

گزارش یک مورد فئوکروموسیتوما در بارداری

دکتر مهوش زرگر^۱، دکتر عبدالحسن طلائی زاده^۲، دکتر اعظم رفیق^{۳*}

۱. استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲. استادیار گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۳. دستیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۸/۲۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۱۰/۱۷

خلاصه

مقدمه: فشار خون، یکی از شایعترین مشکلات بارداری است که می تواند منجر به بروز عوارض مادری و جنینی شود. شایعترین دلایل فشار خون بالا شامل فشار خون بارداری، فشار خون اولیه و پره اکلامپسی است. اگرچه فئوکروموسیتوما یک علت نادر فشار خون در بارداری است ولی در صورت عدم تشخیص و درمان، می تواند منجر به بروز عوارض قلبی - عروقی تهدید کننده حیات مادر و افزایش مرگ و میر جنین در بیش از ۵۸ درصد موارد شود. میزان شیوع آن کمتر از ۰/۲ درصد در هر ۱۰۰۰۰ بارداری گزارش شده است. تشخیص آن با اندازه گیری کاتکول آمین ها و متابولیت های آنها در سرم و ادرار ۲۴ ساعته مطرح می شود و سپس محل تومور با روش های رادیولوژیک مشخص می شود. رزکسیون جراحی تومور پس از کنترل کافی فشار خون با تجویز آلفا بلوکر و به دنبال آن بتابلوکر انجام می شود. در بارداری، بهترین زمان انجام جراحی تومور، اواخر سه ماهه اول یا اوایل سه ماهه دوم ذکر شده است. در سن بارداری بالاتر، درمان دارویی و انجام همزمان سزارین و برداشتن تومور نزدیک ترم توصیه می شود.

معرفی بیمار: گزارش مورد، زن ۳۴ ساله ای است که در اواخر سه ماهه دوم، فئوکروموسیتوما در آدرنال راست تشخیص داده شد. پس از درمان دارویی کافی به مدت ۲ هفته قبل از عمل جراحی، توده آدرنال راست در اوایل سه ماهه سوم (هفته ۲۹) خارج شد و نوزاد به روش سزارین در سن بارداری ۴۰ هفته متولد شد. وزن، قد و دور سر نوزاد طبیعی بود.

نتیجه گیری: در مواردی که فئوکروموسیتوما در اواخر سه ماهه دوم یا اوایل سه ماهه سوم تشخیص داده می شود می توان توده آدرنال را برداشت و در زمان ترم، بارداری را ختم کرد.

کلمات کلیدی: بارداری، فئوکروموسیتوما، فشار خون بالا

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر اعظم رفیق؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. تلفن: ۰۶۱۱-۲۲۲۲۱۱۴
پست الکترونیک: rafighali@yahoo.com

مقدمه

فتوکروموسیتوم یک تومور نادر نورواندوکراین است که به دلیل ترشح کاتکول آمین ها، منجر به بروز فشار خون بالا می شود. تشخیص زودرس فتوکروموسیتوما نیازمند شک بالینی بالا است. بیماران با علائم سردرد، تعریق و تپش قلب همراه با حملات فشارخون بالا باید از نظر فتوکروموسیتوما بررسی شوند. حساس ترین تست تشخیصی، اندازه گیری متانفرین های پلازما یا کاتکول آمینها در ادرار ۲۴ ساعته است. تصویر برداری رزونانس مغناطیسی^۱، بهترین، دقیق ترین و حساسترین روش تصویربرداری تشخیصی خصوصاً در زنان باردار است. درمان آن با آلفا بلوکر انجام می شود که فنوکسی بنزامین^۲ به مدت ۱۴-۱۰ روز قبل از انجام عمل جراحی و با دوز ۳۰-۱۰ میلی گرم، ۴-۲ بار در روز جهت بیمار تجویز می شود و جهت درمان تاکی کاردی نیز مهار کننده گیرنده بتا مانند پروپرانولول تجویز می شود. این بیماری در دوران بارداری بسیار نادر است و تاکنون در مقالات مختلف، حدود ۲۰۰ مورد گزارش شده است (۱) و میزان شیوع آن کمتر از ۰/۲ درصد در هر ۱۰۰۰۰ بارداری است (۲). تشخیص زودرس آن در دوران بارداری می تواند مورتالیتی مادر و جنین را به طور قابل توجهی کاهش دهد. قبل از سال ۱۹۷۰ تقریباً در ۲۵٪ موارد، پره ناتال فتوکروموسیتوما تشخیص داده می شد و مورتالیتی مادر و جنین حدود ۵۰٪ بود، در حالی که در سال های ۱۹۹۰-۱۹۸۰، تشخیص پره ناتال فتوکروموسیتوما در بیشتر از ۸۰٪ موارد داده شد که کاهش مورتالیتی مادر و جنین به ترتیب به میزان ۶٪ و ۱۵٪ رسید (۳). این تشخیص ممکن است به چند دلیل مد نظر قرار نگیرد، از جمله اینکه فتوکروموسیتوما بیماری بسیار نادری است و این تومور تمایل به بروز تظاهرات مختلفی دارند و بارداری نیز ممکن است مانعی برای انجام روش های تصویربرداری و تست های رادیویوتوپ باشد. مطالعه حاضر به گزارش زن جوانی که با حملات فشارخون در سه ماهه دوم بارداری مراجعه

کرده و با تشخیص فتوکروموسیتوما تحت درمان قرار گرفت، پرداخت.

گزارش مورد

بیمار زن ۳۴ ساله بارداری سوم با تاریخ آخرین قاعدگی بیست و چهارم آبان ماه هزار و سیصد و نود و تاریخ تخمین زایمان ۳۱ مرداد ماه ۱۳۹۱ بود. بیمار سابقه یک سقط در سه ماهه اول در بارداری اول و یک بار سزارین در ماه ششم بارداری در بارداری دوم داشت که منجر به مرگ جنین شد. دلیل سزارین زودتر از موعد ناشی از تشخیص پره اکلامپسی بود. بیمار در بارداری اخیر از اوایل بارداری دچار حملات فشار خون بالا همراه با تعریق، تپش قلب و اضطراب شد. در طی این حملات، فشار خون بیمار تا حدود ۲۳۰/۱۲۰ میلی متر جیوه افزایش یافت. در معاینات بالینی، بیمار در هنگام مراجعه تاکی کارد نبود، ادم اندام تحتانی نداشت و سایز رحم در حد ۲۴ هفته بارداری بود. بیمار به دلیل فشار خون بالا در بخش مراقبت های ویژه، بستری و تحت نظر قرار گرفت. ابتدا برای بیمار، آزمایشات معمول جهت رد کردن پره اکلامپسی درخواست شد که در طی بررسی های انجام شده، تست های کبدی طبیعی بود، دفع پروتئین از ادرار نداشت و پلاکت طبیعی بود. سپس با شک به فتوکروموسیتوما، برای بیمار جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته از نظر حجم کراتینین و کاتکول آمین های ادراری درخواست شد که نورمتانفرین ادرار ۲۴ ساعته بیشتر از ۳۰۰۰ میکروگرم در لیتر و نوراپی نفرین ادرار ۲۴ ساعته ۸۲۳ میکروگرم در لیتر بود.

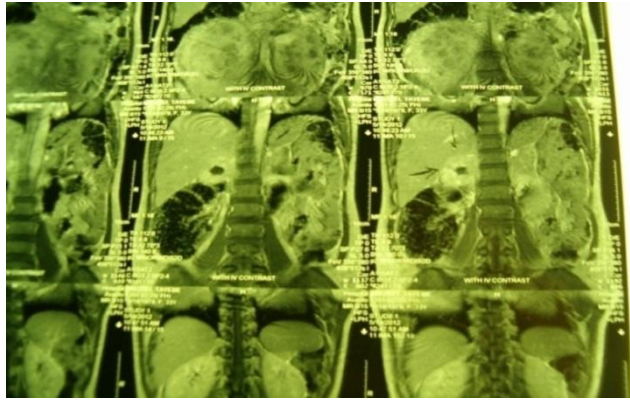
در ادامه بررسی ها، برای بیمار سونوگرافی بارداری و سونوگرافی شکم انجام شد. در سونوگرافی بارداری جنین نسبت به سن بارداری حدود دو هفته کوچکتر بود. در سونوگرافی شکم در محل فوقانی سمت راست شکم، توده ای به ابعاد ۳۰×۸۰ میلی متر به نفع توده آدرنال راست گزارش شد. در مرحله بعد برای بیمار تصویر برداری رزونانس مغناطیسی شکم انجام شد که گزارش آن به شرح ذیل بود: یک توده با تراکم کم در T₁ و با تراکم بالا در T₂ در بخش قدامی فوقانی سمت راست شکم به ابعاد ۳۰×۶۰ میلی متر رؤیت شد که به دنبال

¹ MRI

² phenoxybenzamin

بالای کلیه راست واقع شده بود که فنوکروموسیتوما با توجه به شرح حال، اولین تشخیص بود.

تزریق کنتراست در بخش محیطی جذب ماده حاجب شدید بود و در بخش مرکزی جذب نداشت. توده در



حملات فشار خون کاملاً کنترل شد. سپس بیمار یک هفته پس از شروع فنوکسی بنزامین، تحت درمان با آنتولول ۵۰ میلی گرم روزانه قرار گرفت. بعد از دریافت ۲ هفته درمان با فنوکسی بنزامین و یک هفته آنتولول و کنترل کامل فشار خون، بیمار داوطلب عمل جراحی شد. بیمار تحت عمل لاپاراتومی و برداشتن آدرنال سمت راست قرار گرفت که توده به ابعاد ۸۰×۴۰×۱۵ میلی متر برداشته شد.

کلیشه تصویربرداری رزونانس مغناطیسی بیمار قبل از عمل

بیمار از ابتدای بارداری به دلیل فشار خون بالا، تحت درمان با متیل دوپا قرار گرفته بود که علیرغم دریافت روزانه ۲۵۰ میلی گرم متیل دوپا ۴ بار در روز، فشار خون بیمار اصلاً کنترل نشده بود، پس از بستری، بیمار تحت درمان با فنوکسی بنزامین با دوز ۱۰ میلی گرم ۳ بار در روز قرار گرفت که طی چند روز پس از شروع درمان،



وضعیت همودینامیک در طی عمل جراحی انجام شد. بیمار پس از انجام عمل جراحی، مجدداً به بخش مراقبت های ویژه منتقل شد و بیمار یک هفته پس از انجام عمل، با حال عمومی خوب و فشار خون کنترل شده و سلامت جنین با سن بارداری ۳۰ هفته و ۳ روز از بیمارستان مرخص شد. تا زمان ترم بیمار تحت کنترل

تصویر توده آدرنال طرف راست پس از خارج سازی بیمار در هنگام عمل جراحی آدرنالکتومی، سن بارداری ۲۹ هفته و ۳ روز داشت (اوایل سه ماهه سوم بارداری). در حین عمل جراحی، جهت کنترل حملات هایپرتانسیون از داروی نیتروپروساید^۱ استفاده شد و کنترل دقیق

^۱ Nitroprusside

قرار گرفت و وضعیت جنین طبیعی بود و فشار خون بیمار کاملاً طبیعی بود. ۶ هفته بعد از عمل آدرنالکتومی نیز مجدداً برای بیمار، جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته از نظر کاتکول آمین های ادراری انجام شد که متانفرین بالاتر از طبیعی بود که نسبت به جمع آوری قبل از عمل کاهش قابل توجهی داشت و نورمتانفرین ادراری نیز به حد طبیعی رسیده بود (نورمتانفرین ادرار ۲۴ ساعته معادل ۸۳۶ میکروگرم در لیتر و متانفرین ادرار ۲۴ ساعته ۲۶ میکروگرم در لیتر بود) گزارش پاتولوژی نمونه ارسالی آدرنالکتومی نیز فنوکروموسیتوما را تأیید کرد.

گزارش پاتولوژی

در بررسی مقاطع تهیه شده، بزرگی غده همراه با درگیری نئوپلاستیک شامل سلول های تومورال چند وجهی همراه با سیتوپلاسم بازوفیلیک گرانولر و هسته های گرد تا بیضی شکل مشاهده شد.

سلول های تومورال به صورت خوشه ای با سلول های نگهدارنده در داخل آشیانه ها یا آلئول های کوچک^۱ همراه با شبکه عروقی زیاد مشاهده شد. در بررسی ایمنوهیستوشیمی سلول های تومورال برای کروموجرانین A^۲ واکنشی و برای ملانین A غیر واکنشی بودند.

نهایتاً بیمار در زمان ترم در سن بارداری ۴۰ هفته بر اساس LMP به صورت الکتیو تحت عمل سزارین قرار گرفت که حاصل آن نوزاد دختر ترم سفالیک با آپگار ۱۰/۱۰-۹/۱۰ و به وزن ۳۳۰۰ گرم بود. نوزاد کاملاً طبیعی بود، ۴۸ ساعت بعد از انجام عمل جراحی سزارین بیمار نیز با حال عمومی خوب مرخص شد.

بحث

به طور کلی ۵ تا ۱۰ درصد بارداری ها توسط هیپرتانسیون عارضه دار می شوند. دلایل هیپرتانسیون در بارداری شامل: هیپرتانسیون ناشی از بارداری، پره اکلامپسی و اکلامپسی، پره اکلامپسی که بر روی هیپرتانسیون مزمن ایجاد می شود و هیپرتانسیون مزمن می باشد.

فنوکروموسیتوما یافته شایعی در کالبد شکافی محسوب می شود، فقط ۰/۱ درصد بیماران هیپرتانسیون، دچار

فنوکروموسیتوما هستند (۴). این تومورهای کرومافین^۳، کاتکل آمین ترشح می کنند و معمولاً در مدولای فوق کلیه قرار دارند. اما ۱۰ درصد آنها در عقده های سمپاتیک واقع هستند. فنوکروموسیتوما بیماری ۱۰ نامیده می شوند، چون حدود ۱۰ درصد آنها دو طرفه، ۱۰ درصد آنها خارج آدرنال و ۱۰ درصد بدخیم هستند (۴).

در بیماران با سابقه فامیلی فنوکروموسیتوما، سندرم نئوپلازی متعدد آندوکراین (MEN types IIa, IIb) باید مد نظر قرار گیرد (۵). علائم آن معمولاً حمله ای هستند و به صورت حمله فشار خون، اختلالات تشنجی و یا حملات اضطراب تظاهر پیدا می کنند. ۶۰ درصد بیماران، هایپرتانسیون مداوم دارند، اما در نیمی از این بیماران نیز کریزهای هایپرتانسیون مشاهده می شوند. سایر علائم در طول حملات شامل: سردرد، تعریق شدید، تپش قلب، درد قفسه سینه، تهوع و استفراغ و یا گرگرفتگی می باشد (۴).

غذا و داروهای مختلف مانند ضد افسردگی های سه حلقه ای، کلونیدین^۴، متیل دوپا، پروکلرپرازین، دکونژستانت^۵ و الکل می تواند تا حدودی سطوح کاتکل آمین ها و متانفرین ها را افزایش داده و باعث نتایج مثبت کاذب شوند (۶). تست سرکوب کلونیدین می تواند در تشخیص موارد مثبت واقعی از مثبت کاذب کمک کننده باشد، ولی این تست در دوران بارداری به هیچ وجه توصیه نمی شود (۶). یکی دیگر از تست هایی که جهت تشخیص فنوکروموسیتوما به کار می رود، تست فنتولامین است که این تست نیز نباید در دوران بارداری انجام شود (۵).

فنوکروموسیتوما در دوران بارداری ممکن است منجر به حمله فشار خون همراه با خونریزی مغزی یا نارسایی قلبی شدید شود. علائم فنوکروموسیتوما بسیار شبیه فشار خون ناشی از بارداری^۶ است. معمولاً در هر دو بیماری فشار خون بالا، سردرد، درد شکم و تاری دید مشاهده می شود. اگرچه فشار خون حمله ای زیر هفته ۲۰ بارداری، عدم وجود پرتئینوری و ادم می تواند در

³ chromaffin

⁴ clonidin

⁵ decongestant

⁶ pregnancy induced hypertension

¹ zellballan

² Chromogranin a

خارج سازی موفقیت آمیز تومورهای آدرنال با لاپاراسکوپي قبل از هفته ۲۴ بارداری را گزارش کردند (۴). در صورتی که تومور در سه ماهه سوم تشخیص داده شود، بیمار باید تا زمان قابلیت حیات جنین با درمان خوراکی تحت درمان قرار گیرد (۸، ۱۰). اگر تومور در مراحل بعدی شناسایی شود، زایمان سزارین برنامه ریزی شده همزمان با خارج کردن تومور آدرنال و یا خارج کردن توده آدرنال در دوره بعد از زایمان روش های مناسبی محسوب می شوند (۴). زایمان واژینال در این بیماران با مورتالیته بالایی همراه خواهد بود (۱۰).

مرور اکثر مقالات منتشر شده تاکنون نشان داد که در اکثر آنان پیشنهاد شده بود در صورتی که فنوکروموسیتوما در اواخر سه ماهه دوم یا سه ماهه سوم تشخیص داده شود، بیمار با درمان دارویی تحت درمان قرار گیرد تا زمانی که جنین قابلیت حیات پیدا کند، سپس با سزارین برنامه ریزی شده همزمان توده آدرنال برداشته شود. در این روش درمانی چند پیامد که در بهتر کردن پیش آگهی مادر و جنین مؤثر است بررسی شد که شامل:

۱- با توجه به اینکه با افزایش سن بارداری به صورت بالقوه خطر بروز پره اکلامپسی نیز افزایش می یابد، خصوصاً در مواردی که بیمار هایپر تانسیون را به صورت زمینه ای دارد، احتمال اضافه شدن پره اکلامپسی بر روی بیماری زمینه ای بالاتر خواهد بود؛ در نتیجه خطر مورتالیتی و موربیدیتی مادر و جنین افزوده خواهد شد که با این روش درمان به نظر می رسد با حذف عامل زمینه ای هایپر تانسیون، احتمال اضافه شدن پره اکلامپسی بر فشار خون زمینه ای و عوارض آن کاهش می یابد.

۲- پس از انجام عمل جراحی، بیمار دیگر نیازی به استفاده از داروهای آلفا بلوکر و بتا بلوکر نخواهد داشت و با این روش طبعاً عوارض دارویی در ادامه بارداری به مادر و جنین تحمیل نخواهد شد.

۳- در این روش، اجازه ادامه بارداری تا زمان ترم داده شد که منجر به کاهش عوارض زایمان زودرس و پره ترم می شود. از طرفی زمانی که فشار خون در ادامه بارداری کنترل شده باشد، خطر بروز محدودیت رشد داخل رحمی جنین نیز کاهش خواهد یافت.

افتراق فنوکروموسیتوما از فشار خون بارداری کمک کننده باشد (۵).

بزرگی رحم در دوران بارداری می تواند محرک فعالیت تومور باشد (۷). تولید کاتکل آمین ها در دوران بارداری بدون تغییر می ماند و در زمان بارداری نیز حساس ترین و بهترین تست جهت تشخیص فنوکروموسیتوما، اندازه گیری متانفرین های آزاد پلازما و نورمتانفرین یا متانفرین ادراری است (۸، ۹). تأیید تشخیص نیز با تصویربرداری به روش سونوگرافی، سی تی اسکن و MRI است. سونوگرافی در بارداری ایمن است ولی قدرت تشخیصی بالایی ندارد (۱۰).

MRI در دوران بارداری، تکنیک رادیولوژیک انتخابی محسوب می شود (۴، ۵). تصویربرداری با متاید و بنزیل گوانیدین (MIBG)^۱ روش اصلی تشخیصی برای موارد توده خارج آدرنال یا توده آدرنال بزرگتر از ۵ سانتی متر است، چون در این موارد، خطر بدخیمی یا توده های چند کانونی افزایش می یابد، ولی از این روش تصویربرداری نباید در دوران بارداری استفاده کرد (۱۰).

در مطالعه اولیه گلهود (۱۹۸۳)، ۸۹ بیمار بررسی شد که ۴۳ نفر فوت کردند. در این مطالعه، در صورت عدم تشخیص تومور قبل از زایمان، میزان مرگ مادران بیشتر بود (۵۸ درصد در مقابل ۱۸ درصد) (۴). با درمان مدرن امروزی، میزان مرگ و میر مادری از ۱۶ درصد به ۴ درصد کاهش یافت و در صورتی که بیماری قبل از زایمان تشخیص داده شود، مرگ مادر نادر خواهد بود (۴).

قبل از جراحی، فشار خون بیماران باید با فنوکسی بنزامین خوراکی و بلوک کننده گیرنده آلفا تثبیت شود. بلوک کننده گیرنده بتا مانند پروپرانولول یا عوامل مشابه، جهت درمان تاکی کاردی استفاده می شوند ولی هیچگاه نباید قبل از بلوک رسپتور آلفا استفاده شوند (۵). قبل از آدرنالکتومی، باید به مدت ۱۴-۱۰ روز درمان با فنوکسی بنزامین انجام شود (۸، ۱۰). در اوایل بارداری کنترل علائم با درمان های فوق مشکل است ولی ممکن است با همین درمان دارویی، بارداری تا زمان ترم ادامه یابد (۹).

در بسیاری از موارد، عمل جراحی و برداشتن تومور، در دوران بارداری صورت می گیرد. میلر و همکاران (۲۰۰۵)

¹ metaiodobenzylguanidine

۴- با توجه به اینکه در منابع و مقالات بررسی شده، بهترین زمان ختم بارداری و تکامل ریه جنین ۳۴ هفته ذکر شده است، با این روش جنین تا زمان ترم و تکامل کامل ریه حفظ می شود و عوارض ناشی از تولد پره ترم و بستری احتمالی در بخش مراقبت های ویژه نوزادان کاهش خواهد یافت. از طرفی در جهان سوم به دلیل عدم وجود امکانات پیشرفته در NICU توصیه می شود که جنین تا حد امکان در محیط طبیعی خود در رحم مادر و تا زمان ترم ادامه حیات بدهد لذا به نظر می رسد در این موارد ۳۴ هفته زمان مناسب جهت ختم بارداری نیست.

نتیجه گیری

در دوران بارداری، تصمیم گیری در مورد روش درمان بیماری، با توجه به زمان تشخیص اتخاذ می شود. در بیمارانی که در سن بارداری کمتر از ۲۴ هفته توده آدرنال تشخیص داده می شود، بهتر است توده به وسیله جراحی خارج شود ولی در بیمارانی که در سه ماهه سوم یا اواخر سه ماهه دوم توده آدرنال تشخیص داده می شود، توصیه به ادامه درمان دارویی تا زمانی که جنین قابلیت حیات

پیدا کند و سپس زایمان به روش سزارین همزمان با رزکسیون توده آدرنال توصیه می شود. این در حالی است که در مقاله فوق بیمار ذکر شده در ابتدای سه ماهه سوم تحت عمل آدرنالکتومی به روش لاپاراتومی قرار گرفت و در زمان ترم زایمان به روش سزارین انجام شد و حاصل آن نوزاد کاملاً طبیعی بود. با این روش، عوارض دارویی احتمالی که در اثر ادامه درمان دارویی می تواند رخ دهد کاهش یافته و خطر بروز پره اکلامپسی بالقوه همراه با افزایش سن بارداری که می تواند منجر به افزایش خطر موربیدیتی و مورتالیتی جنینی و مادری شود نیز کاهش یافته و از طرفی با ترم شدن جنین، عوارض زایمان پره ترم و خطر بروز محدودیت رشد داخل رحمی جنین به دلیل فشار خون مادر به مقدار قابل توجهی کاهش می یابد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از مرکز تحقیقات بالینی و گروه پاتولوژی و بیهوشی بیمارستان امام خمینی اهواز که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

منابع

- George J, Tan JLY. Pheochromocytoma in pregnancy :a case report and review of literature. *Obstet Med* 2010 Jun;3(2):283-6.
- Grodski S, Jung C, Kertes P, et al. Pheochromocytoma in pregnancy. *Intern Med J* 2006;36:604-6 *CroosRef Medline*.
- Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Nov;92(11):4069-79. *Review*.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams obstetrics*. 23rd ed. New York:McGraw-Hill;2010:1126-1144.
- Mark B London. *pitutery and adrenal disease. High risk pregnancy: management options*. 4th ed. St. Louis:Elsevier;2011:836-7.
- Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol* 2012 Feb;166(2):143-50.
- Leak D, Carrol JJ, Robinson DC, Ashworth EJ. Management of pheochromocytoma during pregnancy. *Can Med Assoc J* 1977 Feb 19;116(4):371-5.
- Lender JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002 Mar 20;287(11):1427-34.
- Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractional plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrin and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Feb;88(2):553-8.
- Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol* 2012 Feb;166(2):143-50. *Review*.
- Santeri ML, Stromquist C, Wyble L. Phenoxybenzamine placental transfer during the third trimester. *Ann pharmacother* 1996 Nov;30(11):1249-51.
- Aplin SC, Yee KF, Cole MJ. Neonatal effect of long-term phenoxybenzamine therapy. *Anesthesiology* 2004 Jun;100(6):1608-10.