

**Per Manhem**, docent, överläkare, endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

**Hans Wahrenberg**, docent, överläkare, centrum för metabolism och endokrinologi, Huddinge universitetssjukhus, Stockholm  
För arbetsgruppen Feokromocytom diagnostik, Vetenskapsrådets nätverksgrupp för endokrina buktumörer

# Feokromocytom – ovanligt och ofta odiagnostiserat tillstånd

■ Feokromocytom är en ovanlig men viktig orsak till sekundär hypertoni med en uppskattad årlig incidens av 2–8 fall per miljon invånare [1]. Obduktionsmaterial visar på en stor andel odiagnostiserade feokromocytom [2]. Ett odiagnostiserat feokromocytom utgör ett potentiellt dödligt hot för bäraren. Det är därför viktigt att identifiera dessa individer då sjukdomen relativt enkelt kan botas med adrenalectomi. Om prevalensen av hypertoni uppskattas till 10 procent hos befolkningen kommer incidensen att ligga under 0,1 procent i en oselekterad hypertoni population, varför en allmän screening av hypertoni patienter ej är motiverad. Utredning måste inriktas mot kliniskt misstänkta fall, och i de flesta fall handlar det lika mycket om att utesluta diagnosen som att verifiera den.

## Etiologi

Feokromocytom är en tumör som utgår från en kromaffin cellinje, som bildar binjuremärgen respektive paraganglier under det sympatiska nervsystemets utveckling. De kromaffina cellerna utvecklas från primitiva stamceller, så kallade sympatogoner, som har sitt ursprung i neurallisten. Sympatogoner differentieras även till neuroblaster som utmognar till sympatiska ganglieceller. Från denna cellinje utgår den närbesläktade tumören neuroblastom [3].

Cirka 90 procent av alla feokromocytom är sporadiska medan 10 procent utgör ärftliga former. Av de ärftliga tumörerna dominerar multipel endokrin neoplas 2 (MEN 2) med medullär tyreoidcancer, feokromocytom som gemensam grund med undergrupperna typ 2A med hyperparatyroidism och typ 2B med slemhinneneurinom samt ibland ganglieneurinom som tredjelänk. Sjukdomen ärvs autosomalt dominant med cirka 95 procent penetrans. Feokromocytom förekommer i 50 procent och är vanligen bilaterala utgående från en hyperplastisk binjuremärg. Den sjukdomsalstrande genen är identifierad som RET-proteogenen på kromosom 10. Genen kodar för en tyrosinkinasreceptor där flera olika missensmutationer i den cysteinrika extracellulära delen utgör den molekylärgenetiska bakgrunden till 2A-syndromet. Vid typ 2B-syndromet är mutationerna istället huvudsakligen lokaliserade till kodon 918 i den intracellulära delen av receptorn [4].

Även andra så kallade neurallistsyndrom är associerade till feokromocytom, men med betydligt lägre penetrans, som

## SAMMANFATTAT

Feokromocytom är en ovanlig men viktig orsak till sekundär hypertoni. Feokromocytom utgör ett potentiellt dödligt hot för bäraren. Obduktionsmaterial visar på en stor andel odiagnostiserade feokromocytom.

Feokromocytom bör misstänkas vid manifest eller paroxysmal hypertoni med attackvisa symtom, särskilt av huvudvärk, svettning och palpitationer.

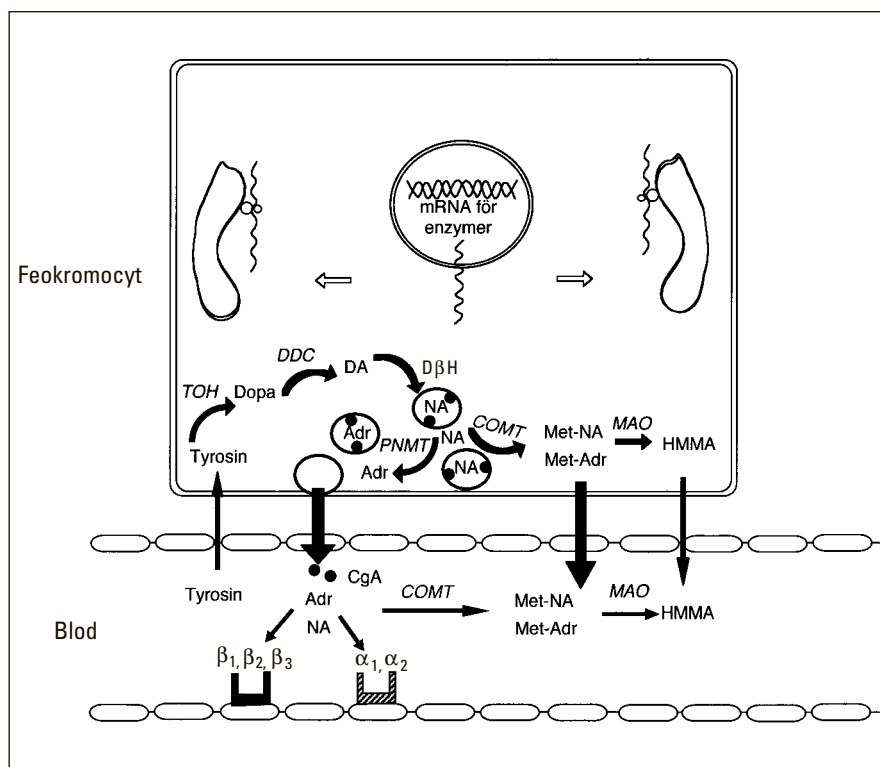
Två urinsamlingar (dygnssamling eller nattsamling) för bestämning av fritt noradrenalin och adrenalin samt metoxylerade katekolaminer utgör hörnstenen i diagnostiken.

bland annat vid von Hippel–Lindaus sjukdom (10–20 procent), neurofibromatos typ 1 (1 procent) och Sturge–Webers syndrom (1 procent).

Feokromocytom kan förekomma i alla åldrar, men är vanligast mellan 30–50 år, och förekommer likartat hos båda könen [5]. Tumörerna är till 90 procent lokaliserade till binjuren medan 10 procent är extraadrenala. Av dessa är 80 procent lokaliserade nedom diafragma. Storleken på feokromocytom kan variera avsevärt från en spelkulas till en fotbolls storlek (5–3 000 g). Cirka 70 procent väger mindre än 70 g och har en medeldiameter på 4,5 cm, vilket kan jämföras med en normal binjurevikt på 6–8 g. Ungefär 10–15 procent av alla feokromocytom är maligna. Histologiskt är det omöjligt att skilja mellan maligna och benigna feokromocytom. Metastasering sker framför allt till kotpelaren, lungor, lever och lymfkörtlar [3].

## Biokemi

Feokromocytom producerar och frisätter katekolaminerna noradrenalin och adrenalin till cirkulationen i varierande mängd och med ett episodiskt till kontinuerligt tidsförlopp. Katekolaminernas effekt medieras via  $\alpha$ - och  $\beta$ -receptorer. Hemodynamiska effekter vid stimulering av  $\alpha_1$ -receptorer är



**Figur 1.** Metabolism av katekolaminer i feokromocytten. En ökad transkription av gener för nyckelenzymer i katekolaminmetabolismen leder till en ökad bildning av katekolaminer i tumörcellen. Syntesen startar från aminosyran tyrosin genom inverkan av enzymerna tyrosinhydroxylas (TOH) och dopa-dekarboxylas (DDC), varvid dopamin (DA) bildas som tas upp i granula och hydroxyle-ras vidare av dopamin- $\beta$ -hydroxylas ( $D\beta H$ ) till noradrenalin (NA). NA kan migrera ut ur granula och omvandlas genom inverkan av enzymet fenyletanolamin-N-metyltransferas (PNMT) till adrenalin (Adr) som återupp-tas i granula. Katekolaminer och kromogra-nin A (CgA) frisätts normalt direkt till cirku-lationen från granula genom exocytos. I tu-mörceller frisätts katekolaminer och dess metaboliter dessutom i varierande mæng-der via diffusion. Katekolaminer metaboli-seras snabbt via metoxylering av enzymet katekol-O-metyl-transferas (COMT) till met-oxinoradrenalin (Met-NA) respektive met-oxiadrenalin (Met-Adr). Detta kan ske såväl extracellulärt som intracellulärt i feokromo-cyten. Metoxilerade metaboliter kan slut-ligen oxideras till slutprodukten hydroxi-metoximandelsyra (HMMA) av enzymet monoaminoxididas (MAO). Katekolaminerna utövar sina biologiska effekter via olika sub-typer av membranbundna adrenoceptorer.

blodtrycksstegring och vid stimulering av  $\beta_1$ -receptorer hjärt-frekvensökning, medan stimulering av  $\beta_2$ -receptorer reduce-rar blodtrycket. Adrenalin binder sig med hög affinitet till  $\alpha_2$ -och  $\beta_2$ -receptorer medan noradrenalin binder sig med hög af-finitet till  $\alpha_1$ - och  $\beta_1$ -receptorer.

Katekolaminer inaktiveras snabbt genom metabolisering till metoxikatekolaminer (metanefriner) av enzymet katekol-O-metyltransferas (COMT) och utsöndras i konjugerad form i urinen, alternativt oxideras vidare genom enzymet monoaminoxididas (MAO) till slutprodukten 4-hydroxi-3-metoxi-mandelsyra (HMMA), ofta kallad vaniljmandelsyra (VMA) [6]. Katekolaminer kan också tas upp direkt i nervändslut och via MAO oxideras till dihydroximandelsyra (DHMA), alter-nativt reduceras till dihydroxifenylglykol (DHPG) som kan förekomma i urinen i små mängder. Slutligen kan katekol-aminerna utsöndras ometaboliserade i urinen som fria eller konjugerade. Mängden av fria katekolaminer och metaboliter som utsöndras i urinen under 24 timmar är <500 nmol för fria katekolaminer, <5  $\mu$ mol för metoxikatekolaminer och <35  $\mu$ mol för HMMA. Hos de flesta feokromocytom är noradre-nalin den dominerande katekolaminen medan endast cirka 40 procent av tumörerna har en ökad utsöndring av såväl noradre-nalin som adrenalin i urinen. Enbart adrenalinproduceran-de tumörer är sällsynta. Ökad adrenalinutsöndring indikerar binjurensprung hos tumören.

Däremot är avsaknad av adrenalin på intet sätt någon indi-kation på extraadrenal lokalisation. Tvärtom är de flesta tu-mörer lokaliserade till binjuren. Detta kan tillskrivas låg halt eller aktivitet av det kortisolberoende enzymet fenyletanyl-amin-N-metyltransferas (PNMT) i tumörceller, som om-vandlar noradrenalin till adrenalin. Normal binjuremarg innehåller hög PNMT-aktivitet, och 85 procent av cellerna är adrenalinproducerande [3] (Figur 1).

Kromaffina celler, liksom andra neuroendokrina celltyper, har förmåga att producera och utsöndra peptider i varierande grad. Feokromocytom kan producera stora mängder av vissa peptider förutom katekolaminer, vilket bidrar till den varie-rande symtombilden (Tabell I). Några av dessa peptider har

använts för diagnostik av feokromocytom och diskuteras ne-dan [7].

### Hur uppstår misstanken om feokromocytom?

I allmänhet förekommer manifest högt blodtryck hos drygt hälften av patienterna. Äkta paroxysmer är mindre vanligt fö-rekommande [8]. Klassiska symtom omfattar huvudvärk (80 procent), svettningar (67–74 procent) och palpitationer (62–74 procent) [9]. I en sammanställning av Stein och Black hade 96 procent av feokromocytompatienterna minst två av dessa tre symtom [10]. 10–14 procent av patienterna är helt asymtomatiska och har normalt blodtryck. Förekomst av neu-rukutana förändringar, familjär förekomst av feokromocytom samt tillhörighet till en MEN 2-släkt ökar chansen för att feokromocytom skall diagnostiseras. När diagnosen binjureinci-dentalom ställs måste alltid feokromocytom uteslutas, då fle-ra patientmaterial har visat på en feokromocytomförekomst på cirka 5 procent [11]. I Fakta 1 ges förslag på vilka patient-grupper som bör screenas.

### Biokemisk diagnostik

Diagnostiken av feokromocytom är i första hand biokemisk. Det saknas konsensus om vilket enskilt test som har störst vär-de vid feokromocytomdiagnostik [12, 13]. Vanligen kan dia-gnosen feokromocytom ganska lätt bekräftas med bestäm-ning av fritt noradrenalin och adrenalin respektive metoxika-tekolaminer i urin, eller genom bestämning av noradrenalin och adrenalin i plasma [14, 15]. Moderna analysmetoder som högtrycksvätskekromatografi och/eller radioenzymatiska be-stämningar ger i allmänhet tillförlitliga resultat med låg risk för läkemedelsinterferens, vilket tidigare var vanligt. Små tu-mörer frisätter relativt mer av fria katekolaminer än stora tu-mörer med hög enzymaktivitet som frisätter mer av metoxi-katekolaminer.

Vetenskapsrådets nätverksgrupp för endokrina buktumö-rer föreslår att fria katekolaminer och metoxikatekolaminer i urin utgör förstahandsanalys vid feokromocytommisstanke. Metoderna har var för sig hög specificitet och sensitivitet, cir-

**Tabell I.** Peptider, förutom katekolaminer, som kan frisättas från feokromocytom och ge ovanliga symtom.

Substanser	Fysiologisk effekt	För diagnostik
Kromogranin A	–	JA
Neuropeptid Y	Vasokonstriktion	JA
Somatostatin	Obstipation	JA
Neuronspecifikt enolas		JA
Vasoaktiv intestinal peptid	Diarré, rodnad	
Motilin	Diarré	
Parathormon	Hyperkalcemi	
Parathormonrelaterad peptid	Hyperkalcemi	
CRF, ACTH	Hyperkortisolism	
Endotelin	Vasokonstriktion, hypertoni	
Renin	Vasokonstriktion, hypertoni	
Erytropoetinliknande peptid	Polycytemi	
Interleukin 6	Pyrexia	
Natriuretisk peptid	Polyuri	

## II Fakta 1

### Patientgrupper som bör screenas med avseende på feokromocytom

- Patienter med hyperkinetisk cirkulation (labilt blodtryck, hög puls, arytmier)
- Malign eller refraktär hypertoni
- Paroxysmala symtom av hypertoni, svår huvudvärk, svettningar, hjärtklappning
- Paradoxalt blodtryckssvar på betablockerare
- Hypertensiv reaktion på anestesi, kirurgi, graviditet, partus, miktions, invasiva procedurer, naloxon, metoklopramid, TRH, glukagon
- Binjureincidentalom
- Familjeanamnes på feokromocytom eller MEN 2-syndrom
- Neurofibromatos
- von Hippel–Lindaus sjukdom

ka 90 procent, men kombinerade närmare 100 procent [16] (Fakta 2). Av praktiska skäl måste i många fall valet av primär metod baseras på tillgängligheten av respektive metod vid det regionala kemiska laboratoriet samt grad av klinisk misstanke. Om första analysen ej tillfredsställande besvarat den kliniska frågeställningen rekommenderas komplettering med den andra analysen enligt ovan.

Emellertid finns det en grupp patienter som på grund av typiska symtom och attackvisa besvär, med eller utan högt blodtryck, misstänks ha feokromocytom, men där katekolaminer och/eller dess metaboliter i urin eller katekolaminer i blod är normala eller endast är lätt förhöjda – en patientgrupp som utgör en verklig diagnostisk utmaning! Det finns ett stadium i varje feokromocytoms utveckling när katekolaminsekretionen är så liten att den är svår att upptäcka.

Lätt förhöjning av katekolaminer och dess metaboliter ses vid förhöjd sympatikusaktivitet hos stressade och oroliga patienter, vilka då kan vara svåra att särskilja från patienter med feokromocytom under utveckling. Med hjälp av hämnings-test, exempelvis klonidin, som centralt hämmar förhöjd sympatikusaktivitet men ej påverkar den autonoma katekolamininsöndringen från feokromocytom, kan stressinducerad katekolaminförhöjning vanligen avslöjas [5]. Klonidintestet kan

utföras ambulant, helst under medicinfria förhållanden, men kräver standardiserade rutiner och tillgång till bestämningsmetod för plasmakatekolaminer [17]. Alternativt hämnings-test är pentolinium(ganglieb blockerare)-testet, som används i Storbritannien men sällan i Sverige. Övriga tidigare använda test är: stimulationstest (glukagon, histamin, tyramin) hos patienter med normalt blodtryck och hämningstest (fentolamin, prazosin) hos patienter med förhöjt blodtryck. Dessa test utnyttjas ej längre på grund av risken för allvarliga biverkningar i form av blodtrycksförändringar och på grund av bristande sensitivitet och specificitet.

Bestämning av katekolaminer och metoxikatekolaminer i natturin, när sympatikusaktiviteten är som lägst, kan öka känsligheten och specificiteten för säkrare diagnos [18]. Både sömn och sängläge reducerar sympatikusaktivitet. Natturinsamling är dessutom praktiskt lättare att genomföra än 24-timmarssamling. Det enskilda laboratoriet måste dock kunna redovisa eget referensområde. För att öka chansen att fånga förhöjda urinkatekolaminvärden hos de patienter som har attacker i låg frekvens kan man förse patienten med urinsamlingskärl att användas under de fyra timmar som följer efter en attack.

Vid bestämning av katekolaminer och dess metaboliter måste hänsyn alltid tas till pågående medicinering. Det är alltid bäst att göra bestämmningar under medicinfria förhållanden. Om detta ej är möjligt bör man ha kännedom om olika läkemedels inverkan på katekolaminbestämningen (Fakta 3).

Bestämning av fritt (okonjungerat) normetoxikatekolamin och metoxikatekolamin i plasma är en lovande diagnostisk markör för feokromocytom. Metoden beskrevs 1993 av Eisenhofers grupp på National Institutes of Health [19]. Senare har man tillsammans med svenska medarbetare (P Friberg, Göteborg) använt metoden på stora och väl bearbetade patientmaterial. Normal nivå av fritt metanefrin utslöt i princip förekomsten av feokromocytom [16]. Om dessa resultat kan bekräftas kommer denna metod att bli av stort värde. För närvarande (februari 2002) är analysen inte tillgänglig i Sverige för kliniskt bruk, men metodutveckling pågår vid de kemiska laboratorierna vid Huddinge universitetssjukhus och Universitetssjukhuset MAS. Metoden beräknas tas i klinisk drift under 2002.

Kromogranin A är ett protein som frisätts tillsammans med katekolaminer genom exocytos från vesikla i binjuremärg. Förhöjd nivå av kromogranin A har sensitivitet jämförbar med urinkatekolaminer för att diagnostisera feokromocytom, men specificiteten är lägre då kromograninnivån påverkas av

## II Fakta 2

### Riktlinjer för diagnostik av feokromocytom

Patienter med feokromocytom har episodisk eller konstant ökad insöndring av katekolaminer och dess metaboliter. Detta kan resultera i symtom/kliniska tecken som bl a blekhet, palpitationer och huvudvärk (välkänd triad) och förhöjt blodtryck.

Vid misstanke om feokromocytom bör i första hand urinens halt av fritt noradrenalin och fritt adrenalin samt metoxylerade katekolaminer analyseras med modern metodik, för närvarande exempelvis med högtrycksvätskekromatografi. Två urinsamlingar av vardera analys rekommenderas. Urinen samlas i kärl med tillsats av saltsyra och kylförvaras före analys. Samling kan omfattas antingen dygnsurin eller enbart natturin.

Eftersom många läkemedel påverkar sympatiska nervsystemets aktivitet och/eller kan interferera med analysmetodik rekommenderas att urinsamling om möjligt äger rum i medicinfritt skede. Om detta ej kan genomföras bör läkemedlets effekt på exempelvis sympatisk nervaktivitet klargöras, och respektive laboratorium bör redovisa de substanser som kan förorsaka interferenser.

Två normala nivåer av fria och metoxylerade katekolaminer avskriver i princip den kliniska misstanken om feokromocytom.

Vid lätt förhöjda nivåer riktas utredningen i första hand på att biokemiskt fastställa eller avvisa misstanken om feokromocytom. Klonidinhämningstest med bestämning av plasmanoradrenalin eller bestämning av kromogranin A kan användas som komplement. Kraftigt förhöjda nivåer av urinkatekolaminer/metoxikatekolaminer är diagnostiskt för feokromocytom. Om feokromocytomisstanken biokemiskt bekräftats inleds i andra hand radiologisk topografisk diagnostik med datortomografi av binjurarna, eventuellt MIBG-skintigrafi och övriga tekniker efter behov.

njurfunktionen, protonpumpshämmarbehandling samt är förhöjd vid andra neuroendokrina tumörer [20].

### Lokalisationsmetoder

Diagnosen feokromocytom är primärt biokemisk, och en skäligt hög sannolikhet skall föreligga innan topografisk diagnostik påbörjas. De lokalisationsmetoder som är mest användbara är datortomografi, magnetresonanstomografi (MRT) och skintigrafi [21]. Venkateterisering med katekolaminbestämning för nivådiagnostik och positronemissionstomografi (PET) kan i enstaka fall vara av värde.

**Datortomografi.** Förstahandsmetod för topografisk diagnostik av feokromocytom är datortomografi, eftersom 90 procent är adenala och vanligen större än 1 cm, vilket ger en hög sensitivitet för adenala feokromocytom. Sensitiviteten minskar till endast 60–70 procent om tumören är extraadrenalt belägen, varför MRT och skintigrafi är att föredra vid diagnostik av extraadrenala tumörer då de har högre sensitivitet.

**MRT.** MRT har likvärdig sensitivitet som DT för diagnostik av adenala feokromocytom men har klart högre sensitivitet (86 procent) för diagnostik av extraadrenala tumörer samt recidiverande tumörer. Feokromocytom uppvisar ofta en hög signal på T<sub>2</sub>-viktade bilder, vilket ger en möjlighet att differentialdiagnostiskt skilja feokromocytom från kortikala adenom.

## II Fakta 3

### Påverkan på biokemiska test

Exogena katekolaminer  
Näsdroppar, efedrin, aptithämmare  
Ökad katekolaminfrisättning  
Emotionell och fysisk stress  
Tricykliska antidepressiva, koffein, nikotin, isoprenalin, erytromycin, tetracyklin, vasodilatatorer  
Kirurgi, CNS-sjukdom, hjärtinfarkt etc  
Reducerad katekolaminfrisättning  
Klonidin, moxonidin, bromokriptin, klorpromazin  
Läkemedelsinterferens (metodberoende)  
Metylglukamin i vissa röntgenkontrastmedel kan minska metoxikatekolaminer i urin upp till 72 timmar (spektrofotometrisk metod). Labetalol kan ge falskt förhöjda värden (spektrofotometrisk metod).

## II Fakta 4

### Upptag av MIBG

Följande läkemedel kan reducera upptaget av MIBG:

Tricykliska antidepressiva  
Labetalol  
Betablockerare  
Fentiaziner  
Butyrofenonderivat

Följande läkemedel kan öka upptaget av MIBG:

Kalciumblockerare

Feokromocytom uppvisar en förstärkt signal efter intravenös gadolinium-DTPA-injektion. MRT är betydligt dyrare än DT och får därför anses som ett andrahandsval vid primär diagnostik.

**Skintigrafi.** Meta-jodobensylguanidin (MIBG) är en aralkylguanidin som liknar noradrenalin och upptas specifikt i sympato-adrenal vävnad, vilket gör den utmärkt för diagnostik av feokromocytom och paragangliom. Då metoden medför helkroppsscanning är den lämpad när DT/MRT ej kunnat påvisa något feokromocytom. Skintigrafi kan också användas i uppföljning av patienter med metastaser, i de fall isotopen tas upp av metastaserna. Vanligtvis används radionukliden <sup>123</sup>I-MIBG för diagnostiskt bruk på grund av bättre bildegenskaper och lägre stråldoser än <sup>131</sup>I-MIBG, som numera använts terapeutiskt vid metastaserande sjukdom. Sensitiviteten för MIBG-skintigrafi ligger runt 85–90 procent, med en specificitet på 92–99 procent [21]. Oktreetidskintigrafi är också användbar vid diagnostik av feokromocytom. Sensitiviteten är jämförbar med MIBG, men specificiteten är något lägre [22] (Fakta 4).

**Kateterisering.** Venkateterisering för lokalisering av feokromocytom kan användas för att verifiera eller utesluta bilateral adrenal sjukdom eller för att finna extraadrenala tumörer, när ovanstående tekniker ej kunnat säkerställa diagnos. Eftersom katekolaminer i plasma har kort halveringstid, cirka 1–2 minuter, talar fyndet av höga plasmakoncentrationer för hög sekretion [23], då recirkulation av aminen är låg.

**PET.** Positronemissionstomografi har använts för lokalisering

av feokromocytom under de senaste tio åren vid tillfällena när ovanstående lokaliseringprocedurer varit negativa [24]. Undersökningen är dyr och befinner sig fortfarande på utvecklingsstadiet. Vid PET-centrum i Uppsala används hydroxi-efedrin (HED) som ligand vid feokromocytomdiagnostik med lovande resultat.

### Behandling

Behandlingen av feokromocytom är kirurgisk och utförs huvudsakligen som laparoskopisk adrenalektomi vid centra med såväl kirurgisk som anestesilogisk vana vid feokromocytomkirurgi. Patienterna skall vara adekvat vasodilaterade minst två veckor före operation. Traditionellt har den oselektiva, icke kompetitiva alfareceptorblockeraren fenoxibensamin (Dibenylin) använts. Under senare år har såväl kompetitiva  $\alpha_1$ -receptorblockerare (prazosin, doxazosin) som kalciumantagonister använts med framgång [25].

### Uppföljning

Då malignitetsrisken är 10–15 procent vid adenala feokromocytom och närmare 50 procent vid extraadrenala tumörer och ej kan säkerställas histopatologiskt bör alla patienter följas minst tio år efter operation med regelbundna katekolaminsamlingar av urinen [26]. Vid familjär förekomst av feokromocytom kan man med genetisk analys avslöja anlagsbärare av MEN 2-generna. Dessa individer måste följas med biokemisk screening med avseende på feokromocytom livet ut. Individer som inte är anlagsbärare behöver inte screenas. Man bör överväga genetisk analys även av yngre sporadiska fall då nya missensmutationer i RET-onkogenreceptorn ej kan uteslutas.

\*

Arbetsgruppen Feokromocytom diagnostik består, förutom ovanstående författare, av *Håkan Ahlman*, Göteborg, *Peter Friberg*, Göteborg, *Claes Juhlin*, Uppsala, *Erik Hägg*, Umeå, *Fredrik Nyström*, Linköping, *Stig Valdemarson*, Lund, samt *Bo Wängberg*, Göteborg

### Referenser

1. Stenström G, Svärdsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981: an analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 1986;220:225-32.
3. Manger WM, Gifford RW. Clinical and experimental pheochromocytoma. 2nd ed. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science; 1996.
4. Eng C. RET proto-oncogene in the development of human cancer? *J Clin Oncol* 1999;17:380-93.
5. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Reviews* 1994;15:356-68.
7. Bouloux PM, Fakeeh M. Investigation of phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1995;43:657-64.
9. Ross EJ, Griffith DN. The clinical presentation of pheochromocytoma. *Q J Med* 1989;71:485-96.
10. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine* 1990;70:46-66.
11. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637-44.
12. Friberg P. Plasma metanefriner underlättar diagnostik av feokromocytom. *Läkartidningen* 1998;95:2482-5.
13. Lindstedt G, Kågedal B, Ahlman H, Karlberg B. Feokromocytom. Mät metoxikatekolaminer i natturin och kromogranin i EDTA-plasma i första hand. *Läkartidningen* 1998;95:4859-61.
14. Sheps SG, Jiang NS, Klee GG, van Heerden JA. Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc* 1990;65:88-95.
16. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan M, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999;340:1872-9.
17. Lenz T, Ross A, Schumm-Draeger P, Schulte KL, Geiger H. Clonidine suppression test revisited. *Blood Pressure* 1998;7:153-9.
18. Peaston RT, Lennard TW, Lai LC. Overnight excretion of urinary catecholamines and metabolites in the detection of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1378-84.
19. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1995;123:101-9.
20. Stridsberg M, Husebye ES. Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 1997;136:28-9.
21. Francis IR, Gross MD, Shapiro B, Korobkin M, Quint LE. Integrated imaging of adrenal disease. *Radiology* 1992;184:1-13.
22. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990;323:1246-9.
24. Shulkin BL, Wieland DM, Schwaiger M, Thompson NW, Francis IR, Haka MS, et al. PET scanning with hydroxyephedrine: an approach to the localization of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1992;33:1125-31.
25. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol* 1999;161:764-7.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

### SUMMARY

**Pheochromocytoma – rare and often undiagnosed condition**

**Per Manhem, Hans Wahrenberg**

*Läkartidningen 2002;99:1585-9*

Phaeochromocytoma is a rare but important cause of secondary hypertension that can prove fatal when undiagnosed. Several autopsy studies have reported that a large number of undiagnosed tumours occur during life. This review discusses the diagnostic guidelines for phaeochromocytoma. Factors such as hypertension, sustained or paroxysmal, in association with the most common symptoms of headache, sweating and palpitations, can be used to provide a suspicion of phaeochromocytoma. Although measures of plasma methoxylated catecholamines may provide a promising diagnostic method, the cornerstone for diagnosing phaeochromocytoma remains 24h or overnight sampling of urinary free catecholamines and methoxylated catecholamines.

*Correspondence: Hans Wahrenberg, The Metabolism and Endocrinology Centre, Huddinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Huddinge, Sweden*