

- ¹² Wynne JM. Physics, chemistry and manufacture of nitrous oxide. In: Eger II EI, editor. Nitrous oxide. New York: Elsevier, 1985.
- ¹³ Clutton-Brock J. Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1967;39:388-92.
- ¹⁴ Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
- ¹⁵ Tibballs J, Hochmann M, Carter B, Osborne A. An appraisal of techniques for administration of gaseous nitric oxide. *Anaesth Intensive Care* 1993;21:844-7.
- ¹⁶ Stenqvist O, Kjelltoft B, Lundin S. Evaluation of a new system for ventilatory administration of nitric oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:687-91.
- ¹⁷ Bouchet M, Renaudin MH, Raveau C, Mercier JC, Dehan M, Zupan V. Safety requirement for use of inhaled nitric oxide in neonates. *Lancet* 1993;341:968-9.
- ¹⁸ Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Knorr M, Falke KJ. Autoinhalation of nitric oxide after endogenous synthesis in nasopharynx. *Lancet* 1994;343:518-9.
- ¹⁹ Blaise G, To Q, Parent M, Lagarde B, Asenjo F, Sauve R. Does halothane interfere with the release, action, or stability of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide? *Anesthesiology* 1994; 80:417-26.

Aanvaard op 18 juli 1994

Capita selecta

Glomus caroticum-tumoren

B.H.P.ELSMAN, W.P.TH.M.MALI EN TH.J.M.V.VAN VROONHOVEN

Glomus caroticum-tumoren, ook wel genoemd paragangliomen of chemodectomen, zijn hypervasculaire tumoren die gelokaliseerd zijn in de carotis-bifurcatie. Deze zeer langzaam groeiende tumoren ontstaan uit het glomus caroticum, een klein orgaan gelegen in de adventitia van de carotis-bifurcatie dat bestaat uit paraganglioncellen. Dit glomus caroticum speelt als chemoreceptor een rol in het respiratoire systeem. Paraganglioncellen ontstaan embryologisch uit het neuro-ectoderm en komen behalve in de carotis-bifurcatie ook voor op andere plaatsen in het lichaam, zoals in de nabijheid van de V. jugularis interna, in het middenoor, bij de N. vagus en langs de aorta. De grootste collectie paraganglioncellen bevindt zich in het bijniemerg. Histologisch zijn deze cellen in het bijniemerg positief chromafien, hetgeen wijst op de mogelijkheid tot secretie van catecholaminen. Glomus caroticum-tumoren bestaan echter meestal uit negatief chromafiene cellen. In de literatuur zijn dan ook slechts enkele catecholaminen-producerende glomus caroticum-tumoren beschreven.

Chemodectomen kunnen ontstaan op alle plaatsen waar zich paraganglioncellen bevinden en komen vaak multifocaal voor; vooral bij de familiale vorm wordt tot ongeveer 50% multifocaliteit beschreven.¹ Er wordt dan ook geadviseerd patiënten met familiale paragangliomen met behulp van kernspinresonantie-tomografie (MRI) te screenen op multifocaliteit. De klinische betekenis van deze screening is echter nog onduidelijk.² Chemodectomen zijn in principe benigne afwijkingen die soms de neiging hebben maligne te worden. Er worden percentages van maligne ontaarding genoemd die varië-

ren van 2,6-50. Deze grote variatie ontstaat vooral, doordat er tot nu toe geen duidelijke histologische criteria bestaan voor celatypie, mitose-activiteit en infiltratieve groei die correleren met het biologische gedrag van de tumoren. Sommige onderzoekers menen dan ook dat alleen van maligniteit mag worden gesproken, wanneer er metastasering op afstand bestaat in organen waarin normaal geen paraganglionweefsel voorkomt. Ongeveer 5% van de glomus caroticum-tumoren blijkt te metastaseren.³

ETIOLOGIE

De etiologie van de glomus caroticum-tumoren is niet geheel duidelijk; epidemiologische studies suggereren twee vormen, namelijk een familiair voorkomende vorm die zich in meer dan 30% van de gevallen dubbelzijdig kan manifesteren en een duidelijk frequenter voorkomende, niet-familiaire vorm, die zich in slechts ongeveer 5% van de gevallen dubbelzijdig manifesteert.⁴ De familiale vorm erft autosomaal over, waarbij overerving via de moeder niet mogelijk is. Dit is te verklaren volgens de theorie van 'genomic imprinting', waarbij ervan uitgegaan wordt dat een vrouw het gen in geïnactiveerde vorm doorgeeft aan haar kinderen. Bij de kinderen van haar zoons komt het gen, indien aanwezig, weer tot expressie. Bij het geven van erfelijkheidsadvies kan men dus stellen, dat de kans op het krijgen van een familiale glomus caroticum-tumor 50% is bij kinderen van mannelijke patiënten met een erfelijk onbelaste partner, 0% bij kinderen van vrouwelijke patiënten met een erfelijk onbelaste partner en 25% bij kinderen van wie de grootmoeder aan vaders zijde is aangedaan.^{2,5}

Bij de niet-familiaire vorm zou een verband bestaan met langdurige hypoxie. Bij mensen die in hoge, ijle lucht wonen, zoals in het Andes-gebergte, zouden chemodectomen 10 maal zo vaak voorkomen als op zee-niveau.⁶

Academisch Ziekenhuis, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
Afd. Heelkunde: B.H.P.Elsman, assistent-geneeskundige; prof.dr. Th.J.M.V.van Vroonhoven, chirurg.
Afd. Radiodiagnostiek: prof.dr.W.P.Th.M.Mali, radiodiagnost.
Correspondentie-adres: prof.dr.Th.J.M.V.van Vroonhoven.

KLINISCH BEELD

Patiënten melden zich meestal met een pijnloze zwelling in de hals, net onder de kaakhoek. Kenmerkend bij lichamelijk onderzoek is dat de zwelling niet beweeglijk is in het verticale vlak en goed mobiel is in het horizontale vlak. Symptomen als heesheid, slikklachten en stridor, die ontstaan door lokale uitbreiding van de tumor, komen slechts zelden voor.

BEHANDELING

De enige behandeling met kans op blijvende genezing is chirurgische resectie van de tumor. Na volledige excisie worden geen recidieven beschreven.⁷ Pogingen om glomus caroticum-tumoren primair te behandelen met radiotherapie hebben onvoldoende resultaat opgeleverd.⁸ Radiotherapie lijkt dan ook alleen geïndiceerd bij patiënten die inoperabel zijn vanwege hun algemene toestand of door lokale problemen, zoals uitval van de contralaterale N. vagus door een eerdere operatie. Glomus caroticum-tumoren ontstaan in de adventitia van de A. carotis, zodat tijdens een operatie de tumor, met meenemen van de adventitia, als het ware uit de arteriewand moet worden gepeld. De belangrijkste bloedvoorziening van de tumor komt uit de carotis-bifurcatie en uit de A. carotis externa. Daarom wordt hier de dissectie begonnen; multipele perforerende arterietakjes die afkomstig zijn uit de vasa vasorum moeten daarbij worden onderbonden of gescleroseerd. Vooral bij de kleinere tumoren lukt dit vrijwel altijd zonder grote problemen en zonder noemenswaardig bloedverlies.

Bij de grotere tumoren blijkt het tijdens de dissectie soms noodzakelijk één of beide carotiden door te snijden, zodat de tumor gemakkelijker te mobiliseren is en het bloedverlies beperkt kan worden. Wanneer het noodzakelijk is de A. carotis interna door te snijden, moet uiteraard wel gestreefd worden naar herstel van de continuïteit. Er wordt dan ook geadviseerd om te opereren onder elektro-encefalografische controle om zondig de noodzaak voor een shunt te kunnen beoordelen; ook raadt men dan aan om, vanwege de kans op een arteriële reconstructie, primair de lies reeds af te dekken, zodat de V. saphena magna kan worden vrijgeprepareerd.

COMPLICATIES VAN BEHANDELING

Hoewel er bij deze procedure uiteraard een mogelijkheid bestaat van cerebrovasculaire problemen, is het risico hiervan de laatste jaren door de verbeterde chirurgische technieken en betere peri-operatieve begeleiding teruggebracht tot vrijwel nul. De belangrijkste morbiditeit na een operatie ontstaat thans nog door beschadiging van hersenzenuwen in het operatiegebied. In diverse groepen patiënten worden zeker bij de grotere tumoren tot 40% zenuwbeschadigingen beschreven met meer of minder ernstige functionele gevolgen.

Om een goed inzicht te krijgen in de ligging en het verloop van de diverse structuren in dit gebied, hebben Hallet et al. het operatiegebied als het ware in 3 zones ingedeeld.⁹ De 1e zone bevat de carotis-bifurcatie met de N. vagus, de 2e het gebied van de A. carotis externa, met de erboven liggende N. hypoglossus en de eronder liggende

N. laryngeus superior, en de 3e zone bevat de mandibulaire tak van de N. facialis, het proximale deel van de N. hypoglossus, de N. vagus en de N. glossopharyngeus (figuur 1). Met name de N. vagus en de N. hypoglossus lopen bij operatie kans op beschadiging.

Het zal duidelijk zijn dat het risico van beschadiging van deze structuren vooral aanwezig is bij de grotere tumoren, die de in het gebied aanwezige nerveuze structuren kunnen verdringen, maar vaker nog bestaat dit risico omdat één of meerdere van deze zenuwen door de tumor omgroeid kunnen zijn.

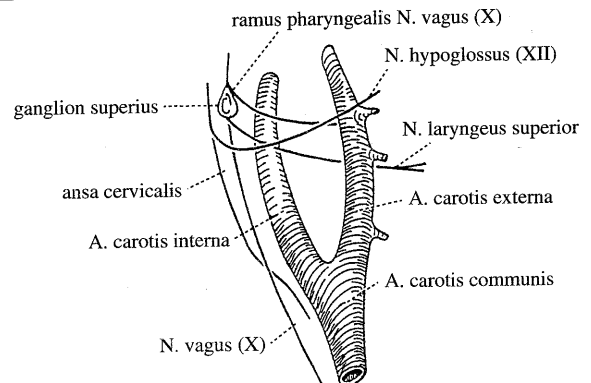
Gezien deze risico's is het belangrijk om preoperatief zo goed mogelijk geïnformeerd te zijn over de grootte en de uitbreiding van de tumor en ook om te proberen de tumoren in een zo vroeg mogelijk stadium te opereren.

DIAGNOSTIEK

Belangrijk voor een vroege detectie van een glomus caroticum-tumor is bij elke submandibulaire zwelling de mogelijkheid van deze afwijking te overwegen.

Angiografie. Bij klinisch vermoeden van een glomus caroticum-tumor wordt dan vaak een bilaterale carotis-angiografie verricht. De hierbij gevonden tulpvormige verwijding van de carotis-bifurcatie is pathognomonisch voor een glomus caroticum-tumor, zodat zonder weefselhistologie op basis van dit beeld al zekerheid kan worden verkregen over de aard van de afwijking. Een biopsie is dan ook niet nodig en moet vanwege het risico van complicaties zelfs worden ontraden.⁷ Een bijkomend voordeel van een zogenaamd viervaten-angiogram is dat ook de contralaterale carotis-bifurcatie en de schedelbasis beoordeeld kunnen worden op de afwijking. Angiografie is echter een invasief onderzoek met kans op complicaties. Overigens zal bij een zwelling in de hals primair niet altijd aan een glomus caroticum-tumor gedacht worden; bij analyse van een dergelijke zwelling zal dan ook vaak in eerste instantie een echografie verricht worden.

Echografie. Met behulp van echografie, zeker wanneer deze gecombineerd wordt met (kleuren-)Doppler-onderzoek, kan meestal betrouwbaar de diagnose gesteld worden. Echografie wordt daarom thans aanbevo-



FIGUUR 1. Schematisch overzicht van de carotis-bifurcatie en de N. vagus, de A. carotis externa met de oppervlakkig gelegen N. hypoglossus, de dieper liggende N. laryngeus superior en het gebied van de A. carotis interna.

len als screeningsonderzoek bij patiënten bij wie een glomus caroticum-tumor wordt vermoed.^{10 11}

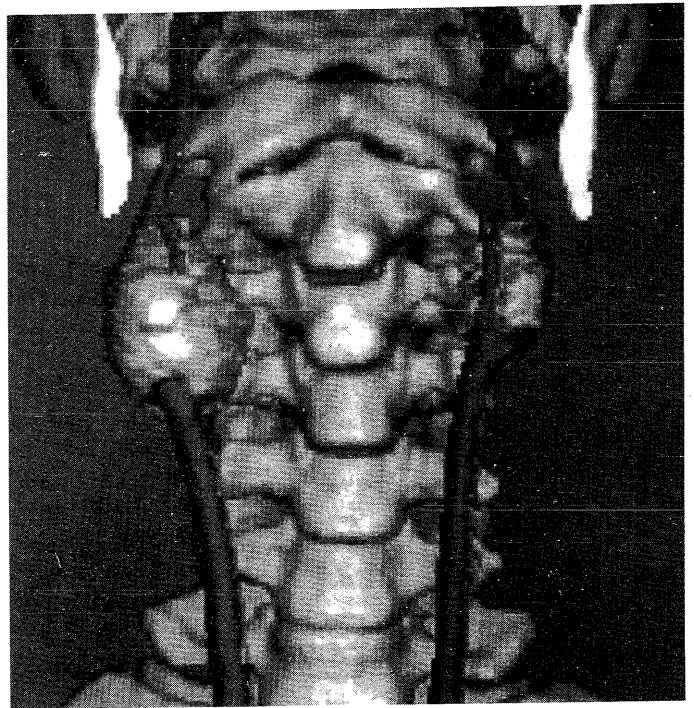
Wanneer echter tot resectie besloten wordt, geeft echografie onvoldoende informatie over de anatomische verhoudingen in het te opereren gebied. Computertomografie (CT) wordt al jaren gebruikt bij de evaluatie van afwijkingen in het hoofd-halsgebied.¹² Op een CT-scan doet een glomustumor zich, na contrasttoediening, voor als een hypervasculaire tumor en is daarom moeilijk te differentiëren van andere in dit gebied voorkomende afwijkingen, zoals een aneurysma of een tumor van andere origine.

Dynamische computertomografie. In 1982 werd voor het eerst het gebruik van de zogenaamde dynamische CT beschreven in de diagnostiek van glomus caroticum-tumoren.¹³ Hierbij werd gebruik gemaakt van een zogenaamde 'rapid sequence'-CT-scanner, waarbij in een korte tijd na toediening van een intraveneuze contrastbolus verschillende scans van hetzelfde gebied werden gemaakt. Door het in fasen aankleuren van de V. jugularis, de carotiden en de tumor kon een betere indruk van de aard van de tumor worden verkregen dan met standaard-CT. Met deze techniek was het mogelijk zonder angiografie betrouwbaar de diagnose te stellen; gecombineerd met standaard-CT van het gehele gebied kon ook een goed inzicht in de anatomische verhoudingen worden verkregen. Een ander belangrijk voordeel van CT ten opzichte van angiografie was de veel kleinere kans op complicaties. Dynamische CT na een bolusinjectie van contraststof heeft echter nooit een grote populariteit gekregen.

CT-angiografie. Met de recente ontwikkeling van de CT-angiografie (ook wel: spiraal-CT), waarmee in enkele seconden het gehele traject gescand kan worden, is het mogelijk om met één onderzoek de diagnose te stellen en een goede indruk te krijgen van de anatomische verhoudingen in de hals. Bovendien is het mogelijk daarmee driedimensionale reconstructies te vervaardigen die een zeer goed beeld geven van de carotis-bifurcatie (figuur 2).¹⁴

Wij hebben recentelijk ervaring opgedaan met CT-angiografie bij de diagnostiek van glomus caroticum-tumoren. Hiermee was inderdaad betrouwbaar de diagnose te stellen en kon er preoperatief een goede indruk worden verkregen van de uitbreiding van de tumor en van de zogenaamde Shamblin-classificatie (figuur 3). Deze in 1971 beschreven indeling wordt gebruikt om de ligging van de tumor ten opzichte van de carotiden te classificeren en geeft daarmee indirect een indruk van de bij operatie te verwachten problemen. Tot het Shamblin-type 1 behoren gelokaliseerde tumoren, tot type 2 behoren tumoren die de vaten gedeeltelijk omgroeien en tot type 3 behoren tumoren die volledig om de vaten zijn heengegroeid.¹⁵ Bovendien lijkt het mogelijk om zonder angiografie de grootte van de bifurcatiehoek te berekenen, een door Pantanowitz et al. beschreven graadmeter om de tijdens operatie te verwachten problemen te classificeren.¹⁶

Kernspinresonantie-tomografie. Behalve met CT kan ook met MRI gedetailleerde informatie over afwijkingen in het hoofd-halsgebied worden verkregen.¹⁷ In 1987



FIGUUR 2. Driedimensionale reconstructie van computertomografie-angiografie bij een patiënt met een dubbelzijdige glomus caroticum-tumor, rechts Shamblin-type 3 (tumor die volledig om de vaten is heengegroeid) en links Shamblin-type 1 (gelokaliseerde tumor).

werd voor het eerst het gebruik van MRI bij de diagnostiek van paragangliomen beschreven. Hierbij bleek dat met MRI zelfs zonder intraveneuze toediening van contrastvloeistof betrouwbaar de diagnose 'glomus caroti-



FIGUUR 3. Computertomografie-angiografiebeelden en daar-
onder tekeningen van glomus caroticum-tumoren, met links
een Shamblin-type 1-tumor (gelokaliseerde tumor), in het
midden een Shamblin-type 2-tumor (vaten zijn gedeeltelijk
omgroeid) en rechts een Shamblin-type 3-tumor (de tumor is
volledig om de vaten heengegroeid); ace = A. carotis externa;
aci = A. carotis interna; wk = cervicaal wervellichaam.

cum-tumor' gesteld kon worden.¹⁸ Ook bij MRI is het thans mogelijk met behulp van driedimensionale reconstructies magnetische-resonantie (MR)-angiografie te verrichten, die aanvullende informatie kan geven bij de diagnostiek van paragangliomen.¹⁹

Hoewel in de internationale literatuur preoperatieve angiografie thans nog als 'gouden standaard' wordt aangehouden, lijken er met de ontwikkeling van de CT-angiografie en de MR-angiografie technieken beschikbaar te zijn gekomen die bij de diagnostiek van glomus caroticum-tumoren de conventionele contrast-angiografie zullen gaan vervangen. De exacte plaats van deze CT- en MRI-technieken is nog niet geheel duidelijk, wel is duidelijk dat patiënten alleen op het CT- of MRI-beeld, en dus zonder angiografie, geopereerd kunnen worden.

Angiografie is naar ons idee alleen nog geïndiceerd, wanneer besloten wordt tot het verrichten van een preoperatieve embolisatie ter vermindering van het peroperatieve bloedverlies. De waarde van een dergelijke preoperatieve embolisatie staat echter ter discussie en embolisatie wordt slechts door enkele centra regelmatig toegepast.²⁰⁻²¹ Anderen beweren weer dat het beter is af te zien van preoperatieve embolisatie, omdat de weefselreactie tegen de embolisatiepartikels het chirurgische vlak tussen de tumor en de carotiden kan beschadigen.²²

De kans dat glomus caroticum-tumoren catecholaminen produceren, wordt geschat op ongeveer 1%. Omdat glomus caroticum-tumoren echter samen kunnen voorkomen met andere wel catecholaminen-producerende chemodectomen, zoals een feochromocytoom, is het bij alle patiënten van belang om preoperatief catecholaminespiegels in de urine te bepalen.²³ Indien de spiegels verhoogd zijn, kan een scan met meta-jodo-benzyl-guanidine verricht worden om de catecholaminen-producerende tumor te detecteren.²⁴

Recentelijk zijn ook andere nucleaire technieken, zoals de zogenaamde somatostatine-scintigrafie beschreven. Hiermee kunnen tumoren met somatostatine-receptoren, waartoe ook de paragangliomen behoren, worden aangetoond.²⁵⁻²⁶ Directe waarde voor de planning van een operatie hebben deze onderzoeken echter niet.

CONCLUSIE

Glomus caroticum-tumoren zijn in principe benigne afwijkingen, die soms familiair kunnen voorkomen. Soms manifesteren ze zich dubbelzijdig. De enige behandeling met kans op genezing is operatie. Resecties van vroegtijdig ontdekte en daarmee kleine tumoren lukt over het algemeen zonder grote problemen en zonder noemenswaardige morbiditeit. Bij de resectie van grotere tumoren zijn echter regelmatig vasculaire reconstructies noodzakelijk. Bovendien bestaat er bij resectie van grotere tumoren een aanzienlijke kans op perifeer zenuwletsel. Het is dan ook zaak de tumoren in een zo vroeg mogelijk stadium te ontdekken en te behandelen. Indien zich echter toch een patiënt aandient met een grotere tumor, is het wenselijk om preoperatief optimaal over de lokale situatie te zijn ingelicht. Hierbij is naar ons idee een grote rol weggelegd voor CT en MRI en zal de rol van angiografie steeds verder worden teruggedrongen.

LITERATUUR

- 1 Baars FM van. Glomustumoren en heredititeit. Nijmegen, 1980. Proefschrift.
- 2 Gils APG van, Mey AGL van der, Hoogma RPLM, et al. MRI screening of kindred at risk of developing paragangliomas: support for genomic imprinting in hereditary glomus tumours. *Br J Cancer* 1992; 65: 903-7.
- 3 Meyer FB, Sundt TM, Pearson BW. Carotid body tumors: a subject review and suggested surgical approach. *J Neurosurg* 1986; 64: 377-85.
- 4 Sugarbaker EV, Chretien PB, Jacobs JB. Bilateral familial carotid body tumors. *Ann Surg* 1971; 174: 242-7.
- 5 Mey AGL van der, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Kamp JJP van de. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989; ii: 1291-4.
- 6 Pacheco-Ojeda L, Durango E, Rodriguez C, Vivar N. Carotid body tumors at high altitudes: Quito, Ecuador, 1987. *World J Surg* 1988; 12: 856-60.
- 7 Williams MD, Phillips MJ, Nelson WR, Rainer WG. Carotid body tumor. *Arch Surg* 1992; 127: 963-8.
- 8 Davidge-Pitts K, Pantanowitz D. Carotid body tumors. In: Nyhus LM, ed. *Surgery annual*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1984: 203-27.
- 9 Hallet JW, Nora JD, Hollier LH, Kenneth JC, Pairolero PC. Trends in neurovascular complications of surgical management for carotid body and cervical paragangliomas: a fifty-year experience with 153 tumors. *J Vasc Surg* 1988; 7: 284-9.
- 10 Derchi LE, Serafini G, Rabbia C, et al. Carotid body tumors: US evaluation. *Radiology* 1992; 182: 457-9.
- 11 Worsley MJ, Laborde AL, Bower T. An evaluation of color duplex scanning in the primary diagnosis and management of carotid body tumors. *Ann Vasc Surg* 1992; 6: 90-4.
- 12 Thawley SE, Gado M, Fuller TR. Computerized tomography in the evaluation of head and neck lesions. *Laryngoscope* 1978; 88: 451-9.
- 13 Shugar MA, Mafee MF. Diagnosis of carotid body tumors by dynamic computerized tomography. *Head Neck Surg* 1982; 4: 518-21.
- 14 Schwartz RB, Jones KM, Chernoff DM, et al. Common carotid artery bifurcation: evaluation with spiral CT. *Radiology* 1992; 185: 513-9.
- 15 Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison Jr EG. Carotid body tumor (chemodectoma). *Clinicopathologic analysis of ninety cases*. *Am J Surg* 1971; 122: 732-9.
- 16 Pantanowitz D, Davidge-Pitts K, Demetriades D. The significance of the carotid bifurcation angle in carotid body tumours. *S Afr Med J* 1991; 80: 318-21.
- 17 Som PM, Sacher M, Stollman AL, Biller HF, Lawson W. Common tumors of the parapharyngeal space: refined imaging diagnosis. *Radiology* 1988; 169: 81-5.
- 18 Olsen WL, Dillon WP, Kelly WM. MR imaging of paragangliomas. *AJR* 1987; 148: 201-4.
- 19 Arriaga MA, Lo WWM, Brackmann DE. Magnetic resonance angiography of synchronous bilateral carotid body paragangliomas and bilateral vagal paragangliomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 955-7.
- 20 LaMuraglia GM, Fabian RL, Brewster DC, et al. The current surgical management of carotid body paragangliomas. *J Vasc Surg* 1992; 15: 1038-45.
- 21 Vroonhoven ThJMV van, Peutz WH, Tjan TG. Presurgical devascularization of a laryngeal paraganglioma. *Arch Otolaryngol* 1982; 108: 600-2.
- 22 Carrau RL, Myers EN, Johnson JT. Management of tumors arising in the parapharyngeal space. *Laryngoscope* 1990; 100: 583-9.
- 23 Mey AGL van der. *Head and neck paraganglioma's*. Leiden, 1992. Proefschrift.
- 24 Gils APG van, Mey AGL van der, Hoogma RPLM, et al. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with chemodectomas of the head and neck region. *J Nucl Med* 1990; 31: 1147-55.
- 25 Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323: 1246-9.
- 26 Kwekkeboom DJ, Urk H van, Pauw BKH, et al. Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *J Nucl Med* 1993; 34: 873-8.

Aanvaard op 16 februari 1994