

BİR KÖPEKTE REGIONAL VASKÜLER İNVAZYONLU PHEOCHROMOCYTOMA

Ümit H. Milli¹
Ayhan Atasever²

Rıfki Hazıroğlu¹
Vedat Baran³

Pheochromocytoma with regional vascular invasion in a dog

Summary: *A case of pheochromocytoma of the right adrenal gland of an eight-year-old female dog is described. The abdominal cavity contained approximately 1-1.5 lt blood. There was a 3 x 5.5 cm mass craniomedial to the right kidney. Grossly, the tumor was poorly encapsulated and, on the cut surface multilobular texture, grayish-red in color, areas of hemorrhage and necrosis were seen. The neoplasm invaded into the lumen of the adjacent posterior vena cava forming a 4 cm long tumor thrombus. Microscopically, tumor cells were polyhedral, and arranged in pockets of small lobules surrounded by fine connective tissue septa. Most neoplastic cells had pale eosinophilic and finely granular cytoplasm. Mitotic figures were sparse. Numerous thin-walled vascular spaces, areas of hemorrhage and necrosis, thick fibrous trabeculae were in the neoplastic tissue. Neoplastic cell emboli were noticed in a few blood vessels. There were myocardial hemorrhages and severe congestion in the lungs and liver. Ultrastructurally, the tumor was composed of cells with characteristics of norepinephrine-secreting cells, having an eccentrically situated electron-dense core surrounded by a wide submembranous space. The cause of death was internal hemorrhage due to probably destructive effect of the tumor thrombus on the caval wall.*

Özet: *Bu raporda sekiz yaşlı dişi bir kurt köpeğinde sağ adrenal medulla'dan köken alan pheochromocytoma olgusu tanımlanmaktadır. Makroskopik olarak zayıf kapsüllenmiş, kesit yüzü multilobüler yapıda ve gri-kırmızı renkte görülen tümörün vena cava caudalis lumenine invazyonu sonucu 4 cm uzunluğunda bir trombüs şekillenmişti. Ölüm*

1 Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fak., Patoloji Anabilim Dalı, Ankara.

2 Araş. Gör., A.Ü. Veteriner Fak., Patoloji Anabilim Dalı, Ankara.

3 Araş. Gör., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Kars.

nedeni olarak gözlenen iç kanama da tümöral trombotik kitlenin vena cava caudalis duvarındaki destrüktif etkisi sonucu oluşmuştu. Mikroskopik olarak, pheochromocytoma'nın genel özellikleri görüldü. Elektron mikroskopik incelemede tümörün geniş submembranöz boşluklarla çevrelenmiş eksantrik yerleşim gösteren elektron-dense core'lara sahip norepinephrine sekretorik granüllerini içeren hücrelerden oluştuğu saptandı.

Giriş

Pheochromocytoma, chromaffin hücrelerden köken alan adrenal medullanın en sık görülen bir tümördür. Bu tümör köpek (1, 3, 4, 7), at (2, 11), sığır (8, 9, 10), koyun (6) ve keçide (5) bildirilmiştir. Asemptomatik pheochromocytoma'lar olduğu gibi (2, 3, 5), başta paroxysmal hipertansiyon olmak üzere hiperadrenalizmin çeşitli klinik bulgularına yol açan fonksiyonel tümörler de şekillenmektedir (1, 4, 7, 11). Bu fonksiyonel etki tümör hücrelerinin catecholamine'leri sentez ve sekresyonundan ileri gelmektedir (4, 11). Pheochromocytoma'lar adrenlerde sınırlı kalabileceği gibi, özellikle büyük boyutlara ulaşanlar çevre dokulara invazyon yapmaktadırlar. İnvaziv formlarda vena cava caudalis lumeninde obstrüksiyona yol açabilen büyük tümör trombüsleri şekillenir (1, 4, 9). Ayrıca, malign tümör formlarında uzak organ metastazları da görülür (1, 4, 11). Bu raporda, bir köpekte rastlanan unilateral pheochromocytoma'nın histopatolojik ve ultrastrüktürel yapısı tanımlanmaktadır.

Materyal ve Metot

Sekiz yaşlı, dişi bir kurt köpeği nekropsisi yapılmak üzere Patoloji Anabilim Dalına getirildi. Köpeğin son onbeş günlük süre içinde yapılmış olan iki muayenesinde herhangi bir klinik bulgu saptanmadığı bildirildi ve hayvanın aniden öldüğü ifade edildi.

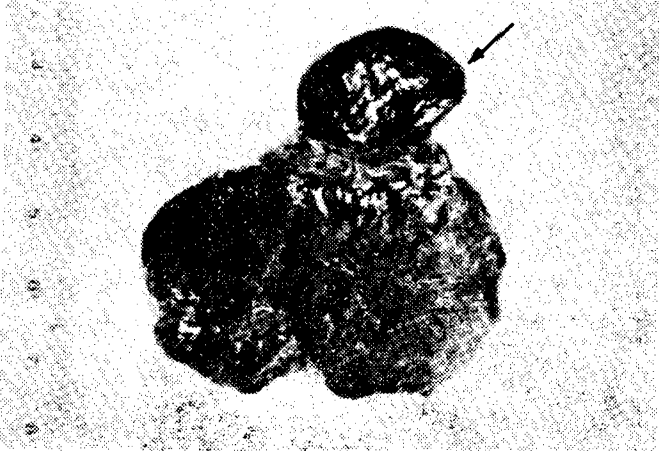
Tümöral kitleden ve iç organlardan alınan doku örnekleri % 10 tamponlu formolde tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklar 5-6 mikron kalınlığında kesilerek hematoxylin-eosin ile boyandı. Ayrıca, taze tümöral kitleden kesilen doku parçaları catecholamine'lerin oksidasyonu sonucu oluşacak pigmentasyonun tespiti için Zenker solüsyonunda 20 dk bırakıldı. Elektron mikroskopi için, formoldeki parçalardan 1 mm kalınlığında alınan örnekler eponda bloklanarak hazırlanan ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyandı.

Bulgular

Post-mortem incelemede, karın boşluğunda yaklaşık 1-1.5 lt miktarında kanlı bir sıvı diğkati çekti. Sağ böbreğin craniomedial'inde 3 x 5.5 cm boyutunda tümöral bir kitleye rastlandı (Şekil 1). Yer yer zayıf kapsüllenme gösteren bu kitlenin kesit yüzü gri-kırmızı renkte ve lobüllü olup, nekrotik ve kanamalıydı (Şekil 2). Ayrıca, yaklaşık 4 cm uzunluğundaki tümöral bir kitlenin vena cava caudalis'e invaze olarak bir trombüs oluşturduğu gözlendi (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Pheochromocytoma'nın makroskopik görünüşü. Intracaval trombotik tümör kitlesi de görülmekte (ok). (Macroscopical appearance of the pheochromocytoma with intracaval thrombotic tumor mass -arrow-)



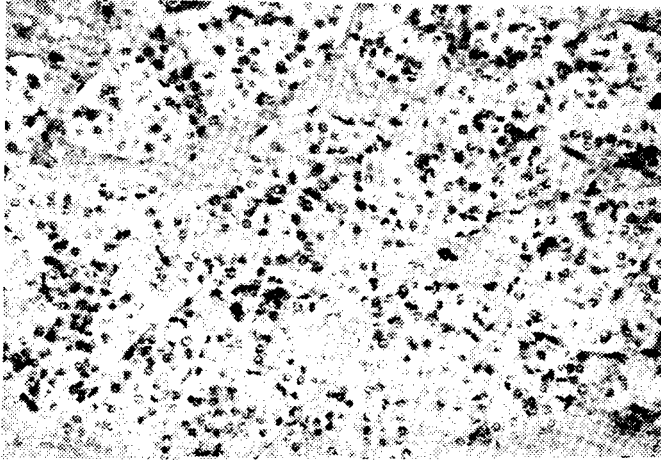
Şekil 2. Pheochromocytoma'nın kesit yüzü. Üstteki küçük kitle (ok) vena cava caudalis içindeki tümöral trombüs kesiti. (The cut surface of the pheochromocytoma. Arrow indicates the tumor thrombus within the vena cava caudalis)

Tümör kitlesinden hazırlanan kesitlere Zenker solüsyonunun uygulanması sonucu, dokunun koyu kahverengi bir renk alması chromaffin-pozitif reaksiyon olarak değerlendirildi.

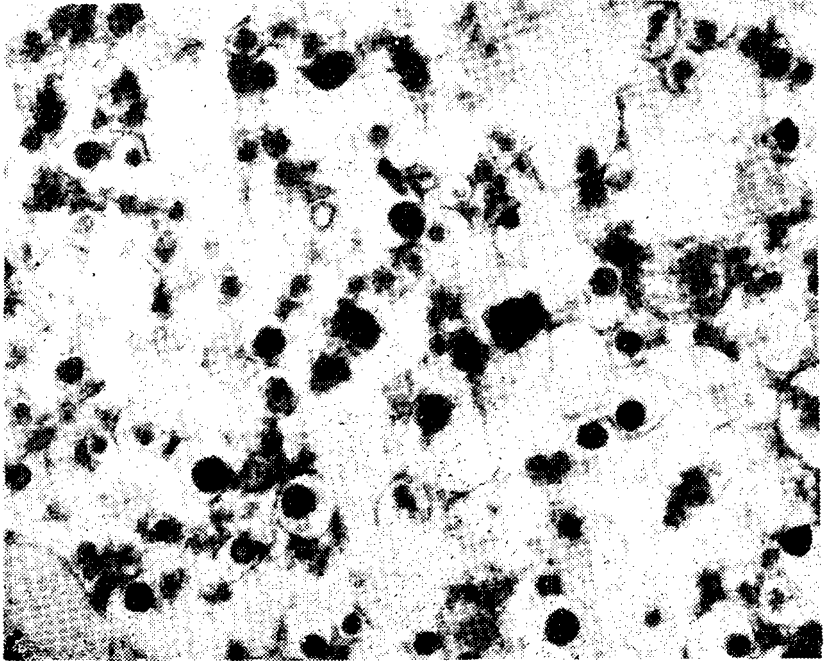
Tümör hücreleri, kapıllarları da içeren ince bağ doku septumlarıyla küçük lobuluslara ayrılmıştı (Şekil 3). Tüm kitle birbirine benzeyen polihedral hücrelerden oluşmuştu. Hiperkromatik çekirdekli büyük pleomorfik hücrelere de az sayıda rastlandı. Tümör hücrelerinin çekirdekleri yuvarlak veya ovoid şekilli olup, kromatin ince granüller halindeydi, nukleoluslar ise pek belirgin değildi. Hücre sitoplazmaları hafif granüler ve solgun eozinofilik karakter gösteriyordu. Bununla birlikte, bazı alanlarda sitoplazma oldukça soluk boyanma özelliğinde ve vakuollü görünüşteydi. Mitotik figürlere pek rastlanmadı. Birkaç damar içerisinde gevşek yapıda tümör hücre embolusları görüldü. Tümöral kitlenin periferindeki bazı alanlarda kompresyona uğrayarak incelmış korteks yer almaktaydı. Neoplastik doku içinde çok sayıda konjesyonlu kapıllar damarlara, geniş kanamalara ve nekroz alanlarına rastlandı. Neoplastik hücre paketleri çevresindeki bazı damarlar içleri eritrositlerle dolu geniş kavernöz boşluklar şeklindeydi. Kitlenin içinde yer yer kalın trabeküller bulunmaktaydı. Bu kısımlarda geniş bir bağ doku ile birlikte, ince duvarlı vasküler boşluklar, kanama alanları ve çok sayıda hemosiderin-yüklü makrofajlar yer almaktaydı. Vena cava caudalis içindeki tümöral kitle ekstrasvasküler neoplastik doku ile benzer özelliklere sahipti. Kalpte görülen myocardial kanamalar ve akciğer ile karaciğerdeki şiddetli pasif hiperemi dışında diğer organlarda önemli bir değişiklik görülmedi. Elektron mikroskopik incelemede, tümör hücrelerinin geniş submembranöz boşluklarla çevrelenmiş eksantrik yerleşme gösteren elektron-dense core'lara sahip sekretorik granüller (norepinephrine sekresyonu) kapsadığı görüldü (Şekil 4). Hücrelerin histolojik ve ultrastrüktürel özellikleri gözönüne alınarak tümöre pheochromocytoma tanısı kondu.

Tartışma

Pheochromocytoma köpeklerde ender görülen bir tümör olup, özellikle yaşlı hayvanlarda şekillenir. Çoğunlukla unilateral lokalizasyon gösteren bu tümör, zaman zaman büyük boyutlara ulaşır (1, 3, 4, 7). Bu olgudaki köpeğin sekiz yaşlı oluşu, tümörün sağ adrenal medullada lokalizasyonu ve makroskobik görünümü literatür bilgileriyle benzerlik içindedir.



Şekil 3. Vasküler stroma ile çevrelenmiş çok sayıda küçük tümör hücre lobulusları. H.Fx225
(Numerous small tumor cell lobules surrounded by vascular stroma)



Şekil 4. Norepinephrine sekresyonu yapan bir tümör hücresinin ultrastrüktürü. Sekretorik granüller eksantrik yerleşmiş elektron-dense core'lara ve geniş submembranöz boşluklara sahip. x 30.400

(Ultrastructure of a tumor cell secreting norepinephrine. Secretoric granules have an eccentrically situated electron-dense core surrounded by a wide submembranous space)

Mikroskopik olarak, tümörün ince vasküler stromayla sınırlanmış küçük lobüler yapısı (1, 3, 4, 5, 7), tümör hücrelerinin normal pheochromocyte'lere benzerliği, mitotik figürlerin pek görülmeşi (5, 9), geniş trabeküllerin şekillenmesi (9), konjesyonlu damarların bolluğu (1, 3, 4, 5, 7, 8), geniş kanamaların ve yer yer nekrozların varlığı (1, 3, 9) pheochromocytoma'nın bilinen özellikleri olarak gözlenmiştir.

Pheochromocytoma'lı hayvanlarda tümör fonksiyonel değilse, klinik bulgular nonspesifiktir (2, 3, 5). Köpeklerde aşırı catecholamine sekresyonuna bağlı olarak gelişen sekonder hipertansiyon çoğunlukla paroxysmal özellikte olup tachycardia, kalp hipertrofisi, konjestif kalp yetersizliği, dyspnea ve halsizlik gibi klinik bulgularla birlikte dir (1, 3, 4, 7). Pheochromocytoma'lı köpeklerde saptanan başlıca catecholamine norepinephrine'dir (3, 7). Bu olgudaki tümörün ultrastrüktüründe, hücrelerin norepinephrine kapsadığı saptanmıştır. Her ne kadar klinik olarak belirgin bir semptom gözlenmemiş ve tümör nonfonksiyonel olarak görünmüşse de, myokardiumdaki geniş kanamaların ve akciğer ile karaciğerdeki şiddetli konjesyonların varlığının zaman zaman fazla catecholamine sekresyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Tümörün vena cava caudalis'e regional invazyonu (1, 4, 9) ve uzak metastazları (1, 4, 11) bildirilmiştir. Sunulan bu olgudaki tümörün vena cava caudalis'e invazyonu, ayrıca, vena duvarında oluşturduğu yıkımlanma sonucu iç kanamaya ve ölüme de yol açmıştır. Neoplastik kitle içerisinde birkaç intravasküler tümör hücre embolusları görülmüşse de diğer organlarda metastazlara rastlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Bouayad, H., Feeney, D.A., Caywood, D.D. and Hayden, D.W. (1987). *Pheochromocytoma in dogs: 13 cases (1980-1985)*. JAVMA, 191: 1610-1615.
2. Gelberg, M., Cockerell, G.L. and Minor, R.R. (1979). *A light and electron microscopic study of a normal adrenal medulla and a pheochromocytoma from a horse*. Vet. Pathol., 16: 395-404.
3. Head, K.W. and West, G.B. (1958). *Pathological and pharmacological examination of a canine tumour of the adrenal medulla*. J. Comp. Path., 68: 167-173.
4. Howard, E.B. and Nielsen, S.W. (1965). *Pheochromocytomas associated with hypertensive lesions in dogs*. JAVMA, 147: 245-252.
5. Lairmore, M.D., Knight, A.P. and Demartini, J.C. (1987). *Three primary neoplasms in a goat: hepatocellular carcinoma, pheochromocytoma and leiomyoma*. J. Comp. Path., 97: 267-271.

6. Monlux, A.W., Anderson, W.A. and Davis, C.L. (1956). *Survey of tumors occurring in cattle, sheep and swine*. Amer. J. Vet. Res., 17: 646-677.
7. Müller, B., Werle, E. und Sell, J. (1955). *Innersekretorisch wirksame Nebennierenmarksgeschwulst (Pheochromocytom) bei einem Hund*. Zbl. Vet. Med., 2: 289-300.
8. West, J.L. (1975). *Bovine pheochromocytoma: case report and review of literature*. Amer. J. Vet. Res., 36: 1371-1373.
9. Wilkie, B.N. and Krook, L. (1970). *Ultimobranchial tumor of the thyroid and pheochromocytoma in the bull*. Pathol. Vet., 7: 126-134.
10. Wright, B.J. and Conner, G.H. (1968). *Adrenal neoplasms in slaughtered cattle*. Cancer Res., 28: 251-256.
11. Yovich, J.V., Horney, F.D. and Hardee, G.E. (1984). *Pheochromocytoma in the horse and measurement of norepinephrine levels in horses*. Can. Vet. J., 25: 21-25.