

RETROPERİTONEAL EKSTRAADRENAL PARAGANGLİOMA

Dr. Sibel Şehsu*, Dr. Ömer Erdoğan**, Dr. Nimet Karadayı***

ÖZET: Paragangliomalar adrenal ya da ekstraadrenal yerleşimli nöroendokrin tümörlerdir. İncelediğimiz olguda 63 yaşında bir erkek hastada retroperitoneal yerleşimli bir kitle saptanmıştır. Uygulanan immunhistokimyasal işaretleyicilerin da yardımıyla kitlenin bir paraganglioma olduğu bulunmuştur. Yaygın nekroz varlığı ve lokalizasyonu nedeniyle agresif seyredebileceği ve metastaz yapabileceği düşünülmüştür.

ANAHTAR KELİMELE: Retroperitoneal, ekstraadrenal, paraganglioma

SUMMARY: Paragangliomas are neuroendocrine tumors localized either in adrenal or extraadrenal tissues. In this case, 63 years old male patient with a retroperitoneal mass is presented. The diagnosis is established as paraganglioma after the performance of immunohistochemical markers. Because of the localization and diffuse necrosis, it is thought that the tumor may have an aggressive course and make metastasis.

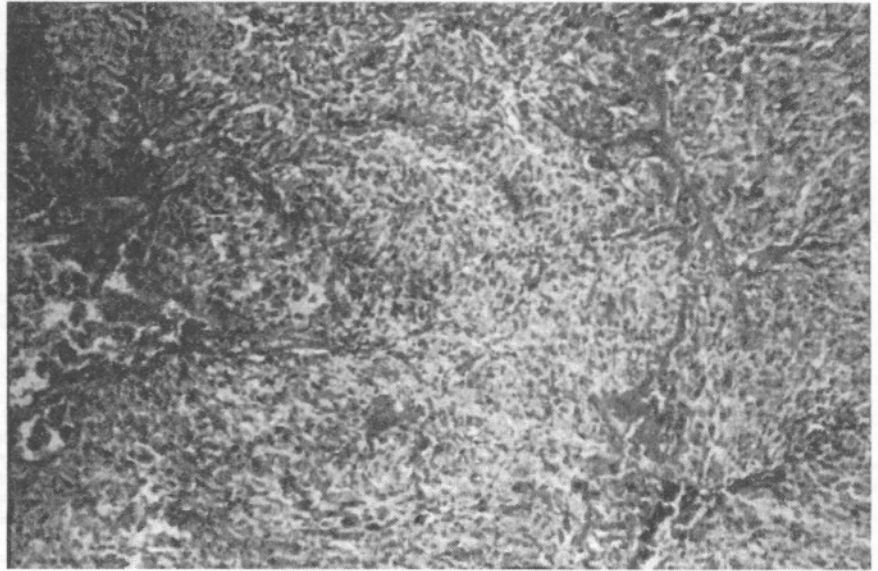
KEY WORDS: Retroperitoneal, extraadrenal, paraganglioma.

GİRİŞ

Paragangliomalar otonom sinir sisteminin nöroendokrin hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir (1,2,3). Bu neoplazilerin % 90'ı adrenomedüller olup feokromositoma adını alırlar (4,5,6). Ekstraadrenal olanların ise büyük kısmı retroperitoneal ganglionlar, paravertebral sempatik zincir ve Zuckerkandl organları ile ilişkilidir (2). Paragangliomaların biyolojik davranışları tartışmalı olup bir olgu aracılığıyla bu konudaki literatür gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

63 yaşında erkek hasta yaklaşık 1 yıldır süren şişkinlik, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve terleme şikayetleri ile cerrahi kliniğine başvurmuştur. Ultrasonografik incelemede abdominal aorta üst bölümünde anteriorde bası etkisi oluşturan 16x12 cm. ölçüsünde, internal nekrotik alanlar ve septalar içeren kitle saptanmıştır. Hastada klinik ve laboratuvar patolojik bulgu saptanmamıştır. Uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda tek tek duran yuvarlak pleomorfik hücrelerden oluşan malign bir tümör görülmüş ve ön planda nöroendokrin neoplazi düşünülmüştür. Total eksize edilen ve Patoloji kliniğinde incelenen kitle topluca 300cc hacminde, yumuşak, solid, kısmen kapsüllü, pembe-kahverengi, düzensiz dokulardan oluşmaktaydı. Alınan çok sayıda örneğin ışık mikroskopunda incelenmesinde, fibrovasküler septalarla çevrili yuvarlak ya da oval nükleuslu, geniş, eozinofilik, granüler sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu Zellballen paterni dikkati çekmekteydi. Hafif pleomorfizm mevcut olup mitotik aktivi-



Resim 1. Fibrovasküler septalarla çevrili tümör adaları. H-E, X100

te düşüktü (Resim 1,2). Hücreler yer yer tümör kapsülü içine girmiş olup geniş nekroz ve kanama alanları izlenmekteydi.

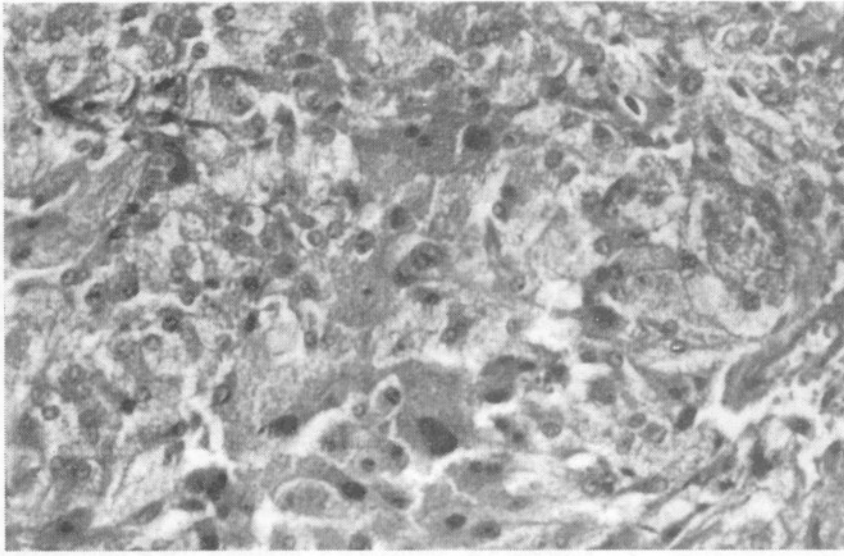
Dokudan hazırlanan kesitlere uygulanan periodik asit-Schiff (PAS) ve diastaz-PAS ile boyanma görülmüdü. Retikülin boyası ile tümör hücre gruplarının retikülin lifleri ile sarıldığı izlendi. Grimelius ile hafif boyanma olması tümörün nöroendokrin karakterde olduğunu düşündürdü.

Ayrıca LSAB-Alkalen Fosfataz yöntemi ile Nöron spesifik enolaz (NSE) (Dako corp. Carpinteria, CA), Kromogranin (Biogenex, San Roman, CA), S-100 (Biogenex, San Ramon, CA) Glial asit fibriller protein (GFAP) (Biogenex, SanRoman, CA), Vimentin (Dakocorp., Carpinteria, CA) ve Sitokeratin (Dakocorp, Carpinteria, CA) immünreaktivitesi araştırıldı. Tümör hücrelerinde Kromogranin ile yaygın ve kuvvetli (Resim 3), NSE ve S-100 ile orta kuvvette boyanma olurken GFAP, Sitokeratin ve Vimentin ile boyanma görülmüdü.

* Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Başasistanı

** Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Asistanı

*** Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Klinik Şefi



Resim 2. Geniş, eozinofilik, granüler sitoplazmalı, pleomorfizm gösteren tümör hücreleri. H-E, X400.

Bu bulgularla olgu, retroperitoneal lokalizasyonlu ekstraadrenal bir paraganglioma olarak değerlendirildi. Hastaya başka bir tedavi uygulanmamış olup 3 aylık takip sonunda patoloji saptanmadı.

TARTIŞMA

Paragangliomalar 40-50 yaşlar arasında görülen tümörler olup her iki cinsten eşit oranda rastlanmaktadır (6). Retroperitoneal olanların baş-boyun bölgesindekilere göre biraz daha erken yaşta görüldüğü bildirilmektedir (6). Olgumuz 63 yaşında bir erkek hasta olup literatürde bildirilen üst yaş sınırı ile uyum göstermektedir.

Paragangliomalarda malignite kriterleri ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Üzerinde anlaşılan noktalardan biri histolojik görünümle prognoz arasında korelasyon olmadığıdır (1,5,7). Birçok araştırmacıya göre tek gerçek malignite kriteri metastatik hastalığın varlığıdır (6,7).

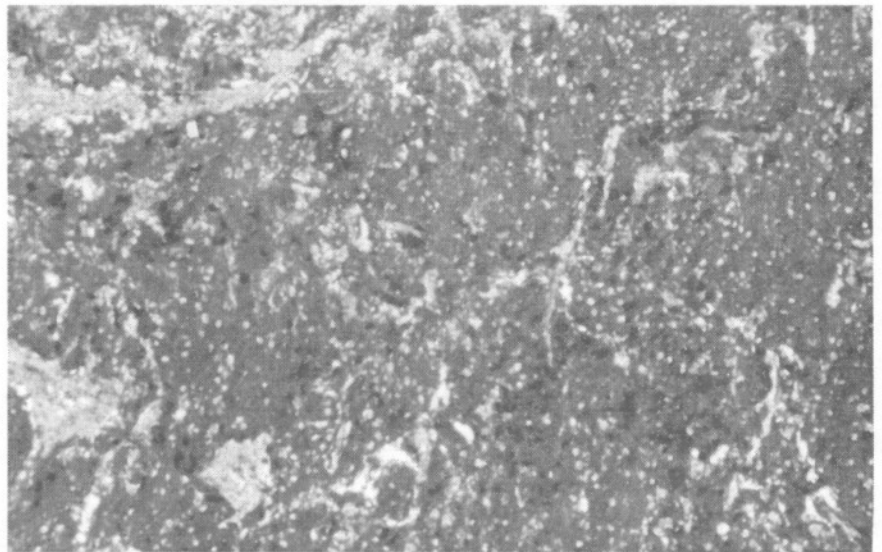
Klinik olarak benign ve malign olguları içeren bir seride tümörde kaba nodularite varlığı, yaygın nekroz bulunması ve hyalen globüllerin görülmesinin malignite lehine olduğunu bildirmişlerdir (6). Malign tümörlerin % 71'inde 2 ya da 3 faktör bir arada iken benign tümörlerin % 89'unda bu bulgulardan sadece biri bulunmuş ya da hiçbiri görülmemiştir (6). Olgumuzda yaygın nekroz mevcut olmakla birlikte kaba nodularite ve hyalen globüllere rastlanmamıştır. Nekroz varlığı olgunun olumsuz prognoza sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Prognozu belirlemede tümör lokalizasyonunun öneminden söz edilmekte ve karotid cisim tümörlerinde metastaz oranı % 2-9 iken paraaortik tümörlerde bu oranın % 28-42 olduğu bildirilmektedir (1,5). Olgumuz paraaortik lokalizasyonlu olduğundan metastaz riski taşıdığı kabul edilmektedir.

Bazı araştırmacılar nöropeptid salgılanmasında azalma olmasını agresif gidiş ile ilişkili bulmuşlardır (2,6,7). Bir çalışmada benign lezyonların 5 ya da daha fazla, malign lezyonların ise sadece 2 nöropeptid sekrete ettiği görülmüştür (6). Kuvshinoff ve arkadaşları malign bir olguda nöropeptid Y düzeyinin arttığını gözlemlemişler ve periferik kanda ölçülmesinin tanı ve takipte yararlı olacağını bildirmişlerdir (2). Ancak olgumuzda nöropeptid düzeyi araştırılmamış olup bu konuda değerlendirme yapılamamaktadır.

Kitahara ve arkadaşları malign bir olguda kortizol, androjen ve ACTH salgısında artış görmüşler, Cushing tablosu gelişen ve metastatik hastalıkla kaybedilen hastaya ait otopsi bulgularını bildirmişlerdir (3). Bu otörler paraganglion sisteminden kaynaklanan tümörlerin bazen adrenal korteks fonksiyonları ile karışımına çıktığını, bazı hücrelerin neoplastik transformasyon sonucu normal fonksiyonları dışında kalan bazı hormonları sentezlediklerini düşünmektedirler (3). Olgumuzda söz konusu hormon düzeyleri ölçülmemiş olmakla birlikte Cushing sendromu ya da virilizm ile uyumlu klinik bulgular mevcut değildir.

Aortikosempatetik ve viseral otonomik ekstraadrenal paragangliomalar sıklıkla, brankiomerik ve intravagal olanlar



Resim 3. Paraganglioma. Kuvvetli ve yaygın Kromogranin immünreaktivitesi. anti-Kromogranin X 400.

ise nadiren fonksiyonel olmaktadır (4). Hamid ve arkadaşlarının çalışmasında 22 ekstraadrenal tümörlü hastadan beşinde hipertansiyon ile plazma ve idrarda yüksek katekolamin düzeyleri saptanmıştır (4). Olgumuz ise normotansif olup katekolamin düzeyleri ile ilgili bilgi mevcut değildir.

Tümörü oluşturan esas hücrelerin NSE, Kromogranin ve leuvenkefalin, sustentaküler hücrelerin ise S-100 protein ve GFAP içerdiği bildirilmektedir (1). Malign olgularda sustentaküler hücre oranının ve sonuçta S-100 ve GFAP immünreaktivitesinin azaldığı iddia edilmektedir (1,6). Olgumuzda S-100 ile orta derecede boyanma mevcuttur. Yapılan immünohistokimyasal inceleme, olgumuzun prognozunu belirlemede yardımcı olmamıştır.

Prognozu belirlemede DNA ploidinin önemine dair çalışmalar mevcut olup çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (5). Hücrel proliferatif aktiviteyi gösteren doku markerlarından Argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNORs) ve Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) ile boyanma sonucunda da değişik bulgular saptanmıştır (5). Olgumuzda bu yönde de bir inceleme mevcut değildir.

Paragangliomanın herediter olduğu ve 11q23-qter üzerinde lokalize otozomal dominant geçişli bir genle ilişkisi bildirilmiştir (5). Riskli ailelerde okült olguların saptanabilmesi amacıyla genetik inceleme yapılmasını öneren araştırmacılar mevcuttur (5).

Retroperitoneal paragangliomalarda önerilen tedavi komplet rezeksiyondur. İnkomplet eksizyonlarda metastaz riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (6). Tümör yayılımı lenfatik ya da hematojen yolla olmakta ve bölgesel lenf nodları, kemik, karaciğer ve akciğere metastaz sık görülmektedir (5,6). Metastaz yapmış olan veya rezektabl olmayan olgularda kemoterapi (KT) denenmektedir (2,5). Patel ve arkadaşlarının çalışmasında KT uygulanan 13 hastadan 6'sında par-

siyel remisyon, 6'sında stabil hastalık görülmüş, 1 olgu progresyon göstermiş olup KT faydalı görülmüştür (5). Ekternal radyasyon ve sistemik iodine, 131 metaiodobenzil guanidine öneren yayınlar da vardır (2). Olgumuzda total rezeksiyon yapılmış olup 3 ay sonunda hastanın hayatta ve iyi durumda olduğu saptanmıştır.

Olgu yeniden geçirildiğinde retroperitoneal, paraaortik lokalizasyona sahip ve yaygın nekroz içeren bu tümörün agresif seyredebileceği ve metastaz yapabileceği düşünülmüş ve kliniğe bu yönde bilgi verilmiştir. Retroperitoneal ekstraadrenal paraganglioma olgularının malignite potansiyellerini değerlendirebilmek için rutin histopatolojik değerlendirme yeterli olmayıp immünohistokimyasal ve laboratuvar incelemeler yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Klierer K.E., Wen D, Cancilla P.A., Cochran A.J.; Paragangliomas; Assessment of prognosis by Histologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Techniques. *Hum Path* 1989, 20; 29-39.
2. Kuvshinov B.W., Nussbaum M.S., Richards A. I., et al. Neuropeptide Y secretion from a malignant extraadrenal retroperitoneal paraganglioma. *Cancer* 1992, 70; 2350-2353.
3. Kitahara M., Mori T., Seki H. et al; Malignant Paraganglioma presenting as Cushing Syndrome with virilism in childhood. *Cancer* 1993, 72; 3340-45.
4. Hamid Q., Varnell I. M., İbrahim N.B. et al; Extraadrenal Paragangliomas. An immunocytochemical and ultrastructural report. *Cancer* 1987, 60; 1776-81.
5. Patel S.R., Winchester D.J., Benjamin R.S.; A 15-year experience with chemotherapy of patients with paraganglioma. *Cancer* 1995, 76; 1476-80.
6. Enzinger F.M., Weiss S.W.; Paraganglioma in Soft Tissue Tumors. 3 th ed, The C.V. Mosby Company, 1996.
7. Rosai J.; Adrenal gland and other paraganglia in Ackerman's Surgical Pathology. 8 th. ed, Mosby-Year Book Inc, 1996, 1015-1059.