumnju na feokromocitom pobuđuju paroksizmi glavobolje, palpitacije i znojenja, uz tahikardiju i arterijsku hipertenziju rezistentnu na liječenje, kao i pojavljivanje arterijske hipertenzije prije dvadesete ili nakon pedesete godine života. Čak 25 % feokromocitoma slučajno je otkriveno.

slučajeva pojave se u mlađoj životnoj dobi u sklopu obiteljskih sindroma, poput multiple endokrine neoplazije tipa 2 (MEN-2), neurofibromatoze i von Hippel-Lindauova sindroma³. Sumnju na feokromocitom pobuđuju hipertenzija rezistentna na liječenje, simptomi paroksizma koji su se već javljali u obitelji, hipertenzija koja se javi prije dvadesete ili nakon pedesete godine života². Dijagnoza se postavlja mjerenjem metanefrina i normetanefrina u plazmi i u 24-satnom urinu. Za lokalizaciju tumora koristi se kompjutorizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MR), a kod djece i trudnica ultrazvuk (UZV)^{1,2}. Liječenje je kirurško, no potrebna je posebna prijeoperativna priprema kako ne bi došlo do hipertenzivne krize². Prognoza nakon operacije je odlična, no potrebno je pratiti pacijenta kako bi se prepoznao recidiv⁴. U pacijenta kojemu se slučajno otkrije incidentalom nadbubrežne žlijezde, u 5 % slučajeva se dijagnosticira feokromocitom^{1,5}. Također, čak 25 % feokromocitoma slučajno je otkriveno prilikom snimanja nepovezanih poremećaja¹.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazan je šezdesetdvoletni pacijent koji boluje od šećerne bolesti tipa 2, hiperkolesterolemije i arterijske hipertenzije. Žali se na oslabljen apetit unatrag 3 mjeseca, izgubio je 10 kg te se

osjeća anksiozno. Napravljen je ultrazvuk abdomena kojim mu je utvrđena inhomogena tumorska tvorba desne nadbubrežne žlijezde s manjim cističnim zonama centralno. Na nativnim CT presjecima uočena je oštro ograničena heterogena tvorba desne nadbubrežne žlijezde promjera 4,2 x 5 cm. Denzitet promjene bio je 26 Hounsfieldovih jedinica (HU), čime je isključena mogućnost da se radi o adenomu bogatom mašću (slika 1). Prema protokolu za diferencijaciju adrenalnih lezija pacijentu je aplicirano kontrastno sredstvo te su učinjeni postkontrastni CT presjeci nakon 60 s i nakon 15 minuta od aplikacije kontrasta kako bi se izmjerio stupanj opacifikacije tvorbe i brzina ispiranja kontrasta. Na presjecima nakon 60 s uočava se jaka rubna opacifikacija, dok centralni dio ostaje hipodenzan, što upućuje na to da se radi o centralnoj nekrozi. Prosječni denzitet tvorbe nakon 60 sekundi bio je 46 HU (slika 2). 15 minuta od aplikacije kontrast i dalje zaostaje unutar opisane lezije čiji prosječni denzitet sada mjeri 42 HU (slika 3). Prema formuli za izračun ispiranja kod ove lezije uočava se relativno ispiranje od 9 %, a apsolutno od 20 %, što također isključuje adenom kao diferencijalnu dijagnozu. S obzirom na inhomogen izgled s nektrotičnim arealima i na činjenicu da obrada nije upućivala na malignu bolest, postavljena je sumnja na feokromocitom. Iz medicinske dokumentacije saznaje se da je prethodnih 4 godina povremeno imao palpitacije i su-



Slika 1. CT abdomena, nativna snimka. Uočava se oštro ograničena heterogena tvorba desne nadbubrežne žlijezde veličine 4,2 x 5 cm i denziteta 26 HU, čime je isključena mogućnost da se radi o adenomu bogatom mašću.



Slika 2. CT abdomena, postkontrastna snimka nakon 60 sekundi učinjena kako bi se izračunalo apsolutno i relativno ispiranje kontrasta te kako bi se isključio adenom siromašan mašću kao diferencijalna dijagnoza. Uočava se jaka rubna opacifikacija, dok centralni dio ostaje hipodenzan, što upućuje da se radi o centralnoj nekrozi. Prosječni denzitet tvorbe bio je 46 HU.



Slika 3. CT abdomena, postkontrastna snimka nakon 15 minuta. Kontrast i dalje zaostaje unutar opisane lezije čiji prosječni denzitet sada mjeri 42 HU. Zbog sporog ispiranja kontrastnog sredstva na odgođenim CT presjecima isključuje se adenom siromašan mašću kao diferencijalna dijagnoza.

praventrikularne tahikardije s vrijednostima krvnog tlaka do 190/100 mmHg. Endokrinološkom obradom utvrđene su povišene vrijednosti metanefrina u plazmi 12 puta (4,61 nmol/L, referentni interval 0,05 – 0,36 nmol/L) i normetanefrina 9 puta (9,93 nmol/L, referentni interval 0,14 – 1,05 nmol/L) i potvrđena je dijagnoza. U 24-satnom urinu vrijednosti metanefrina bile su 11,81

μmol/dU (referentni interval <1,62 μmol/dU), a normetanefrina 13,61 μmol/dU (referentni interval <2,13 μmol/dU). S obzirom na kliničku sliku isključena je bolest štitnjače. Provedena je prijeoperativna priprema (10 dana prije operativnog zahvata primao je fenoksibenzamin 10 mg 2 puta, uz postepeno povećavanje doze do 40 mg 2x, drugi dan povećan je unos soli za 5 g; nakon toga u terapiju je uključen i bisoprolol tbl 1,25 mg, uz postepeno povećavanje doze do 5 mg). Nakon operacije patohistološki je potvrđena dijagnoza feokromocitoma. Kontrolni nalazi metanefrina i normetanefrina bili su uredni. Planira se kontrola metanefrina i normetanefrina jedanput godišnje.

RASPRAVA

Feokromocitom je rijedak neuroendokrini tumor koji najčešće potječe iz kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde, no u 25 % slučajeva nastaje iz simpatičkih ganglija trbušne šupljine, prisišta ili vrata, a tada se nazivaju paragangliomi^{4,6}. Incidencija iznosi 2 – 8 na milijun stanovnika u općoj populaciji⁵. Oni stvaraju prekomjernu količinu katekolamina, najčešće noradrenalina i adrenalina, no u nekim slučajevima i dopamina⁴. Zbog pretjerane sekrecije katekolamina javlja se mnoštvo simptoma, od kojih je najčešći trijas: glavobolja, palpitacije i dijaforeza. Simptomi se javljaju u napadajima ili paroksizmima². Paroksizmi u 80 % pacijenata traju manje od jednog sata, ali mogu trajati i manje od minute ili više od tjedan dana⁷. Karakteristična je paroksizmalna hipertenzija rezistentna na liječenje, no važno je naglasiti da se javlja u svega 30 % slučajeva². Samo 5 do 10 % pacijenata ima sekundarnu hipertenziju, a na nju treba posumnjati ako se javi kod pacijenata prije 20. te poslije 50. godine života³. U 0,2 – 0,6 % osoba s arterijskom hipertenzijom utvrđi se feokromocitom⁵. Ostali simptomi uključuju epizode hipotenzije, hiperglikemiju, bljedilo, mršavljenje, napade panike². U našeg pacijenta nisu dominirali tipični simptomi, već se prezentirao anksioznošću, nervozom, zabrinutošću i gubitkom na tjelesnoj masi, a naknadnim uvidom u medicinsku dokumentaciju saznaje se da je unatrag 4 godine povremeno imao palpitacije, tahikardiju i skokove tlaka. Kako ne bi došlo do propuštanja dijagnoze, važno je sagledati cijelu kliničku sliku

tijekom dužeg perioda. U slučaju novonastale kardiomiopatije, paroksizmalnih aritmija ili infarkta miokarda gdje se ne može pronaći opstrukcija koronarnih arterija treba posumnjati na ovu dijagnozu⁸. Više od 50 % tumora su funkcionalni, a nefunkcionalni se većinom otkriju slučajno⁹. Važno je na vrijeme krenuti s liječenjem kako ne bi došlo do mogućih fatalnih ishoda kao što su hipertenzivna kriza, akutni infarkt miokarda te aritmije¹⁰. Iako je većina ovih tumora benigna, mogu

Ako postoji klinička sumnja na feokromocitom ili je tijekom obrade incidentaloma nadbubrežne žlijezde CT-om isključeno da se radi o adenomu, potrebno je učiniti biokemijsku obradu feokromocitoma. U osoba s feokromocitomom koje su mlađe od 35 godina potrebno je učiniti i genetsko testiranje.

se javiti i kao maligni tumori s metastazama, najčešće u jetru, limfne čvorove i kosti^{4,11}. Malignitet kod ekstraadrenalnih paraganglioma iznosi 20 %, a adrenalnih 10 %⁹. Na malignitet upućuju rizični čimbenici: veličina tumora veća od 5 – 6 cm, težina veća od 8 g, abnormalni DNK uzorci, visoka koncentracija dopamina koja cirkulira i visoke razine dopamina u tumoru, kao i postoperativna hipertenzija¹¹. Feokromocitomi su se opisivali kao „10 % tumori“ jer se smatralo da je približno 10 % tumora bilateralno, 10 % ekstraadrenalno, 10 % u sklopu obiteljskih sindroma, a 10 % maligno. To se više ne smatra točnim, jer je prevalencija bilateralnih tumora u familijarnim sindromima veća od 10 %, dok je kod djece veći udio zloćudnih tumora i tumora koji se nalaze ekstraadrenalno¹. Najčešći obiteljski sindromi su MEN-2 u kojoj se feokromocitom javlja u 50 % slučajeva¹², von Hippel-Lindauov sindrom gdje se javlja u 25 – 30 % slučajeva¹³ te neurofibromatoza tipa 1 gdje se javlja u 0,1 do 5,7 % slučajeva¹⁴. Embrionalne mutacije gena koji kodiraju sukcinat dehidrogenaznu podjedinicu D dovode do češćih multifokalnih tumora, a u gena koji kodiraju sukcinat dehidrogenaznu podjedinicu B češće dolazi do ekstraparaganglijskih neoplazija, uključujući i karcinom bubrežnih stanica i štitnjače¹⁵. Genetsko testiranje potrebno je ako se feokromocitom javi u mlađoj životnoj dobi, bilateralan

je ili osoba ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na feokromocitom ili paragangliom. Feokromocitomi koji se otkriju na temelju genetskog testiranja manji su (29 mm) u odnosu na one koji se otkriju na temelju simptoma (50 mm) te zahtijevaju manju operativnu blokadu¹⁶. Jednako se često pojavljuje kod muškaraca i žena, a prosječna dob iznosi 43 godine, iako se u 10 do 20 % slučajeva pojavljuju kod djece, najčešće u obiteljskim sindromima^{8,17}. Prikazani pacijent stariji je u odnosu na statistiku te u obitelji nije imao slične bolesti. Dijagnoza se postavlja mjerenjem katekolamina i njihovih metabolita u plazmi i urinu. Naš pacijent imao je vrijednosti metanefrina u plazmi povišene 12, a normetanefrina 9 puta od referentne vrijednosti. Razine metanefrina koje su 2,5 puta veće i normetanefrina 4 puta veće od referentnih vrijednosti govore u prilog feokromocitoma¹⁸. Katekolamini u urinu povišeni više od 2 do 3 puta od referentne vrijednosti nađu se kod većine pacijenata s feokromocitomom¹⁹. Kod našeg pacijenta bili su povišeni 6 do 7 puta. Vrijednost TSH-a bila je uredna, a kontrolirana je kako bi se s obzirom na kliničku sliku isključila hipertireoza. Osim biokemijske dijagnoze, potrebne su pretrage za lokaliziranje tumora gdje se prednost daje CT-u ili MR. Na CT-u se feokromocitom najčešće uočava kao heterogena i gusta lezija²⁰. Kako bi se feokromocitom razlikovao od adenoma koji sadrže obilnu intracelularnu mast, mjeri se denzitet tvorbe. Kod adenoma bogatih mašću denzitet će biti manji od 10 HU te se može pouzdano isključiti feokromocitom. No, ako je denzitet veći od 10 HU diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir adenom siromašan mašću koji se od feokromocitoma razlikuje brzim ispiranjem kontrasta na odgođenim CT presjecima^{20,21}. Kod našeg pacijenta je na nativnim CT presjecima uočena oštro ograničena heterogena tvorba desne nadbubrežne čiji je denzitet bio 26 HU, čime je isključena mogućnost da se radi o adenomu bogatom mašću. Učinjeni su postkontrastni CT presjeci nakon 60 sekundi i nakon 15 minuta, kako bi se izračunalo apsolutno i relativno ispiranje kontrasta. Apsolutno ispiranje kontrasta od 60 % i više te relativno ispiranje kontrasta od 40 % i više u skladu je s dijagnozom adenoma. Prema formuli za izračun ispiranja, kod lezije našeg pacijenta uoča-

va se relativno ispiranje od 9 %, a apsolutno od 20 %, što isključuje adenom kao diferencijalnu dijagnozu. S obzirom na inhomogen izgled s nekrotičnim arealima i na činjenicu da obrada nije upućivala na malignu bolest, postavljena je sumnja na feokromocitom. Liječenje podrazumijeva kirurško odstranjenje tumora, no prije toga važno je stabilizirati krvni tlak, što se postiže davanjem alfa blokatora fenoksibenzamina, a nakon njega dodaje se beta-blokator propranolol^{1,22}. Beta blokatori se ne smiju davati dok se ne utvrdi alfa-blokada jer postoji značajan rizik od hipertenzivne krize¹. Tumori manji od 5 cm mogu se odstraniti laparoskopski, dok se za veće preporučuje otvorena operacija⁷. Mortalitet prilikom operacije iznosi manje od 1 %⁴, a rizični faktori za intraoperativnu hipertenzivnu krizu u pacijenata s feokromocitomom su veličina tumora i preoperativna povišena razina adrenalina u urinu²³. Dugoročna prognoza je odlična, no stopa recidiva u 10 godina je do 16 %, stoga je potrebno pratiti pacijenta⁴. Preporučuje se praćenje pacijenata najmanje 10 godina, dok se pacijente s visokim rizikom (mladi pacijenti, pacijenti s genetskom bolešću, velikim tumorom ili paragangliomom) treba pratiti do kraja života²⁴. Kod pacijenata s malignim tumorom, 35 % ima metastaze koje se u 65 % pacijenta javi nakon 5,5 godina nakon početne dijagnoze. Medijan ukupnog preživljavanja je između 24,6 i 33,7 godina, a kraće preživljavanje povezano je s muškim spolom, starijom dobi, većim tumorom, većom razinom dopamina²⁵. O opasnosti propuštanja dijagnoze govore i izvještaji u kojima je od 54 obdukcijiska nalaza u 55 % feokromocitom pridonio smrti pacijenata, a u čak 75 % nisu ni sumnjali na njega⁷.

ZAKLJUČCI

Feokromocitom je rijedak tumor koji nema specifične simptome i često ostane neprepoznat. U ovom prikazu slučaja želi se istaknuti važnost otkrivanja feokromocitoma na vrijeme te na mogućnost komplikacija. Ako postoji klinička sumnja na feokromocitom ili je tijekom obrade incidentaloma CT-om isključeno da se radi o adenomu, potrebno je učiniti biokemijsku obradu feokromocitoma. Ako se pojavi kod osobe mlađe od 35 godina, potrebno je učiniti genetsko testiranje. Prepoznavanje

u obiteljskim sindromima važno je kako bi se na vrijeme mogli dijagnosticirati i liječiti i drugi članovi pacijentove obitelji.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa

LITERATURA

1. Medical Masterclass contributors, Firth J. Endocrinology: pheochromocytoma. *Clin Med (Lond.)* 2019;19:68-71.
2. Rončević T, Željaković-Vrkić T, Kos J, Fištrek M. Feokromocitom – dijagnostički i terapijski izazov koji traje. *Medicus* 2007;16:205-210.
3. Alface MM, Moniz P, Jesus S, Fonseca C. Pheochromocytoma: clinical review based on a rare case in adolescence. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2015;2015. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4533612/>.
4. Cajipe KM, Gonzalez G, Kaushik D. Giant cystic pheochromocytoma. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2017;2017. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5695527/>.
5. Kantorovich V, Pacak K. New insights on the pathogenesis of paraganglioma and pheochromocytoma. *F1000Res [Internet]*. 2018;7. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6173107/>.
6. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist* 2008;13:779-93.
7. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens* 2002;4:62-72.
8. Lawrence D, Salimian K, Leucker T, Martin S. Uncommon presentation, rare complication and previously undescribed oncologic association of pheochromocytoma; the great masquerader. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2018;2018. [cited 2020 Apr 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893977/>.
9. Sandeep HV, Sarat KS, Ng LT. Uncontrolled hypertension, palpitation and sweating in young female – A rare cause. *Med J Malaysia* 2016;71:39-40.
10. Tahir MH, Ibrahim MY, Kumar N, Mohan V. An unusual case of abdominal pains. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2017;2017. [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5534867/>.
11. Thai E, Gnetti L, Gilli A, Caruana P, Valle RD, Buti S. Very late recurrence of an apparently benign pheochromocytoma. *J Can Res Ther* 2015;11:1036.
12. Pal R, Rastogi A, Kumar S, Bhansali A. Metastatic pheochromocytoma in MEN 2A: A rare association. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2018;2018. [cited 2020 Apr 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5878377/>.
13. Aufforth RD, Ramakant P, Sadowski SM, Mehta A, Trebaska-McGowan K, Nilubol N et al. Pheochromocytoma Screening Initiation and Frequency in von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:4498-504.
14. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan Wm. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* 1999;162:1582-6.

15. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M et al. Distinct Clinical Features of Paraganglioma Syndromes Associated With SDHB and SDHD Gene Mutations. *JAMA* 2004;292:943-951.
16. Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, McKenzie TM, Lyden ML, Dy BM et al. Pheochromocytoma Characteristics and Behavior Differ Depending on Method of Discovery. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1386-1393.
17. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Diagnosis, Genetics, Management, and Treatment. *Curr Probl Cancer* 2014;38:7-41.
18. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent Advances in Genetics, Diagnosis, Localization, and Treatment of Pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315-329.
19. Sturgeon C, Angelos P. Current Approach to Pheochromocytoma. *Oncology Journal* [Internet]. 2006;20. [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://www.cancernetwork.com/oncology-journal/current-approach-pheochromocytoma>.
20. Almeida MQ, Bezerra-Neto JE, Mendonça BB, Latronico AC, Fragoso MCBV. Primary malignant tumors of the adrenal glands. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2018;73. [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257058/>.
21. Grubešić T, Matana Kaštelan Z, Budiselić B, Miletić D. Kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija u dijagnostici lezija nadbubrežnih žlijezda. *Medicina fluminensis* 2017;53:16-26.
22. Teixeira J, Almeida M, Afonso M, Pinto A. Much more than anxiety. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015;2015. [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4533606/>.
23. Kwon SY, Lee KS, Lee JN, Ha YS, Choi SH, Kim HT et al. Risk factors for hypertensive attack during pheochromocytoma resection. *Investig Clin Urol* 2016;57:184-190.
24. Plouin P F, Amar L, Dekkers O M, Fassnacht, Gimenez-Roqueplo A P, Lenders J W M et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *European Journal of Endocrinology* 2016;174:G1-G10.
25. Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C et al. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3296-3305.