

# Paraganglioma Maligno Extrasuprarrenal

De Los Reyes, C.\*; Briend, M.; Roa, O.; Cerdera, V.; Socias, M.; Baez, M.; Orban, R.

## Resumen

Los paragangliomas malignos extrasuprarrenales son neoplasias extremadamente raras (frecuencia diez veces menor que los feocromocitomas), con mayor incidencia entre las tercera y cuarta décadas de la vida, y que a menudo son multicéntricos y malignos.

Se presenta un caso de Paraganglioma maligno extrasuprarrenal, destacando los hallazgos clínicos y anatomopatológicos, diagnósticos diferenciales y factores pronósticos.

**Palabras clave:** Paraganglioma maligno extrasuprarrenal, hipertensión arterial, ácido vainillilmandélico.

## Introducción

El sistema paraganglionar extraadrenal comprende macroscópicamente pequeños cuerpos nodulares dispersos fuera de las suprarrenales, que junto con la médula forman el sistema de paraganglios, íntimamente asociados al sistema nervioso autónomo. Estos tienden a distribuirse simétrica y segmentariamente en la región paraaxial del tronco y en la porción periférica del sistema nervioso autónomo. Formados por células que derivan de la cresta neural (neuroendócrinas) denominadas cromafines, secretan catecolaminas almacenadas en gránulos densos en su citoplasma, evidenciables citológica y ultraestructuralmente (1).

Los tumores que derivan de estas estructuras se denominan **paragangliomas**, aunque algunos autores limitan este término para los tumores no funcionantes (2–3).

Se presenta un caso de paraganglioma maligno extrasuprarrenal localizado a nivel de la bifurcación aórtica (Órgano de Zuckerkandl) con compromiso de órganos pelvianos, para analizar sus diagnósticos diferenciales y factores pronósticos.

## Presentación del caso

Paciente de sexo femenino, de 32 años que consulta por cefalea pulsátil, sudoración profusa, palpitaciones y dolor en hipogastrio.

Al examen clínico se constata hipertensión arterial severa resistente al tratamiento, con valores tensionales de 210–120 mm de Hg. Además de masa palpable en hipogastrio de consistencia duro-elástica, de 5 cm de diámetro. En el fondo de ojo se observa hemorragia en llamas.

## Exámenes complementarios

**Laboratorio:** elevación de los niveles séricos de ácido vainillilmandélico (35,9 ng/24 hs.).

**Ecografía abdominal:** en región anexial derecha se observa formación de 4,7 x 4,5 x 3,8 cm. Hipoecoica.

**TAC de abdomen y pelvis:** masa sólida prevertebral izquierda que comienza en la bifurcación aórtica hasta la 2ª–3ª vértebra sacra, con diámetros anteroposterior de 5 cm y transversal de 8,5 cm. Otras masas sólidas en regiones anexas derecha e izquierda, además de nódulos parauterino y hepático de 2 cm de diámetro.

Se realiza una Laparotomía exploradora en la que se constata tumoración presacra, como también en ambos ovarios y nódulo hepático, realizándose tumorectomía parcial retroperitoneal, anexectomía derecha y toma de muestra de líquido ascítico.

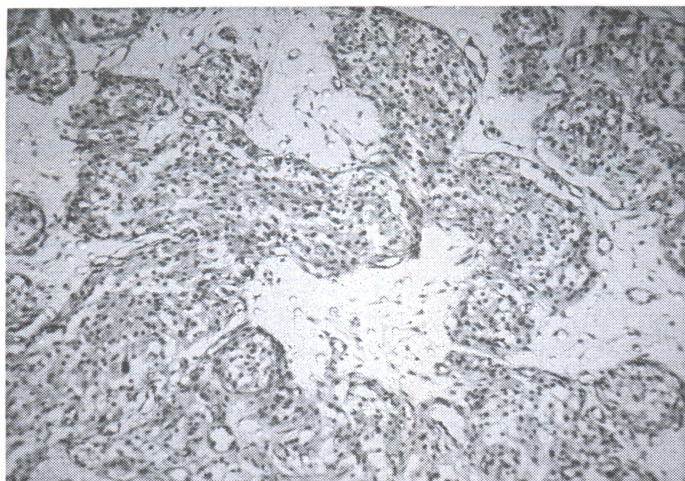
## Anatomía patológica

**Macroscopía:** del material rotulado como retroperitoneal se recibe una formación tumoral multinodular de 9 x 5 x 5 cm. Superficie externa grisácea y despolvida. Al corte, es sólida con áreas friables, blanco-amarillentas y en sectores amarillada.

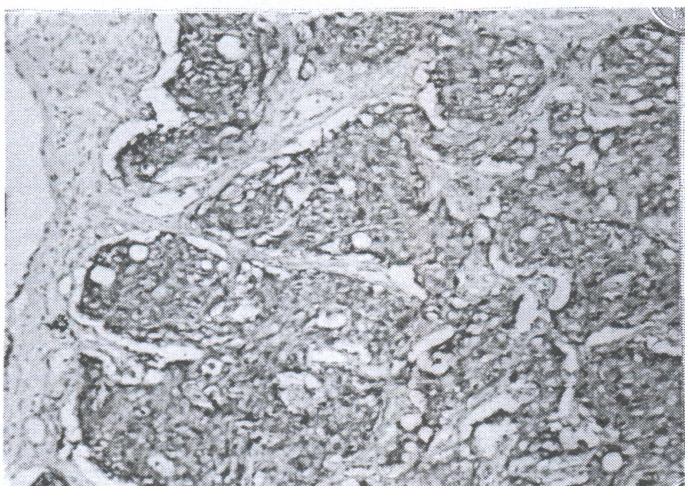
Acompaña, pieza de anexectomía derecha que incluye trompa conservada y ovario de 5,5 x 4 cm superficie externa lobulada y que al corte presenta una formación quística y masa tumoral sólida, multinodular, amarillenta con áreas congestivas y que también incluye la formación nodular parauterina.

\* Jefa del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Gral. José F. de San Martín. Corrientes.  
Profesora Adjunta de la Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas. Facultad de Medicina. U.N.N.E





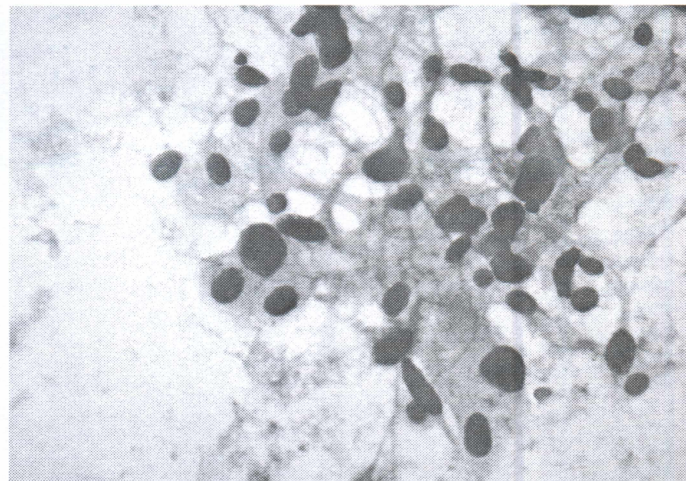
**Foto 1:** Imagen histológica del paraganglioma extraadrenal constituido por células neoplásicas poligonales dispuestas en nidos. 10x. H/E.



**Foto 2:** Técnica de inmunoperoxidasa: Cromogranina. Positividad difusa en las células neoplásicas. 10x.

**Microscopía:** en los cortes histológicos de la masa retroperitoneal se observa una proliferación de células poligonales y fusiformes con citoplasmas amplios eosinófilos, macro y anisocariosis, dispuestas en nidos sólidos y cordones, rodeadas por sinusoides y separadas por finos septos fibroconectivos. Coexisten extensas áreas de necrosis y moderada actividad mitótica. Las secciones correspondientes a los ovarios presentan su histoarquitectura parcialmente reemplazada por las mismas células tumorales, las que se observaron además en el nódulo parauterino. (foto 1).

**Inmunohistoquímica:** se observa positividad difusa en células neoplásicas para Enolasa Neurono Específica, Cromogranina, Sinaptofisina y Neurofilamentos y escasas células sustentaculares positivas con proteína S-100. (foto 2).



**Foto 3:** Imagen citológica de las células neoplásicas en líquido ascítico con moderado pleomorfismo e hiper cromasia nuclear. 40x. PAP.

**Estudio citológico del líquido ascítico:** material amorfo que engloba células mesoteliales con cambios benignos dispuestas en planchas y células neoplásicas de citoplasmas amplios y núcleos hiper cromáticos, agrupadas en colgajos tridimensionales (foto 3).

**Diagnostico:** Paraganglioma maligno extrasuprarrenal.

## Discusión

Los paragangliomas son neoplasias poco comunes, originadas de células neuroendocrinas de la cresta neural, y localizadas en tres grupos o regiones anatómicas:

- 1- braquiomérica, asociados al sistema parasimpático de cabeza y cuello.
- 2- intravaginal distribuidos alrededor del nervio vago.
- 3- aortosimpático; este último se distribuye fundamentalmente a lo largo de la aorta abdominal, cuyos exponentes mas notorios lo constituyen los órganos de Zuckerkandl y paraganglios viscerales de vejiga, vesícula biliar, etc (1-4).

Se presentan con una frecuencia diez veces menor que los feocromocitomas suprarrenales. La mayoría entre la tercera y cuarta décadas de la vida, sin que exista predominio de ningún sexo. Con mayor frecuencia son multicéntricos (15-25%), malignos (20-40%) en comparación con los tumores suprarrenales y en general se presentan con metástasis en el momento del diagnóstico. Se localizan en abdomen (97%), torax (2-3%) y cuello (1%). (5)

El síntoma clínico más constante es la Hipertensión Arterial, acompañado de palpitaciones, sudoración y epigastralgia. En algunos casos se asocian al Síndrome de Neoplasias Endocrinas múltiples tipo IIa y tipo IIb.

Macroscópicamente forman masas que oscilan entre 1 a 6 cm, firmes, de característica coloración bronceada, con una cápsula que suele estar firmemente adherida a estructuras



vecinas que dificultan su extirpación, como sucede en el caso presentado.

Histológicamente se hallan compuestos por células cromafines similares a las de la médula suprarrenal y producen catecolaminas, las que se hallan almacenadas en gránulos densos dentro de las células principales. Muchos de ellos no son funcionantes y no existe proporción directa entre la reacción cromafin y la cantidad de catecolaminas liberadas, en nuestro caso el tumor es funcionante ya que la paciente debutó y continúa con hipertensión arterial severa. (5–6)

La presentación histológica clásica consiste en una población de células poligonales y fusiformes con citoplasmas claros y eosinófilos, dispuestas en patrón organoide separados por septos vasculares visibles (zellballen). Los tumores más anaplásicos presentan mayor pleomorfismo y actividad mitótica y tienden a diseminarse mas precozmente (7). Se ha reportado una variante pigmentada de este tumor, caracterizada por células de núcleos grandes, nucléolos evidentes y presencia de pigmento melánico intracitoplasmático que en ocasiones impide la visualización de las estructuras celulares (8).

El patrón inmunohistoquímico característico muestra positividad con Sinaptofisina, Cromogranina, Enolasa Neurono Especifica, Leu–encefalina y Neurofilamentos y negatividad con citoqueratina. Las células sustentaculares son positivas con proteína S–100 (2–3–7–8).

Los diagnósticos diferenciales se plantean según la localización, en el caso de los de retroperitoneo los principales son los tumores carcinoides (que expresan positividad con citoqueratina), melanoma (especialmente en la variante pigmentada), carcinoma de células renales y sarcoma alveolar de partes blandas (7–8).

No existen criterios morfológicos que sean predictivos de evolución, pero el tamaño tumoral, la presencia o ausencia de metástasis al momento del diagnóstico, así como el incremento en la actividad mitótica y la disminución en la reactividad para neuropéptidos se correlacionan con una evolución clínica adversa (9–10).

La presencia de Proteína S–100 y Proteína Gliofibrilar Ácida positivas en células sustentaculares están asociadas a una evolución favorable, así como el análisis de ADN por citometría de flujo revela que los tumores aneuploides presentan comportamiento mas agresivo que los diploides (7–11–12–13).

## Conclusiones

Este grupo de neoplasias es extremadamente raro, se presentan clínicamente con hipertensión y niveles elevado del ácido vanililmandélico en orina, siendo la histología característica, la de una población de células poligonales y fusiformes de citoplasmas claros y eosinófilos, dispuestas en patrón organoide, que plantean el diagnóstico diferencial

especialmente con los tumores carcinoides, para lo cual es indispensable realizar paneles de inmunohistoquímica.

No existen criterios morfológicos que sean predictivos de evolución, pero el tamaño tumoral, presencia o ausencia de metástasis en el momento del diagnóstico junto a la inmunohistoquímica y citometría de flujo, son hasta ahora los parámetros de mayor utilidad.

## Bibliografía

1. Glenner GG M.D; Grimley PM, M.D. Tumors of the extra–adrenal paraganglion system (including chemoreceptors). Atlas of Tumor Pathology. Second Series. Fascicle 9. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D C 1974.
2. Silverberg Steven G.– Surgical Pathology and Citopathology, vol. I, 3ª Edición 1997: 2825. Editorial Churchill Livingstone.
3. Rosai Juan Ackerman's Surgical Pathology, vol. II, 8ª Edición, 1996: 1047–48. Editorial Mosby.
4. Cheng L M.D; Leibovich B M.D; Ramnani D M.D; Sebo TM.D; Neumann R M.D, Nascimento A, M.D; Zincke H M.D, Brostwick D M.D. Paraganglioma of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted?. Cancer 2000; 88: 844–52.
5. Somasundar P; Krouse R, Hostetter R; Vaughan R; Covey T. Paragangliomas a decade of clinical experience. J Surg Oncol 2000; 74: 286–90.
6. Madrigal Rubiales B, Vara Castrodesa A, Fresno Forcelledo M, Ablanedo P. Non –secreting, extra–adrenal retroperitoneal paragangliomas. Arch Esp Urol 2002; 55: 543–7.
7. Moran Cesar A M.D; Suster S M.D; Fishback, M.D; Koss M M.D. Mediastinal Paragangliomas. A Clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. Cancer 1993; 72: 2358–64.
8. Moran Cesar A, M.D.; Albores Saavedra, J M.D; Wenig B M.D; Mena H M.D. Pigmented Extraadrenal Paragangliomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. Cancer 1997; 79: 398–402.
9. Blasius S, Brinkschmidt C, Poremba C y col. Metastatic retroperitoneal paraganglioma in a 16–year–old girl. Case report, molecular pathological and cytogenetic findings. Pathol. Res. Pract. 1998; 194: 439–44.
10. Ilona Linnoila, MD, Lack Ernest Steinberg PhD. Decreased expression of neuropeptides in malignant paragangliomas: an immunohistochemical study. Human Pathol. 1988; 19: 41–50.
11. Montresor E; Iacono C; Nifisi F; Zanza A; Modena S; Zamboni G; Bernardello F; Serio G. Retroperitoneal paragangliomas: role of immunohistochemistry in the diagnosis of malignancy and in assessment of prognosis. Eur J Surg 1994; 160: 547–52.
12. Garcia Rojo M, Martinez Garcia C, Gamallo Amat C, Patron Romero M. New histopathologic data of prognostic value in extra–adrenal paragangliomas. Study of 9 cases. Med Clin (Barcelona) 1993; 101: 327–32.
13. Pang LC, Tsao KC. Flow cytometric DNA analysis for determination of malignant potential in adrenal and extra–adrenal pheochromocytomas or paragangliomas. Arch Pathol. Lab. Med. 1993; 117: 1142–7.