

INFORME DE CASO

Paraganglioma retroperitoneal inter aorto cava. Informe de caso

Pedro León Acosta^{1*} , Pedro Rosales Torres¹ , Rafael Pila Pérez¹ , Rafael Pila Peláez¹ 

¹Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Manuel Ascunce Domenech”, Camagüey, Camagüey, Cuba

*Pedro León Acosta. leonacostapedro@gmail.com

Recibido: 30/09/2021 - Aprobado: 08/12/2021

RESUMEN

Introducción: los paragangliomas son tumores extraadrenales muy raros que se originan del sistema nervioso autónomo. Se clasifican en tumores funcionantes o no funcionantes, de acuerdo a la producción de catecolaminas.

Información del paciente: mujer de 40 años, con antecedentes de hipertensión arterial severa, que llevaba tratamiento con tres hipotensores sin obtenerse control; comenzó a padecer dolores abdominales difusos que aumentaron, asociados a hiperpolimenorrea y a una tumoración periumbilical de aproximadamente 8 cm, dolorosa y móvil. Los estudios analíticos fueron normales. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética confirmaron el diagnóstico de una tumoración retroperitoneal de 8×5 cm adherida a la aorta que desplazaba la cava inferior. Fue sometida a intervención quirúrgica de gran complejidad. Se encontró un tumor y, por los resultados histológico e inmunohistoquímico, se confirmó la existencia de un paraganglioma extraadrenal no funcionante.

Conclusiones: el paraganglioma retroperitoneal es un tumor raro, como lo demuestran las estadísticas. El diagnóstico se realizó, fundamentalmente, por los estudios imagenológicos, histológicos e inmunohistoquímico. El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico, como fue realizado en esta paciente.

Palabras clave: paraganglioma retroperitoneal; inter aorto cava

ABSTRACT

Introduction: paragangliomas are very rare extra-adrenal tumors originating from the autonomic nervous system. They are classified in functioning or non-functioning tumors, according to the production of catecholamines.

Patient information: 40-year-old woman, with a history of severe arterial hypertension, who had been treated with three hypotensive drugs without obtaining control; she began to suffer diffuse abdominal pain that increased, associated with hyperpolymenorrhoea and a periumbilical tumor of approximately 8 cm, painful and mobile. Laboratory tests were normal. Computed tomography and magnetic resonance

imaging confirmed the diagnosis of an 8×5 cm retroperitoneal tumor attached to the aorta and displacing the inferior cava. It was necessary to carry out a highly complex surgical intervention. A tumor was found and the histological and immunohistochemical results confirmed the existence of a non-functioning extra-adrenal paraganglioma.

Conclusions: retroperitoneal paraganglioma is a rare tumor, as shown by statistics. The diagnosis was made, fundamentally, by imaging, histological and immunohistochemical studies. Treatment is fundamentally surgical, as was performed in this patient.

Key words: retroperitoneal paraganglioma; inter aorto cava

INTRODUCCIÓN

Los paragangliomas son tumores derivados de las células de la cresta neural que, durante el desarrollo embrionario, emigran a la médula suprarrenal y a diferentes niveles del sistema nervioso autónomo. Su localización extraadrenal más frecuente es el retroperitoneo y, dentro de este, el lugar más común es a nivel del área paraaórtica entre el origen de la arteria mesentérica inferior y la bifurcación de la aorta.⁽¹⁾ Estas células provienen de ganglios autónomos, por lo que están en relación topográfica con los ganglios simpáticos y con la aorta y sus ramas principales.⁽²⁾ Los paragangliomas, y por extensión los tumores derivados de ellos, se clasifican acorde a su localización topográfica en: a) branquimeros (yugular y timpánico), cuerpo carotideo, cabeza y cuello, subclavios, aórticos y pulmonares; b) extramedulares (mediastino superior); c) aortosimpáticos (retroperitoneales) y d) viscerales (pélvicos, vagales, mesentéricos). De acuerdo a la producción de catecolaminas pueden ser: funcionantes y no funcionantes.^(3,4) Se presenta una paciente con un paraganglioma retroperitoneal que afectó fundamentalmente la aorta y la cava y que estaba acompañado de hipertensión arterial de difícil control; es el primer caso informado en 50 años en este hospital. El tumor fue extirpado quirúrgicamente y la paciente se encuentra asintomática un año después de la intervención quirúrgica.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Mujer blanca de 40 años de edad que presentaba hipertensión arterial desde los 30 años de edad para la que lleva tratamiento con diuréticos tiazídicos, anticálcicos e inhibidores de la enzima convertidora; a pesar del tratamiento no se había logrado controlar las cifras tensionales en el último año. Desde hace más o menos ese tiempo presentaba dolores abdominales difusos que requirieron de antiespasmódicos. Presentaba, además, episodios frecuentes de cefalea, asociada a dolor en la zona lumbar derecha que se irradiaba a región periumbilical. Después de acudir, en reiteradas ocasiones, al Servicio de Urgencias, asistió a la Consulta de Medicina Interna del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario "Manuel Ascunce Domenech" de la Ciudad de Camagüey, de la provincia del mismo nombre. El Especialista decidió su ingreso en una Sala de Medicina.

Examen físico: normal, excepto que se constató una masa periumbilical dolorosa, móvil, de aproximadamente 8 cm. El examen cardiorrespiratorio era normal, con

una tensión arterial de 150/90 mmHg y una frecuencia cardíaca central de 96 latidos por minutos.

El estudio analítico no reveló ninguna alteración, incluidas la determinación de metanefrinas y de ácidos vanililmandélicos.

La radiografía de tórax mostró aumento del índice cardiotorácico a expensas del ventrículo izquierdo compatible con hipertrofia del ventrículo izquierdo. El electrocardiograma mostró hipertrofia ventricular izquierda con sobrecarga sistólica. El ultrasonido abdominal reveló una imagen ecogénica heterogénea y vascularizada de 8 cm. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) abdomino-pélvica confirmaron la existencia de una masa retroperitoneal de 8×5 cm adherida a la aorta abdominal y que desplazaba a la vena cava inferior (Figura 1); no se apreciaron adenopatías ni metástasis.

Ante la sospecha de paraganglioma se procedió al control total de la hipertensión y se sometió a intervención quirúrgica. Se le realizó resección de la tumoración, que era ovalada, semisólida y muy vascularizada, de 8×7 cm, situada sobre la aorta y adherida, de forma importante, a la cava inferior. Se tomó muestra, que fue enviada al Laboratorio de Anatomía Patológica. El diagnóstico anatomopatológico confirmó la sospecha de paraganglioma capsulado bien delimitado con bajo índice proliferativo (Figura 2 y Figura 3).

Las técnicas de inmunohistoquímica mostraron positividad de las células para la cromogranina (Figura 4), enolasa neural específica (ENS), sinaptofisina y virmentina; fue negativo para la proteína S-100.

Fue remitida al Hospital Provincial Docente Oncológico "Madame Curie" de la misma ciudad para completar el estudio y descartar enfermedad residual o metastásica.



Figura 1. TAC. Imagen que muestra una masa compatible con paraganglioma interaortocava

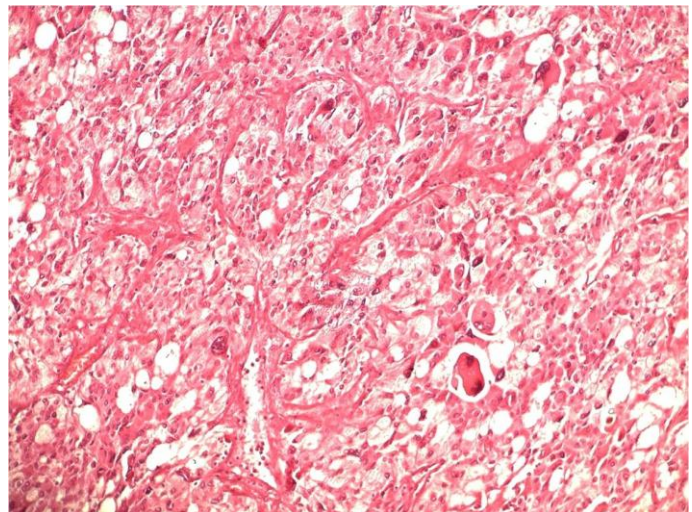


Figura 2. Muestra células con abundante citoplasma acidófilo y finamente granular, algunos con apariencia oncócica típica. (H/E-20x)

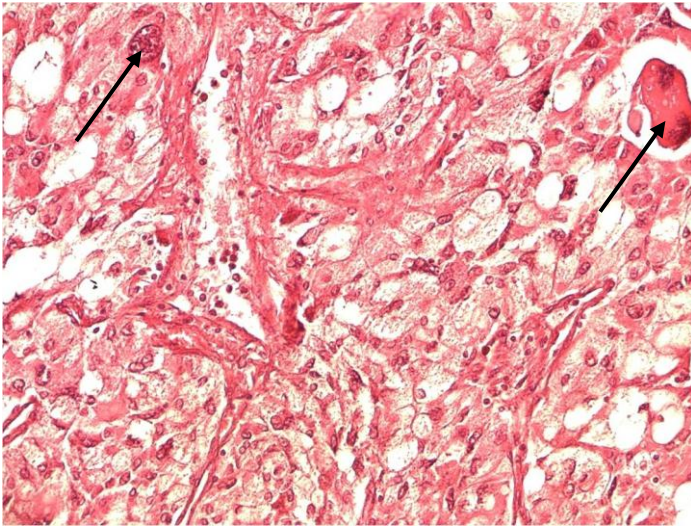


Figura 3. Histología de un campo a gran aumento. Se observan células de apariencia ganglionar. (H/E-40x)

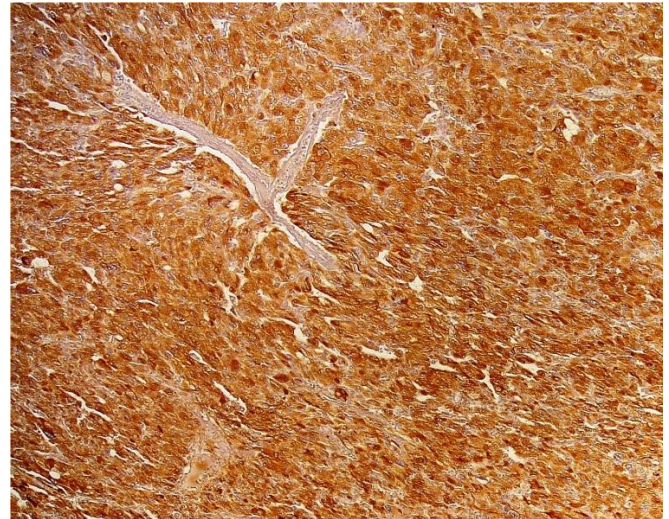


Figura 4. Se muestra la intensa positividad de las células tumorales para la reacción a la cromogranina. (IHQ-40x)

DISCUSIÓN

Los paragangliomas retroperitoneales (PR) inter aorto cava son pocos frecuentes, su incidencia exacta es difícil de determinar debido a que la mayoría de los informes en la literatura incluyen tanto feocromocitoma como paraganglioma de todo el retroperitoneo, incluido el órgano de Zuckerkand.^(1,2) La mayoría tienen estrecha relación con la aorta o con los vasos renales por la distribución anatómica de las células cromafines;^(3,4) esto fue evidenciado en esta paciente. Los PR de la zona paraaórtica superior e inferior son tumores pocos frecuentes y corresponde al 71% de los extraadrenales. Otras localizaciones menos frecuentes son a nivel intratorácico (12%), en la vejiga urinaria (9,8%) y a nivel cervical (1,2%).⁽⁴⁾ Los PR son tumores raros y tienen una incidencia global entre 0,2 y 0,5 casos por 100 000 habitantes. Los extraadrenales se presentan habitualmente entre la tercera y la quinta décadas de la vida y hay predominio del sexo masculino;⁽⁵⁾ en este caso era una mujer de 40 años. En el 80% de los casos se trata de neoplasias solitarias, generalmente esporádicas, aunque el 9,5% de los casos pueden presentar naturaleza familiar⁽⁴⁾ y ser bilaterales en el 31% de los casos, con un tamaño medio de 10 cm; esta paciente presentó un tumor de 8 cm. Estos tumores pueden asociarse con enfermedades multisistémicas⁽³⁾ que no fueron constatadas en esta paciente.

Clínicamente los signos y los síntomas de los paragangliomas funcionantes están producidos por el exceso de catecolaminas (de un 25 a un 60%), aunque también pueden sintetizar y secretar sustancias como el neuropéptido, el polipéptido pancreático, el polipéptido intestinal vasoactivo, la gastrina y la somatostatina;⁽⁶⁾ los no secretores, con niveles normales sanguíneos y urinarios de catecolaminas, permanecen latentes durante largo tiempo y provocan clínica por compresión de órganos vecinos,⁽⁶⁾ como fue comprobado. El tamaño y su localización pueden determinar la aparición de síntomas como dolor abdominal, comprobado en este

caso, y además producir ureterohidronefrosis, hematuria, ictericia obstructiva, etcétera,⁽⁶⁾ pero es más común la hipertensión arterial renovascular por compresión de la arteria renal;^(2,4,5) fue llamativo la hipertensión arterial de difícil control que presentó en los últimos meses de la enfermedad esta enferma.

Los hallazgos por imagen de los PR son iguales a los descritos para otros tumores con esta localización. Un dato de valor para diferenciarlo de otros tumores con esta localización es su estrecha relación con la aorta.^(1,5,6) El diagnóstico de los paragangliomas funcionantes es bioquímico al demostrar una elevación de las catecolaminas o los metabolitos circulantes en orina de 24 horas, dos o tres veces por encima de su límite normal.⁽⁵⁾ Para el diagnóstico topográfico se puede realizar la TAC o la RMN, con una sensibilidad de alrededor del 98% o el 100%.^(2,4,7,8) La sospecha radiológica de malignidad se basa en la rotura de la cápsula o en la existencia de invasión locorregional y en la presencia de adenopatías o metástasis, además los extraadrenales malignos tienden a presentar márgenes irregulares, con densidad heterogénea en la TAC.^(3,4) En los no funcionantes el diagnóstico es más difícil por presentar todos los tumores retroperitoneales similares hallazgos por imagen.⁽⁶⁾ El diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio histológico e inmunohistoquímico;^(1,2) macroscópicamente presentan a menudo cápsulas fibroadiposas usualmente completas, con un grosor que oscila entre 0,2 y 2 cm, que seccionadas muestran áreas sólidas, amarillas, grisáceas, áreas quísticas con sangre y otras áreas de necrosis^(1,2) y microscópicamente tienen un patrón característico trabecular, con cordones anastomosados de células tumorales definiendo nidos de células cuboides Zellballen, separados por densos septos fibrovascularizados, observados en las características del tumor de esta enferma. Los marcadores inmunohistoquímicos pueden ser utilizados como factores pronósticos para distinguir entre las células principales o tipo I y las células sustentaculares o tipo II. Las células tipo I contienen cromogranina, sinaptofisina, serotonina y neurofilamentos; mientras que las células del tipo II contienen proteína S-10, proteína ácida gliofibrilar y receptor de factor de crecimiento nervioso;⁽⁸⁾ los realizados a esta paciente arrojaron este resultado (no se pudieron practicar todos).

Se han propuesto como criterios de mal pronóstico las metástasis a distancia, la invasión vascular capsular, el índice mitótico elevado, el tamaño tumoral mayor de 10 cm y la recurrencia postquirúrgica;^(9,10,11) todos ellos no observados en este caso. Los paragangliomas retroperitoneales son malignos de un 30 a un 50% de los casos y metastizan entre el 20 y el 42% en sitios como ganglios linfáticos, huesos, pulmón e hígado.⁽¹⁰⁾ La supervivencia a los cinco años para pacientes con paraganglioma metastásico es aproximadamente del 50%.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica reservándose la quimioterapia y radioterapia para pacientes con enfermedad no resecable y metastásica;^{12,13,14} en nuestro caso se realizó la exeresis del tumor; no reportándose metástasis en estudios realizados, ni recurrencia después de 12 meses de la intervención quirúrgica.

Los paragangliomas son tumores muy raros, sobre todo la variante no secretora. En la literatura se han descrito menos de 100 casos hasta la realización de este

estudio. Este es el primer caso informado en el hospital en 50 años. Están clasificados en tumores funcionantes o no funcionantes de acuerdo a la producción o no de catecolaminas. Se presenta el caso de una paciente de 40 años que debutó con dolor abdominal e hipertensión arterial a la que se le diagnosticó, con apoyo de los exámenes radiológicos e inmunohistoquímicos, un paraganglioma retroperitoneal interaortocava.

Luego de 12 meses de exámenes realizados no se han demostrado ni recidiva ni metástasis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mondragón Sánchez A, Mondragón Sánchez R, Alvear Negrete M, Bernal Maldonado R, Mondragón Ballesteros R. Paraganglioma retroperitoneal inter-aorto-cavo. *Cir Genl* [Internet]. 2004 [citado 20/03/2020];26(4):325-329. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2004/cg044s.pdf>
2. Faria J, Valente V, Lima P, Silva JA, Polónia J. Paraganglioma: a case of secondary hypertension. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2010 [citado 20/3/2020];29(10):1583-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21265497/>
3. Castro-Vega LJ, Letouzé E, Burnichon N, Buffet A, Disderot PH, Khalifa E, et al. Multi-omics analysis defines core genomic alterations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Commun* [Internet]. 2015 [citado 20/3/2020];6:6044. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms7044>. <https://doi.org/10.1038/ncomms7044>
4. Madrigal Rubiales B, Vara Castrodeza A, Fresno Forcelledo M, Ablanado Ablanado P. Paragangliomas retroperitoneales extradrenales no secretantes. *Arch Esp Urol* [Internet]. 2002 [citado 20/3/2020];55(5):543-547. Disponible en: <https://aeurologia.com/file.php?d=articlesf&f=d5c19f3bb60b76f09d5ff79c27813344ee3c4c68-es.pdf>
5. Ayllón Terán MD, Torres Lorite M, Benítez Cantero JM, Sánchez Hidalgo JM, Díaz Iglesias C, Rufián Peña S. Causa rara de hipertensión arterial en la juventud: paraganglioma retroperitoneal con invasión vascular. *Nefrología (Madr.)* [Internet]. 2013 [citado 20/3/2020];33(3):435-437. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952013000400027. <https://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11744>
6. Remacha L, Comino-Méndez I, Richter S, Contreras L, Currás-Freixes M, Pita G, et al. Targeted exome sequencing of krebs cycle genes reveals candidate cancer-predisposing mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017 [citado 20/3/2020];23(20):6315-6324. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720665/>. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-2250>
7. Yang C, Zhuang Z, Fliedner SMJ, Shankavaram U, Sun MG, Bullova P, et al. Germline PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochromocytoma/paraganglioma-polycythemia. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. 2015 [citado 20/3/2020];93(1):93-104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25263965/>. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1205-7>
8. Eisenhofer G, Klink B, Richter S, Lenders JWM, Robledo M. Metabologenomics of phaeochromocytoma and paraganglioma: An integrated approach for personalised biochemical and genetic testing. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2017 [citado

- 20/3/2020];38(2):69–100. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5759086/>
9. Kantorovich V, Pacak K. New insights on the pathogenesis of paraganglioma and pheochromocytoma. *F1000Res* [Internet]. 2018 [citado 20/3/2020];7:F1000 Faculty Rev-1500. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6173107/>. <https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.14568.1>
 10. Jimenez C. Treatment for patients with malignant pheochromocytomas and paragangliomas: A perspective from the hallmarks of cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 [citado 20/3/2020];9:277. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5985332/>. <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00277>
 11. Toledo RA, Qin Y, Cheng ZM, Gao Q, Iwata S, Silva GM, et al. Recurrent mutations of chromatin-remodeling genes and kinase receptors in pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 [citado 20/3/2020];22(9):2301–2310. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4854762/>. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1841>
 12. Ben Aim L, Pigny P, Castro-Vega LJ, Buffet A, Amar L, Bertherat J, et al. Targeted next-generation sequencing detects rare genetic events in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Med Genet* [Internet]. 2019 [citado 20/3/2020];56(8):513-520. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30877234/>. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105714>
 13. Job S, Draskovic I, Burnichon N, Buffet A, Cros J, Lépine C, et al. Telomerase activation and ATRX mutations are independent risk factors for metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 [citado 20/3/2020];25(2):760–770. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/25/2/760.full-text.pdf>. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0139>
 14. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on modern management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrinol Metab (Seoul)* [Internet]. 2017 [citado 20/3/2020];32(2):152-161. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5503859/>. <https://dx.doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.152>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses potenciales relacionados con el contenido de este artículo.