

Ailesel Paraganglioma

Familial Paraganglioma

*Dr. Mustafa SAĞIT, **Dr. Gökhan KURAN, **Dr. Evren AYDIN,
**Dr. Nihat AKÇAYÖZ, **Dr. İstemihan AKIN

* Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği,
Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa
** Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Paragangliomalar, özellikle ailesel formları, oldukça nadir görülen tümörlerdendir. Baş boyun bölgesi paragangliomaları yaygın olarak karotis cisminden kaynaklanırlar. Karotis cisim tümörleri nöroendokrin kökenli, genellikle tek ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Bu tümörlerin erken tedavisi tümör büyümesine bağlı gelişebilecek nörolojik defisitlerin önlenmesi açısından önemlidir. Karotis cisim tümörlerinin tedavisinde esas olarak cerrahi eksizyon önerilir. Bu olgu sunumunda aynı aileden üç yeni bilateral karotis cisim tümörü sunuldu.

Anahtar Sözcükler

Karotid cismi tümörü; ekstraadrenal paragangliom

ABSTRACT

Paragangliomas, especially familial forms, are rare tumors. Paragangliomas of the head and neck region most commonly arise from the carotid bodies. Carotid body tumors are in general solitary and slowly growing tumors with a neuroendocrine origin. Early treatment of these tumors is important, surgery is the choice of treatment in carotid body tumors. In this case report, three new cases of bilateral carotid body tumors in the same family were reported.

Keywords

Carotid body tumor; paraganglioma, extra-adrenal

26-31 Mayıs 2007 tarihleri arasında yapılan 29. Türk Ulusal KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: 22.11.2009

Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: 11.03.2010

≈

Yazışma Adresi

Dr. Mustafa SAĞIT

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa
e-mail: musagit@yahoo.com

GİRİŞ

Paragangliomalar kemodektoma ya da glomus tümörleri olarak da isimlendirilen nöral krest kökenli, vasküler yapıya sahip benign tümörlerdir.¹ Baş boyun bölgesi paragangliomaları oldukça nadir görülürler ve tüm baş boyun tümörlerinin %0.6'sını oluşturlar.^{1,2} Baş boyun paragangliomlarından en sık karotis cisim tümörleri görülür. Daha az oranda ise vaginal, juguler ve timpanik paragangliomlara rastlanılır.²

Paragangliomalar familial veya sporadik olarak ortaya çıkabilirler. Familial tip otozomal dominant geçiş özelliği gösterir ve baş boyun bölgesi paragangliomalarının %10'unu oluşturlar.^{3,4}

Bu çalışmada kliniğimizde bilateral karotis cisim tümörü nedeni ile tedavi edilen üç ailesel paraganglioma olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Olgu 1

Kırk sekiz yaşında erkek hasta kliniğimize boynunun her iki tarafında bir yıldır olan şişlik nedeni ile başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde boynunun her iki tarafında sternokleidomastoid kasın orta 1/3 ön kısmında, semisolid, vertikal planda hareketsiz ancak horizontal planda hareketli, ısı artışı ve hassasiyet göstermeyen, pulsatil kitle palpe edildi. Sol taraftaki kitle yaklaşık 4 x 3 cm, sağdaki ise 3 x 2 cm ebatlarındaydı. Boyunda başka ele gelen kitle ve lenfadenopati saptanmadı. Hastada herhangi bir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Yapılan bilateral karotid arter dijital substraksiyon anjiyografisinde (DSA) her iki internal ve eksternal karotid arterler sepe görünümünde olup arteriyel fazda yoğun kanlanma gösteren karotis cisim tümörü ile uyumlu kitle görünümü izlendi (Resim 1). Tümörün endokrinolojik olarak aktif olup olmadığını değerlendirmek için plazma ve idrar katekolamin düzeyleri çalışıldı. İdrar vanilmandelikasit (VMA) düzeyi 2.6 mg/24 saat olup normal sınırlardaydı. Ancak plazma adrenalalin düzeyi 93 pg/ml (10-67), noradrenalin düzeyi ise 974 pg/ml (95-446) olup normal sınırların üzerindeydi. Hastada operasyon sırasında oluşabilecek katekolamin krizi riskini azaltmak için operasyon öncesi $\alpha 1$ blokör olan prazosin 2x1 gram dozunda başlandı. Yedi günlük tedavi sonrası hasta operasyona alındı. Hastanın sol tarafındaki karotis bifurkasyonuna uyan bölgedeki kitle üzerine sternokleidomastoid kasın ön kenarı boyunca oblik insizyon yapı-



Resim 1. Sağ karotis arter dijital substraksiyon anjiyografisinde internal ve eksternal karotis arterler arasında genişlemeye neden olan ve arteriyel fazda yoğun kanlanma gösteren karotis cisim tümörünün görünümü.

lıp subadventisyal diseksiyon ile kitle total eksize edildi. Yedi ay sonra ise boyun sağ tarafındaki kitle eksize edildi. Ameliyat sonrası dönemde herhangi bir nörolojik defisit saptanmadı. Kitlelerin patolojik inceleme sonucu karotis cisim tümörü olarak rapor edildi. Hastanın altı yıldır olan takiplerinde nüks izlenmedi.

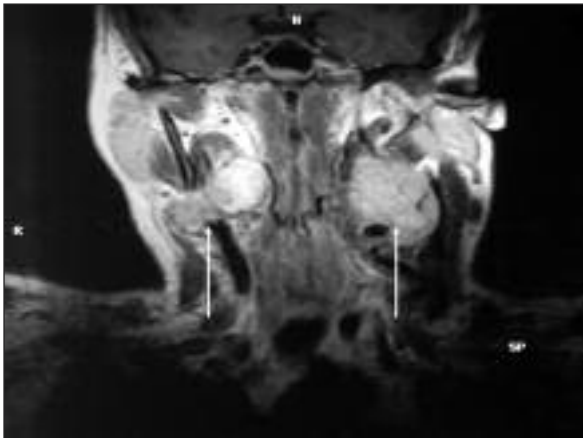
Olgu 2

Elli bir yaşında bayan hasta kliniğimize boyun sol tarafında 20 yıldır olan ve yavaş büyüyen şişlik nedeni ile başvurdu. Hastanın soygeçmiş sorgulamasında ilk olgu ile birince dereceden akraba olduğu öğrenildi (kardeş). Hastanın yapılan fizik muayenesinde sol sternokleidomastoid kas orta 1/3 ön kısımda, yaklaşık 4 x 3 cm'lik semisolid, vertikal planda hareketsiz ancak horizontal planda hareketli, ısı artışı ve hassasiyet göstermeyen, pulsatil kitle palpe edildi. Ayrıca boyun sağ tarafta sternokleidomastoid kas orta 1/3 ön kısımda yaklaşık 2 x 2 cm boyutlarında horizontal planda hareketli, semisolid, ısı artışı ve hassasiyet göstermeyen, pulsatil kitle palpe edildi. Boyunda ele gelen başka kitle ve lenfadenopati saptanmadı. Hastada herhangi bir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Yapılan boyun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucunda bilateral karotis bifurkasyonu yerleşimli solda 3 x 4 x 5 cm boyutlarında, sağda ise 2 x 3 x 4 cm boyutlarında düzgün lobüle konturlu, kontrast madde enjeksiyonu sonucu belirgin kontrastlanma gösteren kitle görünümü tespit edildi (Resim 2). Yapılan bilateral

karotis arter DSA'sinde her iki internal ve eksternal karotis arterler sepere görünümde olup arteriyel fazda yoğun kanlanma gösteren karotis cisim tümörü ile uyumlu kitle görünümü izlendi. İdrar VMA, kan adrenalın ve noradrenalin düzeyleri normal sınırlardaydı. Hastanın önce sol tarafındaki sekiz ay sonrada sağ tarafındaki kitle subadventisyel diseksiyon yöntemiyle total eksize edildi. İkinci operasyondan sonra sağ tarafta nervus hipoglossus paralizisi tespit edildi. Kitlelerin patolojik inceleme sonucu karotis cisim tümörü olarak rapor edilen hastanın dört yıllık takiplerinde nüks izlenmedi.

Olgu 3

Kırk dokuz yaşında bayan hasta kliniğimize boyun sol tarafta altı yıldır olan ve yavaş büyüyen şişlik nedeni ile başvurdu. Hastanın soy geçmiş sorgulamasında ilk iki olgunun birinci derece akrabası olduğu öğrenildi (amca çocukları). Hastanın yapılan fizik muayenesinde sol sternokleidomastoid kas orta 1/3 ön kısımda, yaklaşık 2 x 2 cm'lik semisolid, mobil, pulsatil olmayan kitle palpe edildi. Boyunda ele gelen başka kitle veya lenfadenopati saptanmadı. Hastada sistemik hastalık öyküsü yoktu. Yapılan bilateral karotis arter DSA sonucu soldaki daha büyük olmak üzere her iki karotis bifurkasyon düzeyinde karotis cisim tümörü ile uyumlu kitle görünümü izlendi. İdrar VMA, kan adrenalın ve noradrenalin düzeyleri normal sınırlardaydı. Hastanın sol tarafındaki karotis bifurkasyonuna uyan bölgedeki kitle subadventisyel diseksiyon yöntemi ile total eksize edildi (Resim 3). Kitlenin patolojik inceleme sonucu karotis cisim tümörü olarak rapor edildi. Sağ taraftaki karotis cisim tümörü için de operasyon planlanan hasta operasyonu kabul etmedi. üç yıldır takipte olan hastada opere edilen tarafta nüks izlenmedi.



Resim 2. Koronal plan manyetik rezonans görüntüleme yoğun kontrast tutulumu gösteren bilateral karotis cisim tümörünün görünümü (oklar).



Resim 3. Subadventisyel diseksiyon yöntemi ile karotis cisim tümörünün eksizeyonu sırasında tümörün karotis bifurkasyonunda internal ve eksternal karotis arterler arasındaki görünümü.

TARTIŞMA

Paragangliomalar oldukça nadir görülürler ve tüm baş boyun tümörlerinin %0.6'sını, tüm vücut tümörlerinin ise %0.003'nü oluştururlar.^{2,5} Paraganglionik dokular embriyolojik olarak nöral krest kaynaklıdır ve baş boyun bölgesinde major arter ve sinirler etrafında yerleşmişlerdir. Baş boyun bölgesindeki paragangliomaların %80'den fazlası karotis bifurkasyonuna yerleşmişlerdir ve karotis cisim tümörü olarak adlandırılırlar.² Daha az sıklıkta vagal paragangliomalar, juguler paragangliomalar ve timpanik paragangliomalar görülür.²

Karotis paragangliomaları kadınlarda daha sık görülür. Her yaş grubunda görülmesine karşın teşhis en sık dördüncü dekatta konur.³ Sıklıkla ağrısız, yavaş büyüyen, lastik kıvamında lateral servikal kitle şeklinde karşımıza çıkarlar.⁶ Kitle karotis arterle ilişkisi nedeniyle kraniokaudal istikamette hareketsiz lateralde hareketlidir. Ayrıca kitle üzerinde pulsasyon alınması tanıyı destekleyen başka bir fizik muayene bulgusudur. Bizim olgularımız da boyunda ağrısız şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu ve fizik muayenelerinde kitleler lateral planda hareketli kraniokaudal yönde hareketsiz ve pulsatil karakterdeydi.

Paragangliomalar sporadik olarak veya kalıtsal olarak familial tipte ortaya çıkabilirler.⁷ Baş boyun paragangliomalarının familial olma sıklığı %10'dur.³ Ünlü ve ark.⁸ serilerinde 28 glomus karotikum olgusundan sadece iki tanesinde aile öyküsü olduğunu ifade etmişler-

dir. Familial tip otozomal dominant geçiş özelliği gösterir ve 11. kromozomdaki (11q13-1 ve 11q22-25) mitokondrial kompleks 2'de germline SDHB, SDHC, SDHD lokusunda defekt olduğu gösterilmiştir.² Familial olan olguların yaklaşık %70'inde bu genlerin en az birinde mutasyon olduğu gösterilmiştir.⁹ Ayrıca SDHD genindeki mutasyon kalıtsal olarak anne tarafından geçerse hastalık gelişmediği gösterilmiştir.¹⁰

Sporadik olguların multisentrik olma oranı yaklaşık %10 iken familial olguların multisentrik olma oranı ise %25-33'tür.¹¹ Paragangliomalar, MEN (Multiple endokrin neoplazi) Tip 2A (Medüller tiroid karsinoma, feokromasitoma, paratiroid hiperplazisi) ve MEN Tip 2B (Schwannoma, karsinoid tümörler, nörofibromatosis tip1, von Hippel Lindau Hastalığı, tuberosklerozis, Sturge Webber hastalığı) gibi diğer endokrin neoplazilerle birlikte bulunabilirler.¹ Olgularımızın diğer maligniteler yönünden yapılan incelemelerinde tiroid fonksiyon testleri, parathormon seviyeleri, kan kalsitonin düzeyleri, tiroid ultrasonografi (USG), surrenal bez bilgisayarlı tomografi (BT) sonuçlarıyla herhangi bir endokrin neoplazi düşündürecek bulguya rastlanılmadı.

Hormon üretim insidansı paragangliomaların yerleşim yerine bağlıdır. Adrenal ve intraabdominal paragangliomalar hormon salgılayan baş boyun bölgesinin paragangliomaları genellikle nonfonksiyoneldir. Baş boyun paragangliomalarının ancak %4'ü hormon salgırlar.¹² Sıklıkla norepinefrin nadiren epinefrin üretirler. Çünkü baş boyun bölgesindeki paraganglionik dokular feniletanolamin-N-metil transferaz enzimini içermezler. Sunulan üç olgudan sadece bir olguda plazma epinefrin ve norepinefrin düzeyleri yüksek olarak bulundu ancak bu olguda da arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı normal sınırlarda idi.

Hasta için en etkin tedavinin planlanması, tümörün yayılımı, tipi ve multisentrisite gösterip göstermediğinin anlaşılması, tümörün büyük damarlarla olan ilişki-

sini ve kollateral durumunun değerlendirilmesi açısından operasyon öncesinde tanısal test ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımı çok önemlidir. Paragangliomaların tanısında USG, renkli doppler USG, BT, MRG ve DSA gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Ancak tanı koydurucu olan karotis arter DSA'sidir. DSA'de karotis cisim tümörü tipik olarak internal ve eksternal karotis arterlerin arasında genişlemeye neden olur ve bu görünüm Lir belirtisi olarak adlandırılır.² Olgularımızın tümünde DSA'inde bilateral tipik Lir belirtisi görünümü mevcuttu.

Preoperatif embolizasyon baş boyun bölgesindeki paragangliomalarda uygun şartlarda faydalı olabilir. Kan akımının kesilmesi ile tümör yatağının kanlanmasını bozarak operasyondaki kanamayı azaltıp diseksiyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir.^{13,14} Bazı çalışmalarda bu işlemin serebral embolizasyon riski bulunduğu belirtilmekle birlikte Kızıl ve ark.¹⁴ 15 hastadan oluşan serilerinde glomus tümörü embolizasyonuna bağlı serebral emboli ile karşılaşmadığını ifade etmişlerdir.

Servikal paragangliomalarda tercih edilen tedavi şekli kitlenin cerrahi eksizyonudur.^{15,16} Cerrahi ile ilişkili en önemli morbidite, postoperatif kranial sinir disfonksiyonlarıdır.^{15,16} Olgularımızın sadece birisinde postoperatif tek taraflı nervus hipoglossus paralizisi geliştiği izlendi. Radyoterapi ise servikal paragangliomalar tam olarak çıkarılmadığında, multiple paragangliomalarda ve hastanın genel durum bozukluğunda tercih edilebilecek bir tedavi yöntemidir.¹⁷

Sonuç olarak boyunda yavaş büyüyen şişlik şikayeti ile gelen hastalarda ayırıcı tanıda servikal paraganglioma olabileceği akılda tutulmalıdır. Bilateral karotis cisim tümörü tanısı alan hastalarda ise aile öyküsü sorgulanmalı ve aile öyküsü pozitif olan hastalarda diğer aile bireyleri bu tümör açısından araştırılıp yakından takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Fam Cancer* 2005;4(1):55-9.
2. Thabet MH, Kotob H. Cervical Paragangliomas: diagnosis, management and complications. *J Laryngol Otol* 2001;115(6):467-74.
3. Grufferman S, Gillman MW, Pasternak LR, Peterson CL, Young WG Jr. Familial carotid body tumors: case report and epidemiologic review. *Cancer* 1980;46(9):2116-22.
4. Işık AC, Erem C, Imamoğlu M, Cinel A, Sari A, Maral G. Familial paraganglioma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263(1):23-31.
5. Lee JH, Barich F, Karnell LH, et al. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002;94(3):730-7.

6. Patetsios P, Gable DR, Garrett WV, et al. Management of carotid body paragangliomas and review of a 30-year experience. *Ann Vasc Surg* 2002;16(3):331-8.
7. McGuirt WF. The neck mass. *Med Clin North Am* 1999;83(1):219-34.
8. Ünlü Y, Becit N, Ceviz M, Koçak H. Management of carotid body tumors and familial paragangliomas: review of 30 years experience. *Ann Vasc Surg* 2009;23(5):616-20.
9. Prontera P, Ferrando B, Giuliani V, et al. A novel mutation in the SDHD gene responsible for familial paraganglioma. Medical and psychological implications. *Genet Couns* 2008;19(4):413-8.
10. Martin TP, Irving RM, Maher ER. The genetics of paragangliomas: a review. *Clin Otolaryngol* 2007;32(1):7-11.
11. Sobol SM, Dailey JC. Familial multiple cervical paragangliomas: report of a kindred and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102(4):382-90.
12. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5210-6.
13. Koç A, Bilgili A.M, Altıntaş O, Han T. Bir olgu nedeniyle glomus karotikum tümörleri ve cerrahi tedavi öncesi embolizasyon. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2004; 42(2): 120-3.
14. Kızıl Y, Ceylan A, Köybaşıoğlu A, Göksu N, İnal E, Ural A. Glomus tümörleri: klinik yaklaşımımız. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2004; 12(2):64-8.
15. Persky MS, Setton A, Niimi Y, Hartman J, Frank D, Berenstein A. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas-a team approach. *Head Neck* 2002;24(5):423-31.
16. Miller RB, Boon MS, Atkins JP, Lowry LD. Vagal paraganglioma: the Jefferson experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(4):482-7.
17. Wang SJ, Wang MB, Barauskas TM, Calcaterra TC. Surgical management of carotid body tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(3):202-6.