

Evaluation du dosage des métanéphrines urinaires dans le diagnostic du phéochromocytome.

Asma Bachali Belhadj*, Eya Chérif Miladi***, Sonia Bahri*, Amel Chaabane*, Hanène Lamouchi*, Karima Khiari**, Narjess Khalfallah***, Slim Ben Ammar*

* Service de Biochimie Clinique, Institut Pasteur, Tunisie

** Service de Médecine Interne A, - *** Service de Médecine Interne B, Hôpital Charles Nicolle
Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

A. Bachali Belhadj, E. Chérif Miladi, S. Bahri, A. Chaabane, H. Lamouchi, K. Khiari, N. Khalfallah, S. Ben Ammar

A. Bachali Belhadj, E. Chérif Miladi, S. Bahri, A. Chaabane, H. Lamouchi, K. Khiari, N. Khalfallah, S. Ben Ammar

Evaluation du dosage des métanéphrines urinaires dans le diagnostic du phéochromocytome.

Evaluation of urinary metanephrines for the diagnosis of pheochromocytoma.

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°12) : 724-728

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°12) : 724-728

R É S U M É

Objectif: Evaluer l'apport du dosage des métanéphrines urinaires dans le diagnostic du phéochromocytome (PH) et déterminer des valeurs seuils diagnostiques.

Méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 87 patients pour lesquels un dosage des métanéphrines fractionnées urinaires a été demandé devant une suspicion de phéochromocytome. Les patients étaient hospitalisés aux services de Médecine Interne A et B de l'Hôpital Charles Nicolle. Deux groupes de patients ont été étudiés : un groupe phéochromocytome (n=33) atteint de PH confirmé par l'examen anatomopathologique et un groupe contrôle (n=54). Les meilleures sensibilités et spécificités ont été déterminées par l'analyse des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics).

Résultats: L'analyse des paramètres biologiques a montré que les moyennes et les écarts types des métanéphrines fractionnées urinaires du groupe phéochromocytome étaient significativement plus élevés que celles du groupe contrôle. La sensibilité et la spécificité des normétanéphrines urinaires (95% et 98,1% respectivement) étaient supérieures à celles des métanéphrines et des 3-méthoxytyramines urinaires. Nous avons observé une relation significative entre le taux des normétanéphrines urinaires et la taille de la tumeur.

Conclusion: Le dosage des métanéphrines fractionnées urinaires est un test performant pour le diagnostic du phéochromocytome.

S U M M A R Y

Objective: evaluate the assay of urinary metanephrines in diagnosis of pheochromocytoma (PH) and determine diagnostic cut-off values.

Methods: this is a retrospective study about 87 patients suspected of pheochromocytoma, for whom 24-h urinary fractionated metanephrine was measured. These cases were collected from Internal Medicine Departments (A and B) at Charles Nicolle's Hospital. Two groups of patients were studied: a pheochromocytoma group (n=33) with a histologically-proven pheochromocytoma and a control group of 54 patients. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were used to determine the best sensitivities and specificities.

Results: The analysis of biological parameters showed that means and standard deviation of urinary fractionated metanephrines in pheochromocytoma group were significantly higher than those of control group. Sensitivity and specificity of urinary normetanephrine test (95% and 98.1% respectively) were higher than those of urinary metanephrine and 3-methoxytyramine. A correlation between urinary normetanephrine and tumor size of pheochromocytoma was found.

Conclusion: Urinary fractionated metanephrines is an efficient biochemical test for the diagnosis of pheochromocytoma.

M o t s - c l é s

Phéochromocytome - Catécholamines - Métanéphrine - Normétanéphrine - 3-Méthoxytyramine

Key - w o r d s

pheochromocytoma - catecholamines - Metanephrine - normetanephrine - 3-methoxytyramine

Les phéochromocytomes (PH) et les paragangliomes sont des tumeurs qui se développent aux dépens des cellules chromaffines. Ils sont capables de synthétiser les catécholamines et de les métaboliser en métanéphrines. La recherche d'un PH doit faire partie de l'enquête étiologique de l'hypertension artérielle résistante et des incidentalomes surrenaux. En effet, il s'agit de tumeurs potentiellement létales (1,2). Devant une suspicion clinique, la confirmation biologique repose essentiellement sur le dosage des catécholamines et de leurs catabolites, les métanéphrines : normétanéphrine (NMN), métanéphrine (MN), 3-méthoxytyramine (3MT). Cependant, des difficultés diagnostiques peuvent être rencontrées. En effet, la sécrétion des catécholamines peut être variable en quantité et en type. Elle peut être continue ou discontinue. Ainsi, le diagnostic est relativement aisé dans le cas de phéochromocytome sécrétant de fortes quantités de catécholamines avec un contexte clinique évocateur ; en revanche, il est plus délicat en présence d'un tableau clinique atypique ou lors de la recherche systématique d'un phéochromocytome familial, lié le plus souvent à de petites tumeurs à faible sécrétion (3). Ce problème diagnostique est posé non seulement au clinicien mais également au biologiste. Le but de cette étude est d'évaluer l'apport du dosage des métanéphrines fractionnées urinaires dans le diagnostic du phéochromocytome et de déterminer des valeurs seuils diagnostiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons revu les dossiers de 87 patients pour lesquels un dosage des métanéphrines fractionnées urinaires a été réalisé devant une suspicion clinique ou radiologique de phéochromocytome. Ces patients ont été colligés dans les services de Médecine Interne A et B de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis.

Deux groupes de patients ont été étudiés : Un groupe malade (n=33) atteint de phéochromocytome confirmé par l'examen anatomopathologique, appelé groupe phéochromocytome. Un groupe contrôle (n=54) chez qui le diagnostic de phéochromocytome a été écarté par la biologie et les examens radiologiques. Les motifs du dosage des métanéphrines urinaires sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Les motifs du dosage des métanéphrines fractionnées urinaires dans le groupe phéochromocytome et le groupe contrôle

	Groupe PH (n=33)	Groupe contrôle (n=54)
HTA sévère ou réfractaire	(n=8)	(n=7)
HTA chez un sujet jeune	(n=7)	(n=17)
HTA avec flush	(n=12)	(n=21)
Incidentalome surrenalien	(n=6)	(n=9)

Groupe PH : groupe phéochromocytome ; HTA : hypertension artérielle

Le dosage des métanéphrines fractionnées urinaires a été réalisé par chromatographie liquide haute performance (CLHP) avec un détecteur électrochimique (DEC).

La saisie des données a été faite au moyen du logiciel Epidata. Les données ont été exploitées à l'aide du logiciel SPSS 13.0. Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) ont été utilisées pour le choix des seuils des dérivés méthoxylés urinaires. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes. Le seuil de significativité a été fixé à $p \leq 0,05$.

RÉSULTATS

Age et sexe

Parmi les 87 patients de cette étude, 33% (29) étaient des hommes et 67% (58) étaient des femmes. La moyenne d'âge était de 42 ans avec des extrêmes entre 16 et 78 ans. Le groupe PH a comporté 5 hommes (15,2%) et 28 femmes (84,4%). Le groupe contrôle a comporté 24 hommes (44,4%) et 30 femmes (55,6%). L'âge moyen du groupe PH était de 44 ans avec des extrêmes allant de 16 à 78 ans. L'âge moyen du groupe contrôle était de 41 ans avec des extrêmes allant de 16 à 74 ans (tableau 2).

Tableau 2 : Moyenne d'âge et sexe ratio du groupe phéochromocytome et groupe contrôle

	Groupe PH	Groupe contrôle	P
Moyenne d'âge	44 ± 15	41 ± 16	NS
Sexe ratio F/H	28/5	30/24	0,005

NS : non significatif ; F : femme ; H : homme ; Groupe PH : groupe phéochromocytome

Dosage des métanéphrines fractionnées urinaires

Nous avons opté pour la comparaison des moyennes des métanéphrines fractionnées urinaires du premier jour, étant donné qu'il n'y avait pas de différence significative entre les valeurs des 3 jours. Chez les patients atteints de PH, la valeur moyenne des métanéphrines fractionnées urinaires était significativement plus élevée par rapport au groupe contrôle (Tableau 3).

Tableau 3 : Moyennes et écart types des dérivés méthoxylés urinaires

	Groupe PH M ± ET Med (min- max)	Groupe contrôle M ± ET Med (min- max)	p
NMNu	4337±1751 1740 (257-33946)	210±121 189 (40-561)	0,03
MNu	1368±559 685 (22-9055)	79±61 63 (0-335)	0,035
3MTu	1089±341 1192 (10-4119)	146±103 129 (10-483)	0,017

M : moyenne ; ET : écart type ; Med : médiane ; min : minimum ; max : maximum ; Groupe PH : groupe phéochromocytome ; NMNu : normétanéphrine urinaire, MNu : métanéphrine urinaire ; 3MTu : 3méthoxytyramine urinaire

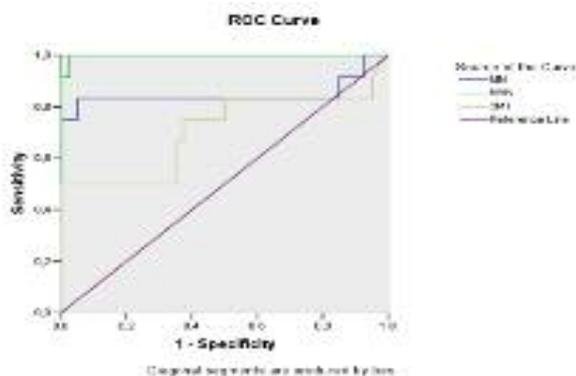
Tableau 4 : Comparaison de la performance des dérivés méthoxylés urinaires dans le diagnostic de phéochromocytome

	Valeur seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	LR +	LR-
NMNu	500	95%	98,1%	95%	98%	50,21	0,05
MNu	102	71%	78%	52%	89%	3,27	0,37
3MTu	144	69%	61%	36%	86%	1,77	0,5

*Les valeurs seuils sont exprimées en nmol/mmol créatinine
 NMNu : normétanéphrine urinaire, MNu : métanéphrine urinaire ; 3MTu : 3-méthoxytyramine urinaire ;
 VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; LR+ : likelihood ratio positif ;
 LR- : likelihood ratio négatif.

On a comparé les courbes ROC des 3 métabolites urinaires (MN, NMN, 3MT) : L'aire sous la courbe de la NMN était la plus importante de l'ordre de 0,998 suivi de la MN (0,766). La courbe de la 3MT proche de la diagonale avec une aire sous la courbe de 0,708 est peu discriminante (figure1).

Figure 1 : Courbes ROC des NMN, MN et 3MT



A partir des courbes ROC, on a choisi comme seuil optimum les valeurs de 500 nmol/mmol créatinine pour la NMN (soit deux fois la normale), 102 nmol/mmol créatinine pour la MN et 144 nmol/mmol créatinine pour la 3MT. Le seuil optimum étant celui qui correspond au meilleur couple sensibilité / spécificité (Tableau 4).

La comparaison des taux des métanéphrines fractionnées urinaires a été faite en fonction de la taille tumorale du PH, mesurée à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire (< ou ≥ 5 cm). Nous avons observé une différence significative entre les deux sous-groupes concernant la moyenne des NMN urinaires (Tableau 5).

Tableau 5 : Corrélation entre la taille de la tumeur et le taux des dérivés méthoxylés

	Taille < 5cm (M ± ES)	Taille ≥ 5cm (M ± ES)	p
MNu	1378 ± 1013	716 ± 629	NS
NMNu	1537 ± 686	2844 ± 1279	0,006
3MTu	1397 ± 940	674 ± 589	NS

M : moyenne ; ES : erreur standard ; NMNu : normétanéphrine urinaire ; MNu : métanéphrine urinaire ;
 3MTu : 3 -méthoxytyramine urinaire ; NS : non significatif

DISCUSSION

Nous avons montré dans cette étude la place du dosage des métanéphrines urinaires dans le diagnostic du phéochromocytome qui sécrète en général la noradrénaline. La sensibilité et la spécificité du paramètre normétanéphrine urinaire (95% et 98,1% respectivement) étaient supérieures à celles des métanéphrines et des 3-méthoxytyramines urinaires. La concentration en normétanéphrines urinaires était largement supérieure à deux fois la normale chez les patients atteints de phéochromocytomes.

Age et sexe

Les PH sporadiques sont habituellement diagnostiqués chez des patients âgés entre 40 et 50 ans ; alors que les PH héréditaires sont découverts plus tôt, le plus souvent avant l'âge de 40 ans (4,5). Les PH sont rares chez les enfants ; ils sont volontiers extra-surrénaux, multifocaux et s'intègrent dans des formes familiales (6,7). Dans notre étude, l'âge moyen était de 44 ans dans le groupe PH et de 41 ans dans le groupe contrôle. Cette différence n'était pas significative entre les deux groupes. Dans la littérature, il a été décrit que le PH peut atteindre les deux sexes (8-10). Dans d'autres séries, on a noté une nette prédominance féminine (7,8). Dans notre série, une prédominance féminine a été notée (28 femmes versus 5 hommes).

Moyenne et écart type des métanéphrines fractionnées urinaires

Le diagnostic de PH repose sur l'augmentation des dérivés méthoxylés plasmatiques ou urinaires. La rareté du PH ne justifie pas sa recherche systématique devant la présence d'une HTA isolée. Néanmoins, un dépistage doit s'adresser aux hypertendus qui rapportent des céphalées, des sueurs et des palpitations et à ceux dont l'HTA est paroxystique ou résistante au traitement.

Notre étude a confirmé l'intérêt du dosage biologique des métanéphrines urinaires pour le diagnostic positif de PH. En effet, les moyennes et les écarts types des métanéphrines urinaires du groupe PH étaient significativement plus élevés que celles du groupe contrôle. Nos résultats sont concordants avec ceux observés dans le travail mené par D'Herbomez et al. en 2007, à propos de 66 cas de phéochromocytomes (11).

Courbes ROC

L'analyse comparative des courbes ROC des 3 métabolites urinaires (NMN, MN, 3MT) a permis de conclure que la courbe de la NMN était la plus discriminante, suivie de la courbe de la MN et enfin celle de la 3MT.

Ces résultats ont été aussi trouvés aussi dans d'autres travaux publiés dans la littérature (11-14). D'après D'Herbomez et al (11), l'analyse des courbes ROC des différents paramètres plasmatiques et urinaires a permis de les classer dans un ordre croissant selon l'importance de l'aire sous la courbe de chaque paramètre biochimique de la manière suivante : dopamine urinaire (Du) < adrénaline urinaire (Au) < adrénaline plasmatique (Ap) < métanéphrine plasmatique (MNp) < métanéphrine urinaire (MNU) < 3 méthoxytyramine urinaire (3MTu) < noradrénaline plasmatique (NAP) < noradrénaline urinaire (NAU) < chromogranine A (CgA) < normétanéphrine plasmatique (NMNp) < normétanéphrine urinaire (NMNU). Cette étude confirme que les dosages NMN urinaires suivis des NMN plasmatiques sont les plus performants (11,12).

Selon une étude portant sur 55 cas de PH versus 70 contrôles suspects de PH, les trois paramètres les plus performants individuellement sont les NMN urinaires, la CgA, et les NMN plasmatiques avec des aires sous la courbe respectives de 0,991, 0,981 et 0,984. Les autres paramètres en ordre décroissant sont : NAU, NAP, 3MTu, MNp, MNU, Ap, Au et enfin la Du avec des aires sous la courbe s'échelonnant de 0,934 à 0,695. L'association NMNU et CgA (Se = 96,4%, Spe = 100%) est légèrement plus performante que celle NMNp + CgA. La triple association MNp, MNU, CgA donne une Sensibilité à 98,1% (15).

Les meilleures performances diagnostiques sont celles des dosages des normétanéphrines versus les dosages de catécholamines.

Le profil sécrétoire du PH peut être expliqué par :

- La localisation tumorale : dans les tumeurs médullosurréniennes, la sécrétion de noradrénaline est souvent prédominante et s'accompagne d'une sécrétion moins importante d'adrénaline. Les tumeurs extrasurréniennes thoraco-abdomino-pelviennes sécrètent exclusivement de la noradrénaline alors que les paragangliomes de la tête et du cou, développés le plus souvent aux dépens du glomus carotidien, vagal, tympanique ou jugulaire et dérivant des ganglions parasympathiques, sont en général non sécrétants (1).
- Le matériel enzymatique particulier de la tumeur chromaffine, souvent associé à un déficit de la Phénylétanolamine N-méthyltransférase (PNMT). La PNMT est l'enzyme responsable de la conversion de la noradrénaline en adrénaline. La présence dans les PH de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), l'enzyme responsable de la conversion des catécholamines en métanéphrines puis la sécrétion continue de ces métabolites par la tumeur expliquerait la performance des dosages des dérivés méthoxylés par rapport aux catécholamines (16,17). La présence de la COMT dans les phéochromocytes a été confirmée par méthode enzymatique, immunohistochimique et par analyse par Western Blot réalisées par l'équipe d'Eisenhofer et al. en 1998 (17).

Concernant les paragangliomes extra-surréniens, ils sécrètent rarement l'adrénaline et encore moins la dopamine. Il est possible de diagnostiquer les paragangliomes à dopamine par le dosage de la 3-méthoxytyramine (18,19).

Sensibilité

Comme l'a rappelé Lenders (20), il est nécessaire, pour éliminer un phéochromocytome, de disposer d'un test diagnostique initial ayant une bonne valeur prédictive négative, c'est-à-dire avec une bonne sensibilité (Se). De récentes publications font état que seuls 2 tests répondent à ces caractéristiques : le dosage des métanéphrines libres plasmatiques et des métanéphrines urinaires (11,20,21,22).

Dans les deux plus grandes séries nord-américaines, sept patients sur 1150 patients étaient des faux négatifs (11,20). Ces patients présentaient principalement deux situations particulières: il s'agissait soit de phéochromocytomes de taille inférieure à 1 cm ou microscopiques (formes héréditaires) qui avaient une sécrétion très faible, soit de phéochromocytomes qui ne sécrétaient pas d'adrénaline ou de noradrénaline.

En cas de forte suspicion clinique de PH et un dosage des métanéphrines fractionnées urinaires négatif, un complément d'exploration biologique par un dosage des métanéphrines plasmatiques peut être réalisé. En effet, ces dosages plasmatiques ont une excellente sensibilité (99%) et une bonne spécificité (environ 90%). De plus, ils sont indépendants du caractère intermittent et de l'intensité de la sécrétion tumorale (c'est le dosage des dérivés méthoxylés provenant du relargage continu des catécholamines des vésicules de stockage qui est réalisé) (20,22).

Spécificité

La spécificité des dosages des métanéphrines fractionnées urinaires varie de 69 à 95%. Dans une étude publiée en 2003 par Eisenhofer et al, des faux positifs étaient observés dans 10 à 15 % des cas (23). Du point de vue physiopathologique, ce taux est expliqué par l'origine mixte des catécholamines dans l'organisme (nerfs sympathiques et médullosurrénielle) (20). Devant une augmentation des métanéphrines fractionnées urinaires, il faut éliminer les « fausses » augmentations habituelles dont les principales sont certains médicaments (antidépresseurs tricycliques, alpha bloquants, le paracétamol), les conditions de prélèvement, le stress et l'alimentation (24). Cinq classes de médicaments peuvent être impliquées dans ce qui a été appelé « les pseudophéochromocytomes médicamenteux » : les sympathomimétiques directs et indirects, les inhibiteurs du catabolisme des catécholamines, les inhibiteurs de la recapture des catécholamines et les catécholamines exogènes (19).

En résumé, les paramètres urinaires surtout la NMNU sont plus spécifiques que les paramètres plasmatiques donc plus performants dans le diagnostic de PH dans un contexte sporadique. Néanmoins, les meilleures sensibilités diagnostiques sont obtenues par les dosages des MN libres plasmatiques (98%-99%). Ce sont les paramètres les plus pertinents dans un contexte héréditaire (11,13-15,20,21,25).

Certes, les dosages des métanéphrines libres plasmatiques sont le reflet de la sécrétion continue par la tumeur, commode en ambulatoire et peu sensibles à l'insuffisance rénale mais ils demandent un équipement spécialisé. Alors que les dosages des métanéphrines fractionnées urinaires sont de réalisation plus aisée mais sont sensibles à l'insuffisance rénale et nécessitent une collecte des urines des 24h sur acide (25).

Métanéphrines fractionnées urinaires et taille tumorale

Il existe en général une relation entre les concentrations des métanéphrines urinaires et la taille de la tumeur (1,2,7,11,12,20,22,26). Dans notre série, le taux de NMN était plus important en cas de PH supérieur à 5 cm ($p = 0,006$). Ceci souligne le caractère préférentiel de la sécrétion tumorale de noradrénaline pour les tumeurs de grande taille. Cette relation

entre la taille tumorale et l'augmentation de la sécrétion de noradrénaline est expliquée par la diminution dans les tumeurs de grande taille de la PNMT qui entraîne une diminution relative de la synthèse d'adrénaline (26,27).

En conclusion, les phéochromocytomes sont des pathologies rares dont le diagnostic biologique est primordial. Le dosage des dérivés méthoxylés est le plus performant en permettant par ailleurs de sélectionner les patients qui devront bénéficier d'une imagerie des surrénales. Le choix entre échantillons urinaires ou plasmatiques reste aussi à étudier en terme de rapport coût/bénéfice de ces dosages délicats.

Remerciements : Au Professeur Béchir Zouari qui a apporté son aide et son soutien à la réalisation de ce travail.

R e f e r e n c e s

1. Lenders J.W, Eisenhofer G, Manelli M et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665-675.
2. Pacak K, Linehan M, Eisenhofer G et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med* 2001; 134:315-329.
3. Peyrin L. Le diagnostic du phéochromocytome atypique: un challenge aussi pour le biologiste. *Pathol Biol* 2001; 49:247-54.
4. O'Riordain DS, Young Jr WF, Grant CS et al. Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. *World J Surg* 1996; 20:916-921.
5. Neumann HP, Berger DP, Sigmund D et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993;329:1531-1538.
6. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A et al. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999; 141:619-624.
7. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24:539-553.
8. William F, Young Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *TEM* 1993; 4:122-7.
9. Watkins DB. Pheochromocytoma: a review of the literature. *J Chron Dis* 1957; 6:510-27.
10. Ortega P Jr. Malignant paraganglioma arising from the organ of Zuckerkandl; report of a case with autopsy observations. *AMA Arch Path* 1952; 53:78-86.
11. d'Herbomez, Forzy G, Bauters C et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 569-575.
12. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H et al. International symposium on pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:92-102.
13. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88:553-558.
14. Unger N, Pitt C, Schmidt IL et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154:409-417.
15. d'Herbomez M, Rouaix N, Forzy G et al. Diagnostic biologique de 55 phéochromocytomes et / ou paragangliomes. *Annales d'Endocrinologie* 2005; 66:436.
16. Fitzgerald P & Goldfren A. Adrenal medulla. In *Basic and Clinical Endocrinology* 2004; 7:439-477.
17. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P. Plasma Metanephrines Are Markers of Pheochromocytoma Produced by Catechol-O-Methyltransferase Within Tumors. *JCE & M* 1998; 83:2175-2185.
18. Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90:2068-2075.
19. Lefebvre H. Les pseudophéochromocytomes médicamenteux. *Mt Endocrinologie* 2002; 4:149-155.
20. Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427-1434.
21. Hernandez FC, Sanchez M, Alvarez A et al. A five-year report on experience in the detection of pheochromocytoma. *Clin Biochem* 2000; 33:649-655.
22. Unger N, Hinrichs J, Deutschbein T et al. Plasma and Urinary Metanephrines Determined by an Enzyme Immunoassay, but not Serum Chromogranin A for the Diagnosis of Pheochromocytoma in Patients with Adrenal Mass. *Exp Clin Endocrinol diabetes* 2012; 120:494-500.
23. Eisenhofer G, Golstein D, Walther M et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2656-66.
24. Proye C. Aspects modernes de la prise en charge des phéochromocytomes et des paragangliomes abdominopelviques. *Ann Chir* 1998; 52:643-56.
25. D'Herbomez M, Rouaix N, Bauters C et al. Diagnostic biologique des phéochromocytomes et paragangliomes. *La Presse Médicale* 2009; 38:927- 934.
26. Col V, De Canniere L, Collard E et al. Laparoscopic adrenalectomy for phaeochromocytoma: endocrinological and surgical aspects of a new therapeutic approach. *Clin Endocrinol* 1999; 50:121-5.
27. Brown MJ, Allison DJ, Jenner DA et al. Increased sensitivity and accuracy of pheochromocytoma diagnosis achieved by use of plasma-adrenaline estimation and a pentolinium-suppression test. *Lancet* 1981; 24:174-7.