

# İzole Abducens Paralizisi ve Akut Koroner Sendrom ile Prezente Olan Paraganglioma Olgusu

A Case of Paraganglioma Presenting with Isolated Abducens Paralysis and Acute Coronary Syndrome

Ahmet Çayakar 

Dahiliye Kliniği, Medical Park Hastanesi, Uşak/Türkiye

## ÖZET

Paragangliomalar, otonom sinir sisteminin adrenal bez dışında kalan ganglion zincir kromaffin hücrelerinden köken alırlar. Katekolamin salgılayan tümörlerin %10-15'lik grubunu oluşturup en sık dördüncü ve beşinci dekatta gözlenirler. Kliniğinde hipertansiyon, çarpıntı ve terleme ataklarının eşlik ettiği baş ağrısına vurgu yapılır. Ancak, hastaların %5-15'i normotansif olup ortostatik hipotansiyon atakları dahi yaşayabilmektedir. Kardiyovasküler komplikasyonlar arasında aritmi, kardiyomyopati ve akut koroner sendrom bulunur. Özellikle hipovolemi varlığında vasküler tonus kaybı eklenmesiyle şok tablosu da gözlenebilir. Nörolojik bulgular olarak ise mental durum değişiklikleri, hipertansif ensefalopati ve inme sıralanmaktadır. Bu makalede, seyrinde akut koroner sendrom ve izole abducens paralizisi tanıları konulan paraganglioma olgusu sunulmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: izole abducens paralizisi, akut koroner sendrom, paraganglioma

## ABSTRACT

Paragangliomas originate from ganglion chain chromaffin cells that are the part of non-adrenal autonomic nervous system. They constitute 10-15% group of catecholamine secreting tumors and are most frequently observed in the fourth and fifth decades. In its clinic; palpitation, sweating attacks and headache that accompanied by hypertension are emphasized. However; 5-15% of patients are normotensive and even orthostatic hypotension attacks can be experienced too. Cardiovascular complications include arrhythmia, cardiomyopathy and acute coronary syndrome. The shock status can be observed with the addition of loss of vascular tonus in the presence of hypovolemia. Neurological findings include mental state changes, hypertensive encephalopathy and stroke. In this article; we tried to present the case of paraganglioma, which was diagnosed as an acute coronary syndrome and isolated abducens paralysis in the course of the disease symptoms..

Keywords: isolated abducens paralysis, acute coronary syndrome, paraganglioma

## GİRİŞ

Paragangliomalar, otonom sinir sisteminin adrenal bez dışında kalan ganglion zincir kromaffin hücrelerinden köken alırlar. Katekolamin salgılayan tümörlerin %10-15'lik grubunu oluşturup en sık dördüncü ve beşinci dekatta gözlenirler. Yetişkinlerdeki insidansı cinsiyet farkı gözetmeksizin kabaca milyonda 2-8 civarındadır (1). Vakaların %25'i ailesel olup tümörün genç yaşta ortaya çıkması, bilateral ya da multifokal olması bu yöndeki olasılığı arttırmaktadır (2). Kliniğinde klasik bilgi olarak hipertansiyon eşliğinde gelişen baş ağrısı, çarpıntı ve terleme epizotları üzerinde durulur. Ancak; hastalar %5-15 oranında normotansif seyredip ortostatik hipotansiyon atakları dahi yaşayabilmektedir. Yorgunluk hissi, baş dönmesi, bulantı, karın ağrısı, anksiyete, panik reaksiyonu, tremor ve parestezi diğer klinik belirtileri oluşturmaktadır. Kardiyovasküler komplikasyonlar olarak kardiyomyopati, atriyal ya da ventriküler aritmiler ve akut koroner sendrom

sayılmaktadır. Özellikle hipovolemi varlığında vasküler tonus kaybı kliniğe eklendiğinde şok tablosu da gelişebilmektedir. Nörolojik bulgular olarak ise inme (enfarkt, emboli veya hemoraji gibi sebeplere bağlı), hipertansif ensefalopati ve mental durum değişiklikleri sıralanmaktadır (3). Bu makalede, hastalık seyrinde akut koroner sendrom ve izole abducens paralizisi tanıları konulan paraganglioma vakası sunulmaya çalışılmıştır.

## OLGU

Otuz bir yaşındaki bayan baş dönmesi, terleme, çarpıntı, karın ağrısı, fenalık ve ateşlenme hissi gibi şikayetlerle yakınları tarafından iç hastalıkları polikliniğine getirildi. Öyküsünde önceden bilinen bir hastalık tanısı ya da düzenli ilaç kullanımı tarif etmiyordu. Yaklaşık iki hafta önce karın ağrısı şikayetiyle kadın hastalıkları polikliniğine başvurmuş ve enfeksiyon olduğu belirterek antibiyotik tedavisi düzenlenmiş. Hasta iki gün sonra çarpıntı ve göğüs ağrısı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ahmet Çayakar, MD, Medical Park Uşak Hastanesi, Dahiliye Polikliniği Uşak/Türkiye

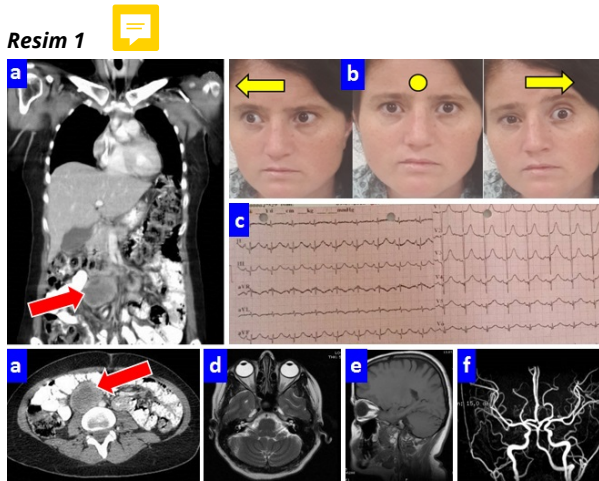
E-Posta/E-Mail: ahmetcayakar@hotmail.com || Tel: +90 505 648 7760

Received/Geliş Tarihi: 09.07.2019 || Accepted/Kabul Tarihi: 16.04.2020

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



şikayetleri yaşamaya başlamış ve kardiyoloji polikliniğine başvurmuş. Buradaki muayenesinde sistemik arteriyel tansiyon değerleri ve akciğer grafisi olağan olarak değerlendirilmiş. Elektrokardiyogramında sinüs taşikardisi (Resim 1-c) gözlenen hastanın laboratuvar analizlerinde troponin pozitifliği ve belirgin C-reaktif protein (CRP) yüksekliği saptanmış. Neticede; yüksek riskli anstabil anjina kabul edilerek koroner yoğun bakım ünitesine yatırılmış ve anti agregan, heparin ve diğer destek tedaviler düzenlenmiş. Yatışının üçüncü gününde klinik durumu stabil seyretmekte iken göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayetlerinde artış gelişmiş. Takipte normale dönen troponin I değerleri tekrar artma eğilimi göstermesi üzerine hasta akut koroner sendrom ön tanısı ile acil koroner anjiyografi amaçlı başka bir hastaneye sevk edilmiş. Yapılan işlemde normal koroner arterler saptanmış ve bir günlük takip sonrası taburcu edilmiş.



Hasta iç hastalıkları polikliniğinde değerlendirildiğinde genel durumu kötü idi. Muayenesinde nemli ve terli cilt, taşikardi, hipotansiyon ve sağ paraumbilikal bölgede kitle imajı veren sertlik saptandı. Bunun üzerine intraabdominal hemoraji, sepsis, malignite, vaskülit, ya da endokardit gibi ön tanılarla ileri tetkik ve tedavi amaçlı yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Kan ve idrar kültürü alınması sonrası intravenöz (IV) sıvı replasmanı, ampirik antibiyoterapi ve diğer destek tedaviler tatbik edilmeye başlandı. İzlemde tansiyon arteriyel değerleri normale dönmesine rağmen taşikardisinin devam ettiği ve sol gözünde daha belirgin olmak üzere görme problemi yaşadığı gözlemlendi (Resim 1-b). Laboratuvar analizlerinde CRP: 249 mg/L (Norm: 0-5), Troponin I: 0,11 ng/ml (Norm: 0-0,013), D-dimer: 1,2 (Norm < 0,5), Lökosit: 16,100 K/ul, Hemoglobin: 11,7 g/dl (Norm: 12,2-16,2),

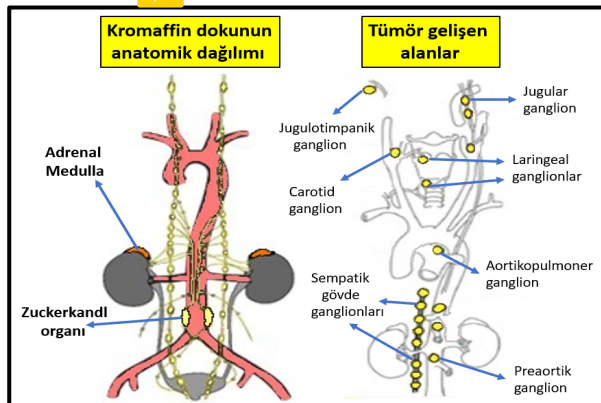
Hematokrit: 35,4 (Norm: %37,7-47,9), MCV: 73,8 fL (Norm: 80-97) ve Trombosit: 533,000 K/ul olarak saptandı. Karaciğer ve renal fonksiyonları, iyonları, tiroid hormon profili ve rose bengal bakısı olağan olup anti HIV bakısı negatif idi. 25-OH vitamin D değeri 12,3 ng/ml olup fosfor düşüklüğü ve hafif parathormon yüksekliği mevcut idi. Prokalsitonin bakısı 0,7 ng/ml olarak sonuçlandı. Kardiyoloji tarafından transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilen hastada sinüs taşikardisi olduğu, endokardit ile uyumlu bulgu saptanmadığı, sol ventrikül duvar yapısı ve hareketlerinin normal olduğu belirtildi. Yapılan batın ultrasonografisinde sağ üst kadranda paravertebral alanda içinde anekoik kistik nekrotik komponentleri bulunan 59x45 mm. boyutlarında yumuşak doku kitlesi rapor edildi. Bunun üzerine IV ve oral kontrastlı batın bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki planlandı. Bu tetkikte de bifurkasyon öncesinde paraaortokaval alanda vertikal 68 mm, aksiyel 56 mm, anteroposterior 8 mm boyutlarında olan ve kontrast madde enjeksiyonu sonrasında çeperi kontrastlanan heterojen iç yapıda geniş kistik-nekrotik alanları bulunan malign görünümlü solid kitlesel lezyon izlendiği belirtildi (Resim 1-a).

Kültürlerinde üreme saptanmayan hastada lenfoma, gastrointestinal stromal tümör, yumuşak doku tümörleri, desmoid tümör ve paraganglioma ayırıcı tanılar arasına alındı. Çekilen toraks ve kranial BT'lerinde ek bir kitlesel lezyon ya da lenfadenopati saptanmadı. Plazma metanefrin - normetanefrin ve 24 saatlik idrarda metanefrin - normetanefrin testleri istendi. Bu arada hasta görme problemi nedeniyle göz hastalıkları tarafından konsülte edildi. Sol gözde abducens paralizisi bulunduğu ve nöroloji tarafından değerlendirilmesinin uygun olacağı belirtildi. Ardından hasta nöroloji tarafından değerlendirildi. Diğer nörolojik muayenelerinin olağan olduğu söylendi ancak olası tümör, enfarkt, hemoraji ve demiyelinizan hastalık açısından kontrastlı beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesi (Resim 1-d ve Resim 1-e), kavernöz sinüs trombozu ve karotid arter anevrizmasını değerlendirmek amaçlı MR anjiyografi (Resim 1-f) ve venografi tetkiklerinin istenmesinin uygun olacağı belirtildi. İstenilen görüntüleme yöntemleri normal olarak saptandı ve yapılan elektromiyografide de polinöropati gibi bir patolojik durum saptanmadığı belirtildi. Abducens paralizisinin paraneoplastik nörolojik bir bulgu olabileceği üzerinde

duruldu ve bu amaçla dış merkeze anti-nöron nükleus antikor gönderilmesi istendi.

Plazma normetanefrin düzeyi 1658 ng/L (Norm: <122), metanefrin düzeyi ise 72 ng/L (Norm: <102) olarak saptandı. 24 saatlik idrarda metanefrin 465 µg/24 saat (Norm: 30-180), normetanefrin 6630 µg/24 saat (Norm: 111-419) ve vanil mandelik asit 19,9 mg/24 saat (Norm: <8) olarak raporlandı. Anti-nöron nükleus antikor negatif saptandı. Tüm mevcut bulgularla hasta akut koroner sendrom ve izole abducens paralizisi ile prezente olan paraganglioma olgusu olarak kabul edildi. Troponin I pozitifliği sürekli seyreden taşikardi hali ve yüksek miktardaki katekolamin salınımına bağlandı. Anjinal semptomların ise ara ara gelişen vazospazm sonucu ortaya çıktığı düşünülürdü (6). Eşlik eden sendromlar açısından kalsitonin bakışı ve boyun ultrasonografi değerlendirmesi yapıldı. Sonuçlar normal olarak saptandı. Sınırdaki parathormon yüksekliği osteomalaziye bağlandı. Alfa bloker tedavisi başlanan hasta sonrasında genetik analiz ve operasyon amaçlı üst basamak sağlık kuruluşuna yönlendirildi. Yapılan operasyon ile kitle tam olarak eksize edildi. İzlemede patolojik tanısı paraganglioma olarak doğrulandı ve histopatolojik görünümünde duvar invazyonunun bulunmadığı anlaşıldı. Hasta klinik durumunun yayınlanması ve resminin görüleceği konusunda bilgilendirilmiş olup kendisinden yazılı onay alınmıştır.

Resim 2

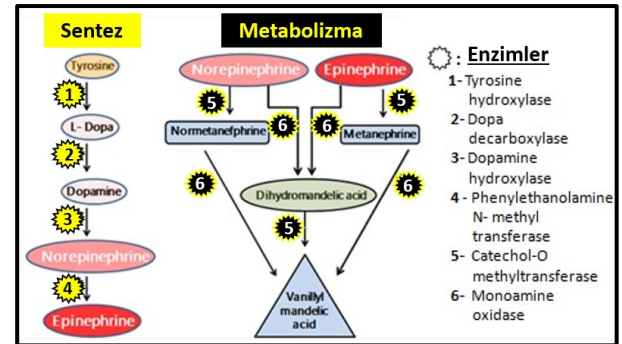


## SONUÇ

Merkezi sinir sisteminin embriyolojik gelişiminde nöral krestten ayrılan bazı primitif hücreler dorsal aortada sempatik zinciri ve ardından santral ven boyunca ilerleyerek adrenal korteksi geçmeleriyle adrenal medullayı oluşturur. Bu süreç hücrelerin olgunlaşma neticesinde feokromoblast

ve nöroblast şeklini almalarıyla devam eder. Sonrasında da kromaffin (katekolamin taşıyan granüllerinin kromik asitle oksitlenmesi sonrası oluşan kahverengi renk) feokromositlere dönüşen hücreler medullayı, sempatositler ise aortun her iki yanında özellikle inferior mezenter arter civarında kümelenerek paraganglionları meydana getirirler (Resim 2). Otonom sinir sistemindeki uyarımın periferdeki bayrak değişimi işte bu ganglionlarda gerçekleşir. Bunlar sempatik sistemde paravertebral ya da prevertebral, parasempatik sistemde ise terminal ganglion adını alarak hedef organa oldukça yakın bölgelerde konumlanır (Resim 2) (4). Sempatoadrenal sistemde katekolamin olarak adlandırılan hormonlar adrenal medullada norepinefrin ve epinefrin, postgangliyonik nöronlarda ise norepinefrin şeklinde salgılanmaktadır. Katekolaminlerin ham maddesi diyetle alınan ya da karaciğerde fenilalaninin dönüşümüyle ortaya çıkan tirozindir. Sentez aşamalarında enzimatik basamaklardan geçilerek dopamin sentezinin gerçekleştiği görülür. Depo veziküllere taşınan dopamin ise sonrasında yine çeşitli enzimlerin etkileriyle norepinefrin ve epinefrine dönüştürülmektedir (Resim 3) (5).

Resim 3



Paragangliomalar çoğunlukla Zuckerland organı, aort bifurkasyonu ve mesane duvarı gibi intraabdominal (%70) yerleşim sergilemekle birlikte nadiren mediasten, kalp, karotis ve glomus jugulare gibi beyinden testise kadar herhangi bir ganglion zincirinde de gelişebilir (Resim 2). Ekstraadrenal sempatik ganglionlar, teorik olarak feniletanolamin-N metil transferaz enzimi içermediği için norepinefrini epinefrine dönüştüremez ve bu nedenle epinefrin salgılayamazlar. Paraganglioma vakalarının yaklaşık %30-60'ı norepinefrin ve normetanefrini birlikte salgılayabilir. Parasempatik kökenli paragangliomalarda ise bu oran %5'i geçmemektedir. Bu tip tümörler daha çok baş ve boyun bölgesinde yerleşerek lokal kitle etkileri ile ön

plana çıkarlar. Dopamin sekresyonunun ise daha çok malign tümörlerle ilintili olduğu belirtilmektedir. Paragangliomalar, sıklıkla ovalimsi görünümde olup çevre dokudan ayrılmalarını sağlayan belirgin bir sınıra sahiptir ve sıklıkla hemorajik ya da kistik alanların bulunduğu heterojen görüntüyle karşımıza çıkarlar. İmmünohistokimyasal olarak diğer tümörlerden ayırımını sağlayan kromogranin A, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz, vimentin, S-100 ve sitokeratin varlığı gösterilebilir (6). Malign natürde olma oranı kabaca %25 civarındadır. Tümörün çapının 5 cm'den büyük olması, hiyalin kürecik yokluğu, kaba nodüler görünüm ve nekroz varlığı bu açıdan önemli özellikler olarak kabul edilir (7). Ancak, malign kabul etme kararında lezyonun histolojik görünümü ve biyokimyasal bulgulardan ziyade çevre dokulara olan invazyon veya uzak organ metastazları daha fazla öneme sahiptir. Metastazlar kemikte, lenf nodu, kas, karaciğer ve akciğerde saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu süksinat dehidrojenaz alt tip B (SDHB) mutasyon varlığının tümörün malign olma ve metastaz yapma olasılığını arttırdığı, kökenin parasempatik ganglion olmasının ise malign olma riskini azalttığı anlaşılmıştır (8).

Paraganglioma saptanan tüm hastalara mutasyon analizinin yapılması öğütlenir. Burada özellikle Von Hippel-Lindau (VHL mutasyonu) ve mitokondriyal komplekse ait olan süksinat dehidrojenaz (SDH) alt tipini kodlayan genler taranmalıdır. Süksinat dehidrojenaz enzim kompleksi normalde adenozin trifosfat (ATP) sentezindeki trikarboksilik döngüsü ve mitokondriyal elektron transportunda görevlidir. Mutasyonlarla birlikte aktivitesi kaybolarak psödohipoksik bir ortam oluşmaktadır. Çeşitli yolların indüklenmesiyle mitojenik ve anjiyogenik faktör ekspresyonlarının artarak disorganize hücre büyümesini sağladığı hipotezi üzerinde durulmaktadır (9).

Paraneoplastik nörolojik sendromlara bakıldığında kanserli hastalarda %0,01 oranında meydana geldiğini görülür. Primer tümörün metabolik ya da kitle etkileri dışında fetal yaşamda eksprese edilen antijenlerin tümör dokusunda tekrar sergilenmesi sonrası gelişen immün yanıtın sinir sistemiyle çapraz reaksiyon göstermesi sonucu ortaya çıktığı düşünülür. Genellikle kanser tanısından önce subakut başlangıçla aylar içinde ilerler ve kadınlarda daha sık gözlenir (10). Gözü etkileyen paraneoplastik sendromlar serebellar dejenerasyon ve ensefalomyelit, paraneoplastik

opsoklonus-miyoklonus sendromu ve Lambert-Eaton sendromu şeklindedir. Ancak, bu konuda literatüre bakıldığında özellikle retina ya da optik sinir etkilenimi üzerinde durulduğu gözlenmektedir. Bu tutulumlar da kanser ilişkili retinopati, melanom ilişkili retinopati, bilateral diffüz uveal melanositik proliferasyonu ve paraneoplastik optik nöropati şeklinde isimlendirilmektedir. Paraneoplastik nörolojik bulgu olarak kraniyal motor nöropati görülmesi nadir bir olaydır. Bu konuda özellikle akciğer ve timüs maligniteleri sabıkalıdır. Bizim vakamızdaki gibi olası paraneoplastik abducens paralizisi literatürde daha önce hiç sunulmamıştır. Paraganglioma ve kraniyal nöropati ilişkisinde, karotis komşuluğundaki vagus ya da hipoglossal sinire olan lokal bası ve foramen jugularedeki kitle etkisi sonucu ipsilateral glossofarengeal, vagus ve aksesuar sinir paralizileri ayrıca değerlendirilmesi gereken konulardır.

Paraganglioma ameliyatı sonrası hastalar en az 10 yıl süreyle yıllık 24 saatlik idrarda katekolamin metabolitleri ölçümü ile takibe alınmalıdır. İlki postoperatif 2-6. haftalar arasında yapılır ve sonuç normal çıkarsa tümörün tam olarak çıkarıldığı anlaşılır. Yüksek değerler ile karşılaşılması klinisyene rezidü tümörü, ikinci bir odağı ya da metastaz varlığını düşündürmelidir. Radyolojik takip pre-op biyokimyasal olarak aktif olmayan olgularda bir iki yılda bir olacak şekilde yapılmalıdır. Ancak pre-op fonksiyonel olan tümörlerde post-op takipte metanefrin ve normetanefrin düzeyleri yüksek saptanmadıkça radyolojik takibin gereksiz olduğu belirtilmektedir. Operasyon dışında diğer ileri tedavi yöntemleri olarak 131I- MIBG (Metaiyodobenzilguanidin) ile tümör ablasyonu ve her ne kadar kemo-radyorezistant olsalar da CVD (Cyclophosphamide, Vincristine, Dacarbazine) kemoterapisi gündeme gelebilmektedir (11). Lokal nüks ya da yeni bir tümör gelişim riskinin %5'ler civarı olduğu hesaplanmıştır. Rekürrens riskinin genç yaşta gelişenlerde, ailesel vakalarda, çift taraflılık söz konusu olduğunda ya da büyük çaptaki paragangliomalarda yükseldiği söylenebilir (12). Yapılan çalışmalarda metastazların yarısının tanıdan 6 ay sonraki zaman diliminde geliştiği ve kemik metastazlarının litik karakter sergileyip daha iyi prognoza sahip oldukları anlaşılmıştır. Malign natürdeki tümör varlığında 5 yıllık sağ kalım oranının yaklaşık %60'lar civarı seyrettiği belirtilmektedir.

Sonuç olarak, paraganglioma tanılı hastalarının her zaman hipertansif seyretmeyebileceği ve troponin I yüksekliğinin

koroner arter hastalığına bağlı miyokard enfarktüsü dışında birçok sebebinin bulunabileceği akıllarda tutulmalıdır.

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; For the case presented in this article, a signed "informed consent form" was obtained, which includes detailed information about the use of the information presented for academic purposes.

Yazar katkı durumu; Olgunun tanı ve takip süreci; AÇ, tedavi süreci; AÇ, Literatür taraması; AÇ, yazım aşaması; AÇ

Author contribution status; The concept of the study; AÇ, design; AÇ, literature review; AÇ, collecting and processing data; AÇ, statistics; AÇ, writing phase; AÇ

.Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\*

9. Fitzgerald SC, Gingell Littlejohn M, Parnaby CN, Connell JM, O'Dwyer PJ. Abdominal Paragangliomas: Analysis of Surgeon's Experience. WorldJournal ofEndocrine Surgery, May-August 2011; 3(2): pages 55-58

10. Kaltsas G, Dimitriadis GK, Androulakis II, Grossman A. Paraneoplastic Syndromes related to Neuroendocrine Tumours. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc, 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279135/>

11. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, Ercolino T, Giach V, Mannelli M. Updated and New Perspectives on Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Malignant Pheochromocytoma/ Paraganglioma Journal of Oncology Volume 2012; 10 pages. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/872713>

12. Corssmit EP, Romijn JA. Management of endocrine disease : Clinical management of paragangliomas. European Journal of Endocrinology 2014; 171, R231-R243. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063320>

#### KAYNAKLAR

1. Bolu E et al. Feokromasitoma ve Paraganglioma. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 12. Baskı Mayıs 2018; pages 47-63
2. Çetinkalp Ş. Endokrinoloji. Feokromasitoma 1. Baskı. Türkiye : Türkiye Klinikleri Inc 2017; pages 251-266
3. Kantorovich V, Koch CA, Pacak K. Pheochromocytoma and Paraganglioma Emergencies. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905361>
4. Petri BJ, Van Eijck CHJ, De Herder WW, Wagner A, De Krijger RR. Pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas, British Journal of Surgery 2009; 96: pages 1381-1392
5. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. Orphanet Journal of Rare Diseases 2006; 1:49
6. Pavai Z, Orosz Z, Horvath E, Seres-Sturm L, Jung J. Immunohistochemical features of paragangliomas. J.Cell.Mol.Med. 2001; Vol 5, No 2, pages 311-316
7. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, Busaidy N, Cote GJ et al. Clinical Risk Factors for Malignancy and Overall Survival in Patients with Pheochromocytomas and Sympathetic Paragangliomas: Primary Tumor Size and Primary Tumor Location as Prognostic Indicators. J Clin Endocrinol Metab, March 2011; 96(3): pages 717-725
8. Laird AM, Gauger PG, Doherty GM, Miller BS. Paraganglioma: not just an extra-adrenal pheochromocytoma Langenbecks Arch Surg 2012; 397: pages 247-253