

گزارش یک مورد تومور بزرگ فتوکروموسیتومای لگنی

دکتر محمد حسن ناصری^۱، دکتر شعبان مهرورز^۲، دکتر حسین آذر سینا^۳

چکیده

بیمار مرد ۲۸ ساله ای است که به دلیل بالا بودن فشار خون از یکسال قبل تحت پیگیری و درمان بوده است. در بررسی های آزمایشگاهی انجام شده وانیل مندلیک اسید (VMA) و متانفرین ادرار ۲۴ ساعته افزایش یافته بود. بیمار با تشخیص احتمالی فتوکروموسیتوما به بخش جراحی ارجاع شد. در بررسی های تکمیلی هر دو آدرنال سالم بودند ولی تومور بزرگی به قطر ۱۰ سانتی متر در داخل لگن و در ناحیه قدامی ساکروم و زیر محل دوشاخگی آئورت و در حد فاصل عروق ایلیاک راست و چپ، گزارش شد به همین دلیل بیمار کاندید عمل جراحی گردید. به منظور آماده سازی بیمار و برای کنترل فشار خون طی یک هفته قبل از عمل جراحی از فنوکسی بنزامین استفاده شد و سپس عمل جراحی برداشتن تومور لگنی انجام گرفت. بیمار از اواخر عمل جراحی و تا ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی دچار کاهش شدید فشار خون شد. بطوری که فقط با داروی نورآدرنالین فشار خون بیمار اصلاح می گردید. ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی مقدار داروی نورآدرنالین بتدریج کاهش داده شد و سپس قطع گردید. یک هفته بعد از عمل جراحی بیمار با حال عمومی خوب مرخص شد. آزمایشات الکترولیتی و وانیل مندلیک اسید (VMA) و متانفرین ادرار ۲۴ ساعته طی یکماه و سه ماه بعد از عمل جراحی طبیعی بودند و موردی از افزایش فشار خون در طی این مدت ملاحظه نشد.

واژه های کلیدی: فتوکروموسیتوما، فتوکروموسیتومای خارج آدرنال، افزایش فشار خون، نورآدرنالین

تومورها خارج از آدرنال باشند پاراگانگلیوما نیز نامیده می شوند^(۱). فتوکروموسیتوما از انواع تومورهای نادری می باشد که در ۵/۱۰۰۰۰۰ تا ۱/۱۰۰۰۰ از جمعیت روی می دهد^(۲). اولین مورد گزارش شده در سال ۱۸۸۶ توسط (Frankel) بود که تومور به صورت دو طرفه در آدرنال خانم ۱۸ ساله ای گزارش شد و بیمار فوت نمود. اولین عمل جراحی توسط Mayo & Roux

مقدمه

تومورهای فتوکروموسیتوما در بافت هایی که دارای سلولهای کرومافینی می باشند پدید می آیند. در صورتی که این

۱- استادیار گروه جراحی عمومی

۲- استادیار گروه بیهوشی و مراقبت های ویژه

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی بقیه الاعظم^{عج} تهران

فتوکروموسیتوما بکار می‌رود این تکنیک به میزان ۹۶٪ تا ۱۰۰ درصد اختصاصی است^(۱۷).

درمان

اساس درمان در بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوما جراحی و برداشتن (Resection) تومور است. نکته مهم کنترل فشار خون قبل از عمل جراحی است، توصیه می‌شود که ۱ تا ۲ هفته قبل از عمل جراحی فنوکسی بنزامین تجویز گردد، این دارو با مسدود نمودن گیرنده آلفا باعث کاهش علائم، معلولیت و مرگ و میر ناشی از عمل جراحی می‌گردد.

جدول ۱: علائم شایع در بیماران فتوکروموسیتوما

Approximate Percentage	
	Adult
	Child

در سال ۱۹۲۶، ۱۹۲۷ گزارش شده است^(۳). شایعترین سن ابتلا، دهه چهارم و پنجم زندگی است^(۴). فتوکروموسیتوما سبب ۱/۱۰۰ کل افزایش فشار خون در بیماران مبتلا به بیماری فشار خون می‌باشد. بیشتر از ۹۰٪ موارد این تومورها خوش خیم بوده ولی در عین حال تومورهای خطرناکی هستند زیرا ظرفیت ذخیره‌ای و آزادسازی کاته کلامین‌ها را به مقدار زیادی دارا می‌باشند^(۵).

شایعترین شکایت بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوما سردرد است (جدول ۱). تعریق یکی دیگر از شکایات‌های شایع در بیماران محسوب می‌گردد. شایعترین یافته بالینی در این بیماران افزایش فشار خون است (جدول ۲). یک مطالعه انجام شده روی ۱۰ بیمار مبتلا به تومور فتوکروموسیتوما اکسترامدولری در ارکان Zuckerkandl حکایت از وجود فشار خون بالا در ۱۰۰٪ این بیماران نموده است^(۱۱).

در این بیماران پلی‌سیتمی و افزایش هماتوکریت بدون افزایش واضح حجم RBC ذکر می‌گردد، زیرا در این بیماری افزایش هماتوکریت به دلیل کاهش میزان پلازما است این امر به دو دلیل می‌باشد یکی وازوکنستراکشن عروق ناشی از ترشح نوراپی نفرین و ایجاد کاهش پرفیوژن نسجی که می‌تواند باعث اسیدوز متابولیک نیز گردد^(۱۲) و دیگری وجود موارد شبیه اریتروپوئیتین که از بعضی تومورهای فتوکروموسیتوما ترشح می‌گردد^(۶).

در این بیماران اختلال در تحمل کربوهیدرات بخصوص در حملات ناشی از افزایش ترشح کاته کلامین‌ها نیز روی می‌دهد^(۶).

تشخیص

بهترین آزمایش جهت تشخیص فتوکروموسیتوما اندازه‌گیری متانفرین و VMA در ادرار ۲۴ ساعته است^(۱۶).

اقدام بعدی تعیین محل (Localization) تومور است، سی تی اسکن و MRI دو روش انتخابی مناسب جهت تعیین جایگاه فتوکروموسیتوما هستند. CT Scan حتی تومورهای دارای اندازه ۱cm را تشخیص داده و در تعیین تومورهای بزرگتر از ۱cm دارای حساسیت ۸۷٪ تا ۱۰۰٪ است^(۱۷). اسکن با I - MIBG (متایدوبنزیل گوانیدین) روش دیگری است که در تعیین محل

Symptoms:		
Persistent hypertension	65	92
Paroxysmal hypertension	30	8
Headache	80	81
Sweating	70	68
Palpitation, nervousness	60	34
Pallor of face	40	27
Tremor	40	
Nausea	30	56
Weakness, fatigue	25	27
Weight loss	15	44
Abdominal or chest pain	15	35
Dyspnea	15	16
Visual changes	10	44
Constipation	5	8
Raynaud s phenomenon	5	
Convulsions	3	23
Polydipsia, polyuria		25
Fuffy, red, cyanotic hands		11
Signs:		
BMR over + 20 percent	50	83
Fasting blood sugar over 120 mg/100 ml	40	40
Glycosuria	10	3
Eye ground changes	30	70

جدول ۲: علایم بالینی شایع در بیماران فتوکروموسیتوما

Symptoms	Approximate Percentage	
	Paroxysmal	Persistent
	(37 Patients)	(39 Patients)
Headaches (severe)	92	72
Excess sweating (generalized)	65	69
Palpitations ± tachycardia	73	51
Anxiety or nervousness (± fear of impending death; panic)	60	28
Tremulousness	51	26
Pain in chest and/or abdomen (usually epigastric) and or lumbar	48	28
Regions and/or lower abdomen and/or groin		
Nausea ± vomiting	43	26
Weakness, fatigue, prostration	38	15
Weight lass (severe)	14	15
Dyspnea	11	18
Warmth ± heat intolerance	13	15
Visual disturbances	3	21
“ Dizziness “ or faintness	11	3
Constipation	0	13
Paresthesias or pain in arms	11	0
Bradycardia (noted by patient)	8	3
Grand mal	5	3

معرفی بیمار

سایر علائم حیاتی نیز طبیعی بوده در معاینه بالینی بیمار نکته مثبتی وجود نداشت و در معاینه شکم هیچگونه توده ای لمس نمی شد. در آزمایشات پاراکلینیک Hct=53 بوده و تجزیه ادرار طبیعی گزارش شده است. علائمی مبنی بر توجه افزایش فشار خون با منشأ کلیوی وجود نداشت. در آزمایشات اندازه گیری VMA در ادرار جمع شده طی ۲۴ ساعت افزایش واضح داشته است. بطوری که دوبار آزمایش در مراکز مختلف انجام شده که نوبت اول

بیمار مرد ۲۸ ساله، اهل اصفهان به دلیل افزایش فشار خون و طپش قلب که از یکسال قبل شروع شده مراجعه کرده بود. سردرد بطور گهگاه داشته است بیمار طی مدت یکسال داروی نیفیدین جهت کنترل فشار خون دریافت نموده و در این مدت بطور متناوب دچار فشار خون بالا تا (BP=230/120 mmHg) نیز می شده است. در موقع مراجعه فشار خون بیمار با دریافت نیفیدین روزانه سه عدد (120/80 mmHg) تحت کنترل بوده و

داروی نورآدرنالین کاسته شده و نهایتاً دارو قطع شد. بعد از مدت ۷ روز بیمار با حال عمومی خوب مرخص گردید. بیمار در طی یکماه و سه ماه و پنج ماه بعد پیگیری شد که در آزمایشات $VMA \ 8/6mg/24hr$ و $VMA \ 8/9mg/24hr$ و $VMA \ 9/6mg/24hr$ در حد طبیعی بود. میزان الکترولیت‌ها طبیعی و حال عمومی خوب بود. در بررسی آسیب شناسی تومور، پاراگانگلیوما گزارش شده بود که فاقد نکروز بوده و تغییرات میتوز و تهاجم به کپسول دیده نشده بود.

اقدامات بیهوشی

برای انجام عمل جراحی بیمار تحت بیهوشی عمومی قرار گرفت، داروی شل کننده عضلانی غیر پلازیزان آتراکورיום بدلیل جلوگیری از بروز فاسیکولاسیون ناشی از ترشح کاته کلامین‌ها تجویز شد.

در طول عمل جراحی در ۳ مقطع لازم است مراقبت شدید از بیمار انجام گردد. ۱- زمان لوله گذاری داخل تراشه (Intubation) ۲- در مدت زمان دستکاری تومور توسط جراح ۳- بعد از لیگاتور نمودن وریدهای تخلیه کننده تومور با توجه به عدم وجود ایزوفلوران که داروی انتخابی در اینگونه بیماران می باشد القای بیهوشی توسط اکسیژن و هالوتان با دوز بالا معادل ۱/۵ برابر حداقل غلظت آلئولولی (1.5 M.A.C) و تنفس خودبخودی انجام شد. این روش علاوه بر اینکه مانع از افزایش فشار خون در زمان لوله گذاری تراشه می گردد^(۱۲)، به ما فرصت می دهد که امکان تنفس کنترل با فشار مثبت را ارزیابی کنیم. سرم نیتروپروساید نیز وصل گردید.

جهت کنترل همودینامیک بیمار ۲ رگ محیطی، CVP در ژوگولار سمت راست و کاتتر شریانی از شریان رادیال سمت چپ گرفته شد. اکسیژناسیون و تهویه بیمار از طریق پالس اکسی متر و کاپنوگرافی، ارزیابی وضعیت اسید و باز بیمار از طریق اندازه گیری گازهای خونی مکرر کنترل می شد طی عمل و دستکاری تومور در ۲ نوبت بیمار افزایش فشار خون داشت، که با نیتروپروساید سدیم کنترل شد. بعد از لیگاتور وریدهای تومور و رزکسیون تومور بیمار دچار افت فشار خون شد. هالوتان قطع

$VMA= 15/8 \text{ g/ } 24\text{hr}$ و نوبت دوم حدود یک ماه بعد $VMA= 32/1 \text{ mg/ } 24 \text{ hr}$ با حد طبیعی ۸-۱۲ mg/ 24hr گزارش شده است. اقدام بعدی جهت تعیین محل تومور انجام CT اسکن شکم بود که محل تومور را در لگن و در ناحیه قدامی ساکروم گزارش نمود. اندازه تومور بزرگ و قطر آن ۱۰ سانتیمتر بود جهت بیمار فنوکسی بنزامین شروع شده و نیفیدپین قطع می شود. بدینوسیله فشار خون بیمار کاملاً کنترل شده و پس از طی ۲ هفته این بیمار با انجام تمهیدات لازم به منظور رزکسیون تومور و با بیهوشی عمومی که متعاقباً بحث خواهد شد تحت عمل جراحی لاپاراتومی با برش خط وسط قرار گرفت.

عمل جراحی

در اکسیپلوراسیون اولیه در ناحیه رتروپریتون در قدام ساکروم زیر محل دو شاخه شدن آئورت و ورید و شریان‌های ایلیاک توموری با قطریش از ۱۰cm وجود داشت که بطرف کف لگن ادامه داشته و به هر دو حالب چسبیده بود. در مدت زمان انجام رزکسیون تومور چندین نوبت افزایش فشار خون متوسط روی داده، که با سدیم نیتروپروساید (Sodium Nitroproside) وریدی فشار خون بیمار کنترل شد. پس از جدانمودن عروق فراوان و بسیار ریز تومور از عروق ایلیاک دو طرف، تومور از کف لگن بطور کامل جدا گردید. در اکسیپلوراسیون سایر نقاط شکم و نواحی فوق کلیوی دو طرف نکته پاتولوژیک دیگری یافت نگردید. در انتهای عمل بیمار دچار کاهش شدید فشار خون گردید بطوری که فشار خون شریانی به ۴۰ میلی متر جیوه رسید که با میزان خونریزی بیمار در حین عمل مطابقت نداشت. علیرغم تجویز مایع و خون افت فشار خون بیمار اصلاح نگردید. در این مرحله نورآدرنالین از طریق میکروست با دوز $0/01 \text{ mg/kg/min}$ شروع شد که فشار خون بیمار به ۱۱۰/۶۰ رسید. و در همین حدود تا زمان انتقال به ریکاوری ثابت ماند. در خاتمه بیمار به ICU انتقال یافت. در طول چند ساعت اول پس از عمل با کاهش میزان نورآدرنالین مجدداً فشار خون بیمار کاهش می یافت. CVP در حد ۹-۱۰ سانتی متر آب بود، در طی مدت ۲۴ ساعت بعد از عمل بتدریج از مقدار

شده به بیمار کریستالوئید و آدرنالین تجویز شد و بدلیل عدم پاسخ درمانی نورآدرنالین $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ تجویز شد که خون بیمار اصلاح شد و تجویز نورآدرنالین تا ۲۴ ساعت بعد از عمل ادامه یافت. بیمار بیدار شده لوله تراشه خارج گردید و با تنفس خودبخودی به بخش مراقبتهای ویژه (ICU) انتقال یافت.

بحث

بیمار مورد نظر در بدو مراجعه بجز فشار خون قابل ملاحظه (که با نیفیدپین بطور نسبی کنترل می گردید)، تعریق و سردرد مختصر مشکل دیگری نداشت. سردرد که شکایت شایع بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوما است در این بیمار به میزان مختصر و به طور گهگاه وجود داشته است. تعریق در این بیمار گاهی شدت می گرفت و شاید به همین دلیل مدت یکسال تأخیر در تشخیص و درمان بیماری روی داده بود. با توجه به اینکه فئوکروموسیتوما، از علل قابل درمان فشار خون است لازم است در کلیه بیماران جوانی که با افزایش فشار خون مراجعه می نمایند حتماً به فکر علل قابل درمانی همچون فئوکروموسیتوما باشیم. تومورهای فئوکروموسیتوما به دو گروه اینترامدولری و اکسترامدولری یا پاراگانگلیوما تقسیم می شوند. ۹۰٪ اینترامدولری و ۱۰٪ اکسترامدولری هستند.

شکل ۱:

در یک مورد وجود تومور فئوکروموسیتوما بطور همزمان در توراکس و لگن بیمار گزارش شده که تحت درمان رزکسیون همزمان هر دو تومور قرار گرفته است^(۸). بیمار دیگری نیز گزارش شده که دچار تومورهای متعدد فئوکروموسیتوما در لگن بوده بطوری که تعداد آنها به ۹ عدد می رسیده است^(۹).

اکثر تومورهای فئوکروموسیتوما نوراپی نفرین ترشح می کنند در حالی که در حالت عادی غده آدرنال در حدود ۸۵٪ اپی نفرین ترشح می کند^(۱). اگرچه تولید اپی نفرین در فئوکروموسیتومای توراکس گزارش شده است^(۱۰) ولی در کل فئوکروموسیتوما در نواحی اکسترامدولری و بخصوص در ناحیه ارگان Zuckerlandl بطور تیبیک فقط نوراپی نفرین ترشح می نماید^(۱). این تومورها می توانند جزئی از سندرمهای MEN 2A و MEN2B باشند.

شایع ترین محل اکسترامدولری در ناحیه آناومیک Organ of Zuckerlandl می باشد که ۲۹٪ موارد را شامل می گردد این تومورها فقط در ۲٪ موارد در ناحیه قدام ساکروم و لگن گزارش شده اند (شکل ۱).

تومورهای اکسترامدولری بطور معمول کمتر از ۵ سانتیمتر قطر دارند و اغلب وزن آنها بین ۲۰ تا ۴۰ گرم است^(۶). این تومورها در جایگاههای گانگلیونهای سمپاتیک که حاوی سلولهای کرومافین می باشند پدیدار می گردند. شایعترین محل تومورهای اکسترامدولری در داخل شکم است. شایعترین محل در داخل توراکس، مدیاستن خلفی است این تومورها حتی در پریکارد نیز گزارش شده است^(۱). تومورهای اکسترامدولری بندرت در گردن نیز پدیدار می گردند. در حدود ۲۰٪ از تومورهای اکسترامدولری متعدد می باشند^(۷).

آماده سازی بیمار جهت عمل جراحی فقط با استفاده از پروپروانوئولول است^(۱۸).

نتیجه گیری: با توجه به اینکه تومورهای فتوکروموسیتومای خارج آدرنال، اغلب نورآدرنالین ترشح می کنند و بیماران بعد از برداشتن تومور ممکن است دچار کاهش شدید فشار خون شوند، بنابراین لازم است در بیمارانی که کاندید عمل جراحی برداشتن تومور می شوند آمپول نورآدرنالین به مقدار کافی در دسترس باشد، رعایت این نکته حین عمل جراحی و پس از آن حائز اهمیت زیادی است. این موضوع بخصوص در بیماران دچار فتوکروموسیتوما در نواحی اکسترادمولری ضرورت بیشتری دارد زیرا تومورهای این نواحی اکثراً نورآدرنالین ترشح نموده^(۱) و بعد از برداشتن تومور بیمار بصورت واکنشی دچار کاهش فشار خون شدیدی می گردد که فقط به این دارو پاسخ می دهد.

با توجه به کمبود موارد مصرفی آمپول نورآدرنالین در مراکز درمانی لازم است تهیه این دارو جزء اقدامات ضروری قبل از عمل تومورهای فتوکروموسیتوما قرار گیرد. این مطلب بخصوص در مواقعی که تومور اکسترا آدرنال باشد اهمیت بیشتری پیدا می کند و در صورتیکه با جبران مایعات و خون از دست رفته همچنان فشار خون بیمار پایین بماند، مصرف آن ضرورت پیدا می کند.

اندازه تومورهای فتوکروموسیتوما از نوع اکسترادمولری کمتر از ۵cm بوده و وزن آنها اغلب ۴۰-۲۰ گرم است^(۷) اندازه تومور در بیمار مورد بحث بزرگتر بوده و دارای قطر بیش از ۱۰cm و وزن ۵۸ گرم بود. لذا شاید انتظار بروز علائم شدیدتر و واضح تر در بیمار برود گرچه علائم دیگر بیماری بجز افزایش فشار خون قبل از عمل شدید فشار خون بیمار بعد از رزکسیون تومور بدلیل بزرگتر بودن تومور بیمار و بالا بودن سطح نوراپی نفرین خون و عادت نمودن عروق به تحریک شدن با نوراپی نفرین بوده و بعد از برداشتن تومور بصورت واکنشی فشار خون بیمار افت نموده است.

بیماران دچار فتوکروموسیتوما علائم غیر شایع از خود بروز می دهند. یک مورد گزارش شده حکایت از افت شدید فشار خون و بروز شوک بعنوان اولین علامت فتوکروموسیتوما در ناحیه اکسترادمولری Zuckermandl بوده که تحت درمان جراحی قرار گرفته است^(۱۳). مورد دیگر وجود بیماری همراه با پانکراتیت مکرر و هایپرآمیلازمی بوده است و بیمار دچار نارسایی متعدد ارگانها شده و در حین لاپاراتومی وجود تومور فتوکروموسیتوما در ناحیه دم پانکراس بعنوان علت بیماری مشخص شده است^(۱۴). در بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوما بیش از ۱۵ تا ۲۰٪ موارد سنگهای کیسه صفرا گزارش شده است^(۱۵). که احتمالاً می تواند بدلیل اثرات کاته کلامین ها در تحریک کیسه صفرا باشد. تجویز مسدود کننده گیرنده بتا (Beta Blocker) زمانی ضرورت می یابد که بدنبال شروع مصرف فنوکسی بنزامین بیمار دچار تاکی کاردی گردد. زیرا تجویز بتابلوکر در غیاب آلفا بلوکر می تواند باعث حمله حاد فشار خون بدلیل انسداد گیرنده های بتا در عروق عضلات اسکلتی که خاصیت وازودیلاتاتوری دارند، گردد. این اثر زمانی تشدید می گردد که تومور فقط اپی نفرین ترشح نماید^(۱). از آنجا که تومورهای نواحی اکسترادمولری بیشتر نوراپی نفرین ترشح می کنند شاید بتوان ادعا نمود که تجویز بتابلوکر به تنهایی در این تومورها مشکل خاصی ایجاد نکند، گزارش یک مورد بیمار جوان ۲۴ ساله و مبتلا به تومور فتوکروموسیتوما در ناحیه اکسترادمولری Zuckermandl حاکی از کنترل فشار خون بیمار و

Referenses

- 1- Jean, D Wilson and et al . *Williams text book of endocrinology* , 1998 ; 9 th ed: 708-709.
- 2- Cryer.P.E: *Pheochromocytoma*. Clin. Endocrinol. Metab, 1985; 14: 203.
- 3- Mayo. C.H. *Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve* JAMA, 1927; 89: 1047.
- 4- David .C, Sabiston. J.R .Text book of surgery : *The biological basis of modern surgical practic*. 1997; 15 th ed;: 689.
- 5- Winkler .H. Smith .A.D . *Pheochromocytoma and other catecholamin producing tumors*. In Blaschko. H, musholl. E, eds. Hand book of experimental pharmacology. Bol 33: catecholamines. Berlin Springer- ver lug , 1972: 900 - 933.
- 6- Manger.W.M,Gifford.R.W Jr:*Pheochromocytoma*. New York: springer verlag, 1997 : 71-398.
- 7- Wholen .R.K.P , Althausen .A.F, Daniels. G.H: *Extra adrenal pheochromocytoma*. J uril , 1992; 147 : 1 - 10.
- 8- Kawal. K; kimura: *A Case of multiple extra-adrenal pheochromocytoma*. Endocrinol Jpn. , 1979; Dec; 26(6): 693-6.
- 9- Reinholdts; Pedersen. K.E: *A case of multiple extra-adrenal pheochromocytoma*. Actu. Med. Scand , 1988 ; 229 (9): 285-7.
- 10- Engelman . K , Hamm and Wg, *Jclin :Adrenalin production by an intrathoracic pheochromocytoma* Lancet , 1988 ; 1-609-611.
- 11- Rebi. R; Joual . A . *Pheochromocytoma*. Report of 10 case. Ann urolo (paric), 1999 ; 33(1): 5-8.
- 12- Robert .K Stoelting . *Anesthesia and coexisting Endocrine diseas* , 1993: 365-367.
- 13- Ciobotaru. M , Eisenman. A ;et al *Pheochromocytoma of the organ of Zuckerkandl presenting as shock isr* J Med sci, Jun , 1985; 21(6): 517-9.
- 14- Gan. T.J, Miller. R.F. *Pheochromocytoma Presenting as acute hyperumylasaemia and mutiple organ failur*, cunj Anaesth; Mur, 1994; 41(3): 244-7.
- 15-Manger.W.M.Gifford.R.W.Jr.*Pheochromocytoma*. New York: Springer- Verlag. 1977
- 16- Sjoedsma. A, Waldman. T.A, Cooperman. T.A, etal. *Pheochromocytoma: current concepts of diognosis and treatment*. Ann. Intern. Med ; 1966; 65: 1302.
- 17- Velchick. M.G, Alvai. A.Kressel. H. Y, et al: *Localization of pheochromocytoma: MIBG, CT and MRI correlation*;J.Nucl.Med,1989;30: 328.
- 18- New some. H. H Jr; Weir. G.C. *Norepinephrine Secreting tumor of the organ of zuckerkundl*, JAMA, Aug 10;1979; 242 (6): 540-2.
- 19- Seymour. I. Schwartz; *Associate deitors G. Tom* [et al] . principles of surgery schwartz sevent edition , 1999 : 646.
- 20- Coupland. R. *The Natural History of the chromaffin cell*. Essex, longmans, Green and company , 1965.
- 21- Manger. W.M, and Gifford. R.W: *Pheochromocytoma*. New York, Springer- Verlag , 1977: 89.
- 22- Hume .D.M , Astwood . E.B, Cassidy .C.E . Grune & Stratton, 1968.
- 23- Seymour .I. Schwartz; [et al]. Principles of surgery schwartz sevent edition, 1999; 1647.