

İKİ OLGU NEDENİ İLE PARAGANGLİOMALAR

PARAGANGLİOMAS DUE TO TWO CASES

ŞENKUL T., KARADEMİR K., ADAYENER C., BAYKAL K., İŞERİ C., ERDEN D.

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Paraganglioma feokromositomanın adrenal bezi dışında yerleşmesini tanımlayan bir terimdir. Bu tümörler sekrete ettikleri çeşitli katekolaminler nedeni ile devamlı yada paroksizmal hipertansiyon gibi klinik bulgulara neden olurlar. Çeşitli katekolamin metabolitlerinin idrar ve kan düzeyleri; bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ¹³¹I-metaiyodobenzilguanidin (131I - MIBG) sintigrafisi teşhiste yararlanılan araçlardır. Hastalığın geçerli tedavisi cerrahi eksizyon olup, preoperatif hazırlık ve anestezi bazı özellikler içermektedir. Bu çalışmada iki olgu nedeni ile paragangliomalar ve tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Paraganglioma, feokromositoma

ABSTRACT

Paraganglioma is a term defining extra-adrenal located pheochromocytoma. These tumors secrete various catecholamines, responsible for the clinical findings of sustained or paroxysmal hypertension. Determining urine and blood levels of various metabolites of catecholamines, computed tomography, magnetic resonance imaging and ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine scintigraphy are diagnostic tools. Current therapy of the disease is surgical resection of the mass. Preoperative preparation and anesthetic management include some special features. We discussed paragangliomas and their management due to two cases in this study.

Key Words: Paraganglioma, pheochromocytoma

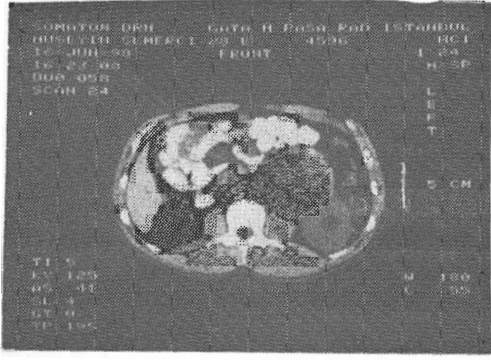
GİRİŞ

Feokromositomalar nöral arktan köken alan ve katekolaminlerin patolojik sekresyonuna neden olan tümörlerdir. Hastalık %90 oranında adrenal beze yerleşik iken, %10 oranında ekstra-adrenal yerleşimlidir. Ancak görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak bu oran günümüzde %15-20'lere yükselmiştir¹. Ekstra-adrenal yerleşimli feokromositomalar paraganglioma olarak da adlandırılır. Ekstra-adrenal feokromositomalar genellikle retroperitonda sempatik ganglionlara yerleşirler ancak kafatası tabanı ile mesane arasında, orta hatta yer alan sempatik zincirin herhangi bir yerinde var olabilirler. Literatürde intraperikardiyal yerleşimli feokromositomalar rapor edilmiştir². Hipertansiyon, baş ağrısı, terleme ve çarpıntı en sık karşılaşılan semptomlardır. Bu yazıda kliniğimizde karşılaştığımız iki paraganglioma olgusu bildirilmiş ve bu olgular ışığında paraganglioma tartışılmıştır.

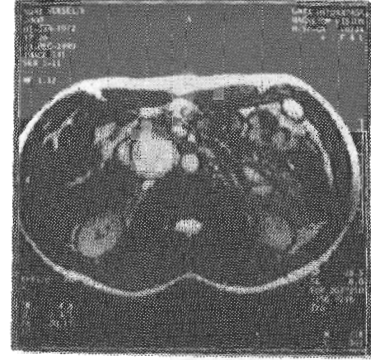
OLGU SUNUMU-1

28 yaşındaki erkek hasta yaklaşık 3 aydır devam eden baş ağrısı nedeni ile tetkik edilirken yapılan abdominal ultrasonografide sol böbrek anteromedial komşuluğunda böbreği laterale iten 104x89x80 mm boyutlarında izoekoik kitle saptanması üzerine kliniğimize sevk edilmiştir. Fizik muayenede meme altında 1/6 şiddetinde sistolik

üfürüm mevcuttu. Hastanın klinik takibinde arteriyel kan basıncının 200/110 mmHg'ya kadar yükseldiği saptandı. Kalp ritmi 80-100 vuruş/dk idi. Abdominal BT incelemede lezyonun interaortokaval yerleşimli olduğu ve sol renal veni yukarı ve öne doğru yaylandırdığı gözlemlendi (Resim-1). Hastanın 24 saatlik idrarında VMA 32,0 mg/gün olarak saptandı (normal değer: 1,9-9,8 mg/gün). Operasyon kararı verilen hastaya yaklaşık 1 hafta önce kullandığı tüm antihipertansifler kesilerek fenoksibenzamin ve propranolol başlandı. Operasyon esnasında nitroprussid ve fentolamin olası bir hipertansif kriz tehlikesi açısından hazır bulunduruldu. Orta hat kesisi ile operasyona başlandı ve kitlenin interaortokaval yerleşimli olduğu ve sol renal veni öne ve yukarıya iterek baskı altında tuttuğu gözlemlendi. Kitle kapsülü ile birlikte çıkartıldı. Kitle manüplasyonu sırasında yükselen kan basıncı anestezi ekibi tarafından nitroprussid infüzyonu ile kontrol altında tutuldu. Patolojik değerlendirmede kitlenin feokromositoma olduğu bildirildi. Erken ve geç postoperatif dönemde ilaç kullanmamasına rağmen normotensif olduğu ve 24 saatlik idrarda VMA düzeyinin normale döndüğü gözlemlendi. Postoperatif abdominal BT tetkikinde rezidüel kitle kalmadığı ancak sol renal ven trombozu ve sol renal fonksiyon kaybı geliştiği görüldü.



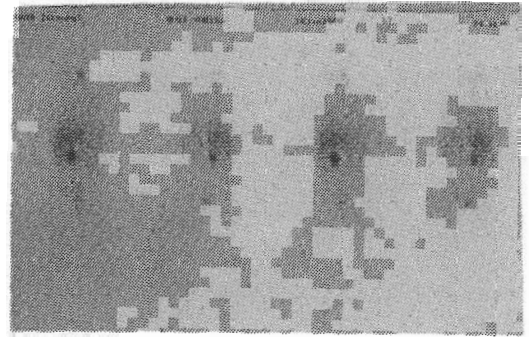
Resim-1. Birinci olgumuzun bilgisayarlı tomografisinde sol böbrek komşuluğundaki paraganglioma



Resim-2. İkinci olgumuzun MRI tetkikinde sağda yerleşmiş paraganglioma

OLGU SUNUMU-2

28 yaşında erkek hastanın hipertansiyon nedeni ile Nefroloji kliniği tarafından yapılan tetkikleri sırasında ultrasonografik incelemede; sağ renal damarların hemen altında, interaortokaval yerleşimli, yaklaşık 6 cm çaplı düzgün sınırlı, heterojen hipoeoik kitle saptanmıştı. Renal vasküler yapılar normal yapıda idi. Kliniğimizce yaptırılan kontrastlı bilgisayarlı tomografisinde de aynı yerleşimde 5,5x5 cm boyutlarında, lobüle konturlu, sentral kalsifikasyonlu heterojen kitle doğrulandı. Hastaya manyetik rezonans görüntüleme yaptırılarak kitle teyit edildi (Resim-2). Lezyonun multisentrik yada metastatik olma olasılığına karşın 131-I metaiyodobenzilguanidin (131I-MIBG) sintigrafisi de çalışıldı 131I-MIBG sintigrafide 24,48 ve 72'inci saatte elde edilen grafiplerde sadece aynı lokalizasyonda tutulum gözlemlendi (Resim-3). Hastanın 24 saatlik idrarında VMA 24,6 mg/gün, metanefrin ise 2,5 mg/gün (normal değer: 0,05-1,20 mg/gün) olarak saptandı. Hastaya paraganglioma ön tanısı ile operasyon planlanarak tüm antihipertansifleri yaklaşık 1 hafta önce kesildi. Fenoksibenzamin ve propranolol başlanarak operasyona hazırlandı. Orta hat kesisi ile girilerek retroperitoneal kitle bütünüyle çıkarıldı. Operasyon sırasında nitroprussid infüzyonu ile kan basıncı kontrol altında tutulmaya çalışıldı ancak kitle manüplasyonları sırasında kan basıncının 250/160 mmHg'ya kadar yükseldiği anlar oldu. Postoperatif erken dönemi sorunsuz geçen hastanın 1 ay sonraki kontrolünde tedavi almadan normotensif olduğu ve hastanın 24 saatlik idrarında VMA ve metanefrin düzeyinin normale döndüğü saptandı. Postoperatif abdominal BT tetkikinde rezidüel kitle kalmadığı görüldü



Resim-3. İkinci olgumuzun 131 I- MIBG sintigrafisinde paragangliomanın artmış uptake'i

TARTIŞMA

Feokromositomalar katekolamin salgılayan ve başta hipertansiyon olmak üzere çeşitli semptomlara neden olan tümörlerdir. Ancak hastaların %7,3'ünde arteriyel kan basıncının normal olduğu bildirilmiştir³. Bizim iki olgumuz göz önüne alındığında, bir olgumuzda devamlı hipertansiyon, diğerinde de baş ağrısı ve hipertansiyon mevcut idi. Her ne kadar feokromositoma nadir bir tümör ise de hipertansif hastaların ayırıcı tanısında göz ardı edilmemesi gerekir. Çünkü hastalar cerrahi tedavi ile bu yakınmalarından tamamen kurtulmakta, hastalık tedavi edilmediği takdirde de hayatlarını tehdit eden komplikasyonlarla karşı karşıya kalabilmektedirler.

Tümörlerin %90-95'i adrenal bezinde yer almasına karşın, feokromositomalar mesanede; Zuckermandl organında ve sempatik sinir dokusunun yer aldığı herhangi bir yerde de ortaya çıkabilirler. Literatürde over tümörünü taklit eden pelvik yerleşimli paragangliomalar bile tanımlanmıştır⁴. Ekstra-adrenal feokromositomala-

rın eskiden tüm feokromositomaların %10'u kadar olduğuna inanılırdı. Son zamanlarda literatürde bu oran %15 olarak değişmiştir. Bu oranların yükselmesini daha öncesine oranla bu lezyonların görüntülenme yeteneklerindeki gelişmelere bağlamak mümkündür. Tüm paragangliomaların %98'i diafragma altındadır⁵. Olgularımızın da yer aldığı aortiko-sempatetik grup abdominal aort boyunca retroperitoneal alana lokalizedir ve paragangliomalar daha çok renal arter ile aort bifurkasyonu arasında yer alırlar⁵. Her iki olgumuzda da tümörlerin bu bölgede olması dikkat çekicidir.

Feokromositomalı hastalar genellikle hipertansiftirler. Ancak hastaların %15-20'si normotansif ve çok azı da hipotansiftir. Bizim ilk olgumuzda hipertansiyon devamlı değildi ancak paroksizmal ataklar şeklinde geliyordu. İkinci olgumuzda ise devamlı hipertansiyon mevcut idi. Bu hastalarda emosyonel, fiziksel ve farmakolojik uyarılar atakları başlatabilir. Feokromositomaların başka hiçbir bulgu olmaksızın hiperглиsemi ile ortaya çıkabileceği de bildirilmiştir⁶. Her iki olgumuzda da hipertansiyona eşlik eden diyabet mevcut değildi.

Paraganglioma olgularında laboratuvar çalışması olarak yapılacak en kolay ve güvenilir testler idrar ve kanda katekolamin düzeylerinin ölçülmesidir. Bu amaçla en sık kullanılan testler 24 saatlik idrarda metanefrin ve vanil mandelik asit (VMA) ölçümüdür. Üriner serbest katekolaminlerin ölçümünün de yararlı olduğuna ilişkin yayınlar mevcuttur⁷. Paragangliomalı olgularda paroksizmal hipertansiyon bulunması katekolamin deşarjının epizodlar halinde olduğunu düşündürmekte olup bilhassa mesaneyeye lokalize tümörlerde epizodlar arasında yapılan tetkikler normal bulunabilir⁸. Bu nedenle tetkikler 24 saatlik idrar veya hipertansiyon atağı sonrası alınan idrar ile yapılmalıdır. Biz ilk olgumuzda yalnızca idrarda VMA düzeyini tespit ettik ve 24 saatlik idrarda VMA 32,0 mg/gün; ikinci olgumuzda ise 24 saatlik idrarda VMA 24,6 mg/gün, metanefrin 2.5 mg/gün olarak saptandı. Kan ile yapılan laboratuvar ölçümleri hastanın beslenme şekli, emosyonu, hatta pozisyonu ile bile değişebileceği için rutin taramada pek fazla tercih edilmemektedir.

Feokromositomalı hastalarda lokalizasyonun belirlenmesi için radyolojik görüntüleme yöntemlerinden yararlanır. Abdominopelvik

bilgisayarlı tomografi lokalizasyonun belirlenmesi için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Manyetik rezonans görüntüleme yumuşak doku görüntülenmesinde oldukça iyi sonuçlar veren bir yöntemdir. Feokromositoma karakteristik olarak T2 ağırlıklı imajlarda yüksek sinyal yoğunluğu ile kendini gösterir. Bu yöntem özellikle multifokal ve paragangliomaların lokalize edilmesinde çok değerlidir. Literatürde paragangliomaların lokalize edilmesinde sensitivitesinin %91, spesifitesinin ise %82 olduğu bildirilmiştir⁹. I-Metaiodobenzilguanidin (MIBG) guanetidin radyofarmasötik bir analogudur ve feokromositoma dokularında birikir. Özellikle ekstraadrenal feokromositomaların lokalize edilmesinde yararlıdır. Biz birinci olgumuza yalnızca abdominopelvik bilgisayarlı tomografi yaptırabildik. Bilgisayarlı tomografide lezyonun adrenal bez yada böbrek ile ilişkisi olmadığı rapor edildi. İkinci hastamızda ise her 3 görüntüleme yöntemini de kullandık. Bilgisayarlı tomografi lezyonu çok iyi tanımlamakla birlikte olası tanıya ilişkin bir tahminde bulunamadı. Ancak MRI ve MIBG sintigrafisi paraganglioma tanısını kuvvetlendirirken, başka bir odak olmadığını da göstermiş oldu.

Operasyon için bir kontrendikasyon olmadığı sürece tüm feokromositomaların tedavisi cerrahi eksizyondur. Olguların %10'unda malign feokromositoma mevcuttur ve tedavinin de temel kanser cerrahisi prensiplerine uygun olarak yapılması gerekir. Ancak preoperatif olarak feokromositomanın malign olduğunu belirlemek çok kolay değildir. Histolojik olarak malign tanısı koymak da çoğu zaman güç olabilmektedir. Tümör komşu yapıları invaze etmiş yada metastaz yapmış ise malign olarak kabul edilir.

Her iki hastamızda da α blokajı sağlamak amacı ile operasyona en az 7 gün kala oral fenoksibenzamin başlayarak dozu aşamalı olarak 10 mg/gün'den 100 mg/gün'e çıkardık. Böylece operasyona hastalar normal kan basıncı ile girmiş oldular. Bu esnada dikkat edilmesi gereken diğer bir konu da hastaların α blokaj uygulanmadan yalnızca β blokaj ile operasyona hazırlanmalarının hipertansif krizlere yol açabilmesidir. β blokaj amacı ile propranolol kullanılması bronkospazma yol açabileceği için, eğer çok gerekli ise bu amaçla düşük doz metoprolol tercih edilmelidir. Biz her iki olgumuzda da β blokaj amacı ile

propranolol kullandık ve herhangi bir yan etki ile karşılaşmadık.

Paragangliomalarda cerrahi tedavide amaç kitlenin tamamen çıkartılması olmalıdır. Enükleasyon bu tümörler için uygun bir yaklaşım değildir. Her iki olgumuzda da operasyon için göbek altı + göbek üstü orta hat kesisi kullanarak transperitoneal yaklaşımı kullandık ve her iki hastamızda da kitleler tamamen eksize edildiler. Hastalarımız preoperatif dönemde vasküler volümü genişletmek amacı ile tuzdan zengin diyet ve intravenöz salin solüsyonu aldılar. Operasyon esnasında arteriyel yolun açık bulundurulması kitlenin manüplasyonu sonucu gelişebilecek ani hipertansif ataklarda nitroprussid veya fentolamin uygulaması için gereklidir. Nitekim iki olgumuzda da kitle manüple edilirken tansiyon yükselmiş ve nitroprussid uygulanmak zorunda kalmıştır. Katekolamin sekresyonunu uyarmaması ve katekolamine bağlı kardiyak değişikliklere neden olmaması nedeni ile anestezi ajan olarak enflurane tercih edilmelidir. Tümörün çıkartılmasını takiben her iki olgumuzda da izlenen hipotansiyon intravenöz plazma genişleticilerin uygulanması ile kontrol altına alınmıştır. Bu amaçla vazokonstriktörlerin kullanılması uygun bir tedavi yaklaşımı değildir. Yine postoperatif dönemde meydana gelebilecek hipoglisemiye karşı uyanık olunmalıdır. İkinci olgumuzda postoperatif erken dönemde meydana gelen hipoglisemi intravenöz glukoz solüsyonları ve şekerden zengin diyet ile sorunsuz olarak kontrol altına alınmıştır.

Paragangliomalarda risk faktörleri tümör boyutu, metastatik hastalık ve tümör invazyonu olarak bildirilmiştir. 15 yıllık sağ kalım sonuçları 5 cm'nin üzerindeki tümörlerde %59 iken; 5 cm'nin altındaki tümörlerde %100 olarak rapor edilmiştir¹⁰. Sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım oranları açısından adrenal ve extraadrenal feokromositomaların anlamlı olarak farklı olmadığını rapor eden yayınlar da mevcuttur^{11,12}. Bizim her iki hastamız risk faktörleri açısından ele alındığında yalnızca bir tanesinde tümör boyutu verilen risk sınırının üstünde tespit edilmiştir. Ancak sağ kalım hakkında yorum yapmak için takip süresi yeterli değildir. Bazı yayınlarda ekstra-adrenal feokromositomaların adrenal yerleşimli olanlara göre daha malign yapıda oldukları rapor

edilmiştir^{12,13}. Bizim olgularımızın her ikisi de benign olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar postoperatif takipte rekürrens yada metastatik hastalık yönünden incelenmelidir. Kan basıncı yıllık olarak monitörize edilmelidir. Operasyon sonrası hipertansiyonu devam eden olgularda biyokimyasal testler tekrar edilmelidir. Rekürrenslerin rezeksiyondan 3-15 yıl sonra bile ortaya çıkabildiği bildirilmiştir^{12,13}. Takibin yıllık olarak yapılacak 24 saatlik idrarda katekolamin ölçümü ve periyodik tansiyon takibi ile yapılabileceği bildirilmektedir³. Bizim her iki olgumuzda da postoperatif dönemde tansiyon normal olarak tespit edilmiş ancak yine de tekrarlanan biyokimyasal çalışmalarda hastalığın devamına ilişkin bir bulguya rastlanmamıştır. İlk olgumuzda postoperatif dönemde meydana gelen renal ven trombozunun muhtemel operasyon esnasındaki manüplasyona ait olduğu düşünülmüştür. Çünkü preoperatif bilgisayarlı tomografide renal ven de tromboza ait bir bulgu saptanmamış ancak operasyon esnasında kitlenin renal vene olan yakın komşuluğu nedeni ile renal ven manüple edilmek zorunda kalmıştır.

Sonuç olarak hipertansiyon atakları, terleme ve çarpıntı nedeni ile hekime başvuran hastalarda paragangliomalar ayırıcı tanıda mutlaka akla getirilmesi gereken tümörlerdir. Çünkü başarılı bir cerrahi ile hastalar bu tehlikeli durumdan tamamen kurtulabilmekte ve hayat boyu antihipertansif tedavi almaktan kurtulabilmektedirler.

KAYNAKLAR

- 1- **Vaughan ED, Blumenfeld JD:** The adrenals in: Campbell's Urology, Edited by PC Walsh, AB Retik, TA Stamey, ED Vaughan. Philadelphia: W.B. Saunders Co. Vol.3, chapt. 64, pp 2360-2412, 1992.
- 2- **Hamilton BH, Francis IR, Gross BH, Korbkin M, Shapiro B, Shulkin BL, Deeb CM, Orringer MB:** Intrapericardial paragangliomas (pheochromocytomas): imaging features. AJR Am J Roentgenol; 168 (1): 109-13, 1997.
- 3- **Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico DF:** Pheochromocytoma, a rare cause of hypertension: Long-term follow-up of 55 surgically treated patients. World J Surg; 22 (7):689-93, 1998.
- 4- **Tohya T, Yoshimura T, Honda Y, Miyoshi J, Okamura H:** Unsuspected extra-adrenal pheochromocytoma simulating ovarian tumor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 82 (2): 217-8, 1999.

- 5- **Goldfarb DA, Novick AC, Bravo EL, Straffon RA, Montie JE, Kay R:** Experience with extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol*; 142: 931-36, 1989.
- 6- **Yamashita S, Dohi Y, Kinoshita M, Kojima M:** Occult extraadrenal pheochromocytoma treated as diabetes mellitus. *Am J Med Sci*; 314 (4): 276-8, 1997.
- 7- **Duncan MW, Compton P, Lazarus L:** Measurement of norepinephrine and 3,4 dihydroxyphenylglycol in urine and plasma for the diagnosis of pheochromocytoma. *N Eng J Med*; 319: 136-142, 1988.
- 8- **Whalker RK, Althausen AF, Daniels GH:** Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol*; 147: 1-10, 1992
- 9- **Van Gils AP, Falke TH, van Erkel AR, Arndt JW:** MR imaging and MIBG scintigraphy of pheochromocytomas and extraadrenal functioning paragangliomas. *Radiographics*; 11(1): 37-57, 1991.
- 10- **O'Riordian DS, Young WF, Grant CS, Carney JA, van Heerden JA:** Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. *World J Surg*; 20 (7): 916-21, 1996.
- 11- **Pommier RF, Vetto JT, Billingsly K, Woltering EA, Brennan MF:** Comparison of adrenal and extraadrenal pheochromocytomas. *Surgery*; 114 (6): 1160-5, 1993.
- 12- **Goldstein RE, O'Neill JA, Brown N, Nadeau J, Smith B:** Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg*; 229 (6): 755-64, 1999.
- 13- **Base J, Svab J:** Extraadrenal pheochromocytoma. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kraalove*; 38 (1): 47-9, 1995