

PARAGANGLİOMALAR

Dr. Özden TULUNAY*

Dr. Selim EREKUL**

Dr. Oya YÜCEL***

ÖZET

Kürsü materyelinde yapılan incelemelerin sonucunda 17 paraganglioma tesbit edilmiş ve bunlar bazı özel boyaların da uygulanmasıyla morfolojik yönden değerlendirilmiştir. Tümü kadında izlenen 6 feokromositoma ile 7 interkarotid, 3 jugulotimpanik, 1 sempatiko-aortik paraganglioma çalışılan materyeli oluşturmuştur. Vakalar da genellikle klasik morfoloji izlenmiştir. Paragangliomalarla ilgili yeni nomenklatür ve anlayış üzerinde durularak, bu tümörlerin isimlendirilmesinde eskidenberi süregelen karışıklıkların giderilmesine yardımcı olunmak istenmiştir.

SUMMARY

Paragangliomas from different regions submitted to the Department of Pathology, Medical School of Ankara University were studied under the light of current literature. The nomenclature of paragangliomas and concepts of their histogenesis were stressed, in terms of new information. Of 17 paragangliomas, 6 were adrenal paraganglioma. Extra-adrenal cases were found as one Aortico-sympathetic (Organ of Zuckerkandl), 7 Inter-carotid, 3 Jugulotympanic paragangliomas. The tumors were characterized by classical organoid clustering of neoplastic «light» and less frequently «dark» chief cells to form Zellballen. The follow up studies of the patients was inadequate to state a malignant behavior of anyone of the cases cellular characteristics of malignancy is not a reliable indication of malignancy. It was thought that caution is mandatory, when advising patients of their prognosis.

Paraganglioma, paragangliondan gelişen tümörü ifade eder. Paraganglionlarla ilgili karışık görüş, sınıflama ve terminoloji bunlardan gelişen tümörlere de yansımıştır. Adrenal medulla en önemli ve sempatik tipte bir paraganglion olup, bunun dışında kalanlar ekstra-adrenal paraganglionlar olarak bilinirler. Bunlardan gelişen tümörler tek tek dikkatleri çekip, bir sistem içinde değerlendirilmeden önce, geliştikleri organ, histoşimik özellik veya fizyolojik görevlerine

* Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji Kürsüsü Doçenti

** Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji Kürsüsü Asistanı

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Uzman Asistanı

dayandırılan çeşitli isimlerle anılmışlardır. Lattes'in kullandığı karotis cismi tümörü, bunların kromaffin reaksiyonu vermemeleri nedeniyle kullanılmış olan non-kromaffin paraganglioma terimleri bu arada hatırlanabilir¹⁶. Diğer taraftan Lattes'in karotis cismi tümörü olarak tarif ettiği bölgelerdeki tümörlerin hep kemoreseptör organlara ait olduğunu düşünen Mulligan'ın verdiği kemodektoma terimini de ilave etmek gerekir²⁰. Bu değişik isimlendirmelere rağmen, paraganglion sistemine ait adrenal medüllerinin tümörlerinin kromaffin reaksiyonu nedeniyle verilmiş olan ilk adının (feokromositoma) günümüze kadar ve sadece bu tümörü ifade için kullanılageldiğini görmekteyiz.

Tümörlerin gerek çeşitli anatomik bölgelerde görülmesi, gerek kromaffin reaksiyonu vermeyen bölgelere ait tümörlerle ilgili yeni bulgular ve gerekse kemoreseptör fonksiyonu olmayan diğer bölgelere ait tümörlerin tesbiti eskiden verilen isimlerin karışık ve yanlışlığı ile sonlanmaktadır. Daha doğru olarak Paraganglioma terimi kullanılmalıdır. Geniş bir grup tümörü ifade ettiği için de eksiklik ve yanlışlıkları önlemek üzere Glenner ve Grimley'in bu tümörleri incelediği paraganglion aileleri içinde değerlendirmek doğru olur⁹ (Tablo I). Paraganglion sistemi iyi bilindiği taktirde bunların tümörleriyle ilgili yanlış tanımlar da azalacaktır.

TABLO : I

EKSTRA - ADRENAL PARAGANGLİON AİLELERİ (Kaynak 9'dan)

BRANKİOMARİK

JUGULOTİMPANİK	(Gl. jugulare, p. jugulare, gl. timpanikum)
İTERKAROTİD	(Carotid body, gl. karotikum, karotid gland, ganglion interkarotikum)
SUBKLAVİYAN	(Gl. aortikum, aortic bodies)
LARİNGEAL	(Inferior superior laringeal p.)
KORONER	(p. aortikum, p. suprakardiale inferius)
AORTİKO-PULMONER	(Aortic body, p. suprakardiale superius)
PULMONER	(Gl. pulmonale)
ORBİTAL	(p. siliare)
İNTRAVAGAL	(p. nodosum, vagal body, vagus'un p. jugulare'si)
AORTİKO-SEMPATİK	(Preaortal ganglionlar, Aortico-abdominal bodies, Zuckerkandl organı, Ekstramedüller kromaffin dokusu)
VİSERAL-OTONOMİK	(Kalp interatrial septumu, Karaciğer hilusu, Mesane duvarı, Mezanterik ve periferik damarlar, Duodenum duvarı)

Bu çalışma, paraganglion sistemi ile ilgili yeni gelişme ve görüşlerin ışığında kürsü materyelimizi değerlendirmek ve bu konudaki günlük kürsü çalışmalarına bir temel getirmek için yapılmıştır.

MATERYEL ve METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsünün 1947-1978 yılları arasındaki materyelinde paraganglioma, kemodektoma, feokromositoma tanısına sahip vakalar yeniden gözden geçirilerek, 17 paraganglioma tesbit edilmiş, bunların Hematoksilen-eosin boyalı kesitleri ve gerektiğinde blokları kullanılmış, ayrıca üç normal paraganglion incelenmiştir. Periodic Acid-Schiff, Wilder'in retikülin reaksiyonları, Masson'un trikrom boyası, Gomori'nin Methenamine silver nitrate boyası uygulanmıştır. Mevcut raporlardan klinik, makroskopik özelliklerin tesbitinde yararlanılmış, hastaların yaş, seks, tümörlerin lokalizasyon özellikleri değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Tesbit edilen vakalardan incelemeye yeterli, ayrıca tanıya klinik ve materyel olarak olanak verebilecek vakaların seçilmesi, yassı hücreli karsinom olarak düşünülen boyun lokalizasyonlu bir vakanın çıkartılmasıyla elde edilen 17 vakalık seride, Tablo II de görülen lokalizasyonlar izlenmiştir. Görüldüğü gibi, bunların 1/3 kadarı adrenal, diğerleri ekstra-adrenal kökene sahiptir. Ekstra-adrenal grup içinde yarıya yakın bölümü interkarotid lokalizasyonlu tümörlerden oluşmuştur. Bu vakalarda belirgin bir seks farkı görülmezken, jugulotimpanik ve adrenal kökenli tüm vakaların kadınlarda geliştiği izlenmektedir. Tabloda görüldüğü gibi, jugulotimpanik ve adrenal lokalizasyonlu paragangliomalar diğerlerinden büyük bir yaş ortalaması göstermişlerdir (sırasıyla 51,8 ve 39 yaş). Vakaların yaş ve seks dağılımı incelendiğinde (Tablo III) ekstra-adrenal lokalizasyonlu tümörler bir seks predominansı göstermemişler, tümör insidansı da en yüksek 3. dekada bulunmuştur. Feokromositomada izlenen belirgin kadın predominansına rağmen herhangi bir yaşta pik görülmemiştir.

Oldukça büyük boyutlara ulaşabilen tümörler kısmen kapsüllü, sert kıvamlı, bazen homojen ve yer yer benekli, gri-pembe veya kırmızı renkte izlenmiştir. Tümörlerin interkarotid olanlarında çoğu defa

TABLO : II
PARAGANGLİOMALARDA LOKALİZASYON VE BUNA GÖRE
YAŞ VE CİNS DAĞILIMI

Tümörün Geliştiği Paraganglion	K	E	Ortalama Yaş
Ekstra-adrenal p.			
interkarotid p.	3	4	31.1 (18 - 77)
Jugulotimpanik	3	—	51.8 (38 - 70)
aortiko-sempatetik	—	1	30.0
Adrenal medulla	6	—	39.0 (24 - 59)

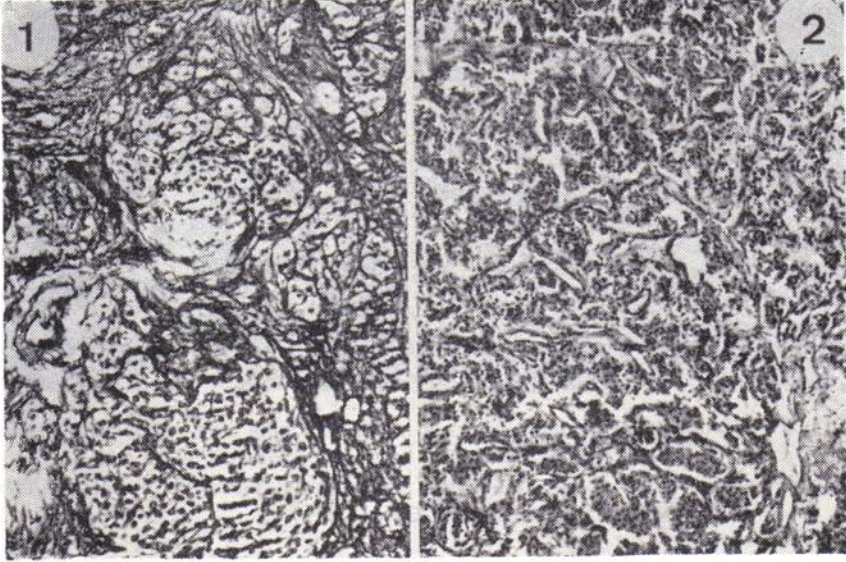
TABLO : III
PARAGANGLİOMALARDA YAŞ VE CİNS DAĞILIMI

Yaş	Feokromositoma		Ekstra-adrenal pg.		Toplam
	K	E	K	E	
10 — 19	—	—	—	2	2
20 — 29	3	—	1	1	5
30 — 39	—	—	1	1	2
40 — 49	2	—	1	—	3
50 — 59	1	—	2	—	3
60 — 69	—	—	—	—	—
70 — 79	—	—	1	1	2
TOPLAM	6	—	6	5	17

komşu olarak damar da görülmüştür. Orta kulaktaki iki vaka polipö olarak gelişmiş, adrenal medülladan gelişenler daha büyük, yaygın kanamalı olarak izlenmişlerdir.

Tümörlerin ışık mikroskopik incelemesi temel, ortak bir histopatoloji vermektedir. Değişik lokalizasyonla küçük bazı farklar da bulunmaktadır. Bu tümörlerde vasküler bir çatı ve bunların arasında yer alan, esas (chief) hücrelerden oluşan 10-20 hücreli gruplar temel yapıyı oluşturur. Bu yapı Wilder'in retikülün reaksiyonu ile iyi bir şekilde ortaya konabilir (Şekil 1). Bu adalar çevresindeki zengin

retikülün ağının hücreleri tek tek sarmayışı dikkat çekicidir. Poligonal, eozinofilik sitoplazmalı, oldukça pleomorfik ve hiperkromatik nükleuslu olabilen bu hücreler belirgin mitoz göstermemiştir. Özellikle feokromositomalarındaki belirgin nekroz, kanama ve polimorfizme rağmen mitoz bulunmayışı önemlidir. Jugulotimpanik paragangliomalar da daha küçük hücre grupları izlenirken (Şekil 2), interkarotid para-

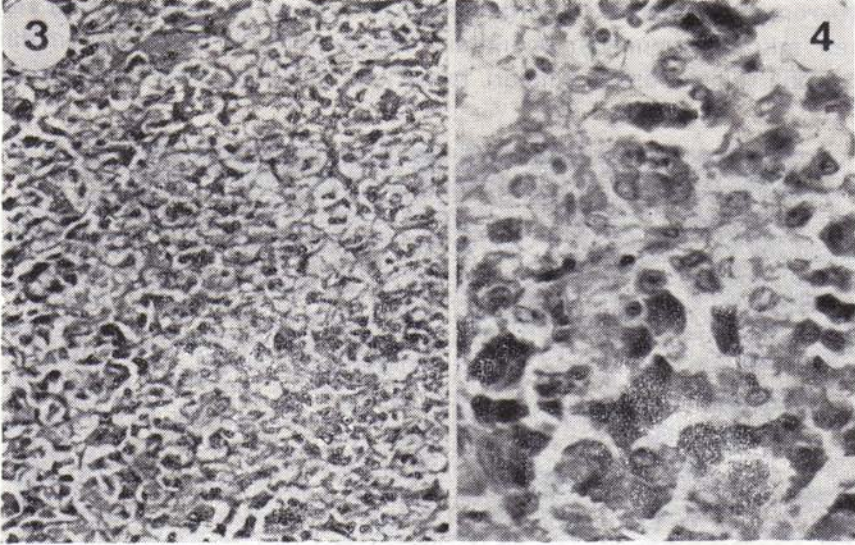


Şekil : 1 — Çevredeki retikülün lifleri ile daha belirginleşen esas hücre grupları (Wilder'in retikulum reaksiyonu 100 x)

Şekil : 2 — Jugulotimpanik paragangliomalarda daha az sayıda hücrenin oluşturduğu gruplar ve bunlar arasındaki vasküler çatı (H-E. 40 x)

gangliomalarda feokromositomayı hatırlatır görünümler izlenebilmiştir (Şekil 3). Böyle bir vaka geniş nekroz ve kanama ile birlikte kapsülüne komşu bir paraganglion kalıntısı göstermiştir. Bu bölge tümörleri fibröz dokudan daha zengin olarak dikkati çekmişlerdir. Çoğu tümörde hemosiderin fagosite etmiş hücre grupları, yüzeysel kapsül dokusundan tümöre uzanan bağ dokusu bandları görülebilir. Ayrıca «Açık» Esas hücreler yanında yer yer dar sitoplazmalı, periferik yerleşen, «Koyu» Esas hücreler de izlenebilmiştir (Şekil 4). Sustentacular (destek) hücre olarak bilinen uzantılı hücreler tesbit edilememiştir. Feokromositomaların daha geniş hücre adaları ortasında bir damar tümörünü düşündürecek şekilde yer yer kan gölcükleri, belirgin iki tip hücre görülmüştür. Hücrelerin sitoplazmalarında yuvarlak eozinofilik globüller halinde Kolloid cisimcikler, melanin benzeri pig-

ment, ayrıca karyolitik cisimcikler gözlenmiştir. Pleomorfizm bu tümörlerde çok belirgin bir şekilde izlenmiştir.



Şekil : 3 — İnterkarotid paragangliomada nisbeten geniş açık sitoplazmalı esas hücrelerle feokromositomayı hatırlatır görünüm (H-E. 100 x)

Şekil : 4 — İnterkarotid paragangliomada «açık» esas hücrelerle birlikte görülen «koyu» esas hücreler (H-E. 250 x)

Tümörlerin jugulotimpanik olanları hariç, çevre doku ve kapsüle invazyon hepsinde görülmüştür. Bazılarında damar invazyonu da tespit edilmiş, bunların histopatolojilerinin bir özellik arz etmediği de dikkati çekmiştir.

TARTIŞMA

Paragangliomaların geliştiği paraganglionlar, otonom sinir sistemine ait ve nöroepitelyal kökenli hücrelerin oluşturduğu nöreceffektör organlardır. Epinefrin ve norepinefrin olmak üzere katekolamin salgısı yaptıklarından nörosekretuvar organ deyimi daha doğrudur. Bu maddeler krom tuzları ile (oksidan madde) sarı-kahverengi pigmente dönerler ve bu reaksiyon da Kromaffin reaksiyonu olarak bilinir. Bu organlar ve tümörler için de önemli bir özelliktir^{1,5}. Fakat sadece bu dokulara ait bir özellik değildir. Eskiden ekstra-adrenal paragangliomaların, özellikle aortiko-sempatik grup dışında kalanların,

bu reaksiyonu vermedikleri görülerek, non-kromaffin paraganglioma terimi kullanılmıştır¹⁶. Ancak çeşitli histoşimik ve ultrastüktürel incelemeler bunların da katekolaminleri içerebileceğini göstererek, bu tanımlamayı hatalı hale getirmiştir^{3,4,7,10,15,19}. Aortikosempatik tümör grubu özellikleri bakımından adrenal ve ekstra-adrenal tümörler arasında bir ara grup oluşturur⁹. Vakalarımızda arjirofil izlenemiştir. Bu konuda prospektif incelemenin daha değerli olacağı kanısındayız.

Serimiz çok geniş olmamakla birlikte ortalama yaş ve seks dağılımı bölgesel olarak diğer serilere uygunluk göstermektedir^{13,14,21}.

Adrenal ve ekstra-adrenal grup birlikte ele alındığında gelişimin 2/1 gibi bir kadın predominansı gösterdiği izlenmektedir. Literatürde en genç grubun retroperitoneal tümörlerden oluştuğu, bunlarda malignleşmenin daha sık ortaya çıktığı ve bu taktirde yaş ortalamasının önemli ölçüde küçüldüğü dikkati çekmektedir.^{6,9,18} Tek vaka ile bu konuda ilave edeceğimiz bir özellik bulunamamaktadır. Vakalarımızda izlediğimiz hücrel pleomorfizm, kapsül, damar ve hatta lenfatik invazyonu bilindiği gibi malignite belirtisi değildir.^{9,10,14}

Bu tümörlerde ileri sürülmüş olan bir paraganglion hiperplazisi oluşlarıyla ilgili görüş, doğru gibi görünmemektedir. Ancak yüksek yerlerde oturanlarda kemoreseptör fonksiyonlu paraganglionların daha büyük olması,^{2,11,12} yine böyle kişilerde bu paraganglionlardan gelişen paragangliomaların sıklığı²² anoksi ile hiperplazi ve sonra neoplastik transformasyon olasılığını düşündürmektedir. İnterkarotid lokalizasyonlu vakalarımızın, biri dışında hepsi Orta ve Doğu Anadolu'da yaşamaktaydı.

Paragangliomalar sık tümörlerden değildir.¹⁷ Hernekadar alveolar soft part sarkoma, karsinoid tümör, hemanjioperisitoma, yassı hücreli karsinom, tiroid medüller karsinoması, Hürthle hücreli karsinom, alveoler rabdomyosarkoma gibi tümörlerden ayırt edilmesi gerekirse de, gelişebileceği yerler, temel histopatolojisi bilinirse, histokimyasal çalışmaların da yardımıyla tanı koymak zor değildir. Bu tümörlerde hatırlanması gerekli nokta, bilinen malignite kriterlerinin benign vakalarda da izlenebileceğidir^{9,14,21}. Uzun süreli takip, kesin malignite kriteri olan akciğerler, kemik ve lenf ganglionlarında metastazların tesbitine olanak vererek, malignite oranını arttıracaktır.¹⁸ Vakalarımızda kapsül ve damar invazyonu varlığına rağmen hasta takibinin olmayışı maligniteleri konusunda kesin bir kararı önlemektedir. Ailevi ve multipl vaka, serimizde izlenmemiştir. Eskidenberi karışıklıklara yol açmış olan glomus tümörü ile bu tümörlerin bir ilişkisi bulunmadığını vurgulamak gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Akkaya, A.: Paragangliomalar. Patoloji Bül. 1 : 44, 1974
2. Arias-Stella, J., Valcarcel, J.: Chief cell hyperplasia in the human carotid body at high altitudes. Hum. Pathol. 7 : 361, 1976
3. Balogh, K., Draskoozy, P.R., Caulfield, J.B.: Norepinephrine in tumors of the jugular glomus. Am. J. Pathol. 48 : 40a, 1966 (Abstr.)
4. Berdal, P., Braaten, M., Cappelen, C., Mylius, E.A., Walaas, A.: Noradrenaline-adrenalin producing nonchromaffin paraganglioma. Acta Med. Scand. 172: 249, 1962
5. Bloodworth Jr., J.M.B.: Endocrine Pathology, Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1968, sayfa : 256 - 315
6. Cook, J.E., Urich, R.W., Sample Jr., H.G., Fawcett, N.M.: Peculiar familial and malignant pheochromocytomas of the organs of Zuckerkandl. Ann. Intern. Med. 52 : 126, 1960
7. DeLellis, R.H., Roth, J.A.: Norepinephrine in a glomus jugulare tumor. Arch. Pathol. 92 : 73, 1971
8. Duke, W.M., Phillips, M.W., Donald, J.M., Boshell, B.R.: A norepinephrine-secreting glomic tissue tumor (chemodectoma). JAMA 193 : 108, 1965.
9. Glenner, G.G., Grimley, P.M.: Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (Including chemoreceptors) Atlas of Tumor Pathology 2nd Ser. Fasc. 9, Washington DC, 1973 AFIP
10. Grimley, P.M., Glenner, G.G.: Histology and Ultrastructure of carotid body paragangliomas. Comparison with the normal gland. Cancer 20 : 1473, 1964
11. Heath, D., Edwards, G., Harris, P.: Post-mortem size and structure of the human carotid body. Thorax 25 : 129, 1970
12. Lack, E.E.: Hyperplasia of vagal and carotid body paraganglia in patients with chronic hypoxemia. Am. J. Pathol. 91 : 497, 1978
13. Lack, E.E., Cubilla, A.L., Woodruff, J.M., Farr, H.W.: Paragangliomas of the head and neck region. Cancer 39 : 397, 1977
14. Lack, E.E., Cubillo, A.L., Woodruff, J.M.: Paragangliomas of the head and neck region. A pathologic study of tumors from 71 patients. Human Path. 10 : 191, 1979
15. Lack, E.E., Stillinger, R.A., Colvin, D.B., Groves, R.M., Burnette, D.G.: Aortico-pulmonary paraganglioma. Report of a case with ultra-structural study and review of the literature. Cancer 43 : 269, 1979
16. Lattes, R.: Non-chromaffin paraganglioma of ganglion nodosum, carotid body and aortic arch bodies. Cancer 3 : 667, 1950
17. MacDonald, R.A.: A carotid body-like tumor on the subclavian artery. Arch. Pathol. 62 : 107, 1956

18. Mc Carthy, E.F., Bonfiglio, M., Lawton, W.: A solitary functioning osseous metastasis from a malignant pheochromocytoma of the organ of Zuckerkandl. *Cancer* 40 : 3092, 1977
19. Molinatti, G.M., Camanni, F., Pizzini, A.: Malignant hypertension in a case of nonchromaffin paraganglioma with a high concentration of catecholamine. *Cancer* 12 : 878, 1959
20. Mulligan, R.M.: Chemodectoma in the dog. *Am. J. Pathol.* 26 : 68, 1950 (Abstr.)
21. Oberman, H.A., Holtz, F., Sheffer, L.A., Magielski, J.E.: Chemodectomas (non-chromaffin paragangliomas) of the head and neck - A clinicopathologic study. *Cancer* 21 : 838, 1968
22. Saldana, M.J., Salem, L.E., Travezan, R.: High altitude hypoxia and chemodectomas. *Hum. Pathol.* 4 : 251, 1973