

REVISIÓN: A PROPÓSITO DE UN CASO

Paraganglioma gangliocítico: a propósito de un caso



Álvaro Valverde Márquez^{a,*}, Cristina Robles Lázaro^a, José Antonio Muñoz León^b,
Ximena Carolina Vivas Vaca^a y María Teresa Mories Álvarez^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 20 de noviembre de 2023; aceptado el 25 de marzo de 2024

Disponible en Internet el 1 de mayo de 2024

PALABRAS CLAVE

Gangliocítico;
Paraganglioma;
Neuroendocrino;
Duodeno;
Linfático

Resumen Los paragangliomas (PGL) son tumores neuroendocrinos (TNE) inusuales y encapsulados, localizados en la glándula suprarrenal o en los ganglios extraadrenales. Los PGL extraadrenales pueden desarrollar un componente gangliocítico con células ganglionares, denominados paragangliomas gangliocíticos (PG). La localización más frecuente es el duodeno, apareciendo con síntomas digestivos o como hallazgo incidental.

Describimos a un paciente de 43 años, con dolor epigástrico, náuseas y vómitos. La tomografía axial computarizada (TAC) informó de una imagen nodular en el duodeno. Se realizó una punción aspiración con aguja fina (PAAF), describiéndose grupos de células neuroendocrinas y tejido neural en el informe anatomopatológico. La cirugía fue el tratamiento elegido. Dado que no presentaba invasión linfática ni del parénquima pancreático, no se administró radioterapia (RT).

El manejo de los PG no está adecuadamente establecido y se recomienda el enfoque de un equipo multidisciplinar, para guiar las opciones terapéuticas. La resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento principal, considerándose RT adyuvante en caso de invasión linfática.

© 2024 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gangliocytic;
Paraganglioma;
Neuroendocrine;
Duodenum;
Lymph

Gangliocytic paraganglioma: a case report

Abstract Paragangliomas (PGLs) are rare and encapsulated neuroendocrine tumors (NET), located in the adrenal gland or the extra-adrenal paraganglia. Extra-adrenal PGLs may develop a gangliocytic component with ganglion cells which are called gangliocytic paragangliomas (GPs). The most common location is the duodenum, and they appear with digestive symptoms or as an incidental finding.

We described a 43 years old patient, with epigastric pain, nausea and vomiting. The CT-scan reveals a nodular image in the duodenum. An ultrasound-guided FNA was performed and the pathological report revealed neuroendocrine cell groups and neural tissue. Surgery was

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvaroalverdemarquez@gmail.com (Á. Valverde Márquez).

the chosen treatment. As the patient did not present lymphatic or pancreatic parenchyma invasion, radiotherapy (RT) was not administered.

The management of GPs is not well established and multidisciplinary team approach is recommended to lead to therapeutic options. Surgical resection is still key in the treatment, and adjuvant RT may be considered in cases of lymph node invasion.

© 2024 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Reporte de un caso

Paciente de 43 años, sin antecedentes personales de interés, que acude a Urgencias por dolor epigástrico de pocos días de evolución, irradiado a espalda que empeora con la ingesta, asociando náuseas y vómitos. Se deriva a la consulta de Digestivo, objetivándose mediante tomografía axial computarizada (TAC) una imagen nodular de 1,6 cm en segunda porción duodenal, en probable relación con tumor neuroendocrino (TNE). Se solicitó una punción aspiración con aguja fina (PAAF) y el resultado anatomopatológico mostró grupos celulares neuroendocrinos y tejido neural. La colangiografía por resonancia magnética (RM) ofreció tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y TNE como diagnósticos diferenciales. Por otro lado, dicha lesión duodenal no mostró captación en el estudio con octreoscan. Además, los valores de catecolaminas y metanefrinas en orina resultaron normales.

Se decidió intervención quirúrgica, realizándose enucleación del tumor junto con tutorización de la vía biliar con tubo de Kehr. Los resultados anatomopatológicos de la muestra resultaron compatibles con paragangliomas gangliocíticos (PG) con tres patrones histológicos diferenciales (figs. 1 y 2). Cada uno de ellos presentó una tinción inmunohistoquímica diferente. El componente neuroendocrino fue positivo para sinaptofisina, cromogranina y enolasa (fig. 3), mientras que el componente de células de Schwann resultó positivo para S100 (proteína presente en las células derivadas de la cresta neuronal [células de Schwann y melanocitos]; se utiliza como marcador inmunohistoquímico), sinaptofisina y enolasa, y las células ganglionares fueron positivas para sinaptofisina, enolasa y neurofilamentos. Dicha muestra presentó un índice Ki67 < 1%, sin presentar infiltración de la capa submucosa intestinal, linfática ni del parénquima pancreático. El estudio genético de la muestra fue negativo. Se realizó una secuenciación de nueva generación (NGS), incluyendo puntos calientes de mutación, variación del número de copias (CNV) y mutaciones de fusión (inter e intragénicas). Sin embargo, no se incluyeron mutaciones del factor-2 alfa inducible por hipoxia (HIF-2 α). Dada la ausencia de afectación linfática, no se administró radioterapia (RT).

Manejo

Los paragangliomas (PGL) son TNE encapsulados y raros, que pueden localizarse en la médula suprarrenal o en los ganglios extraadrenales.

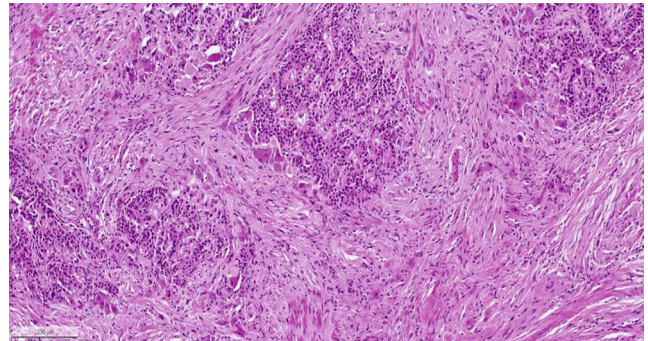


Figura 1 Tinción con hematoxilina y eosina ($\times 100$): paraganglioma gangliocítico.

En algunos casos, los PGL pueden desarrollar un componente gangliocítico con células ganglionares, conocidos como PG¹. Este tumor inusual incluye tres componentes característicos: células neuroendocrinas epitelioides, células fusiformes con diferenciación de células de Schwann y células ganglionares² (figs. 1-3).

La lesión fue descrita por primera vez por Dahl et al. en 1957³. Fue caracterizado como PGL benigno no cromafín por Taylor et al. en 1961⁴. Posteriormente, en 1971, Kepes et al. comenzaron a utilizar el término «paraganglioma gangliocítico», reconociendo las características tanto de paraganglioma como de ganglioneuroma⁵.

La localización más frecuente es el duodeno, denominándose paraganglioma gangliocítico duodenal (PGD), seguido del sistema respiratorio, médula espinal, yeyuno, esófago y apéndice.

Los PGD se manifiestan clínicamente con dolor abdominal, hemorragia digestiva o ictericia obstructiva, pero también se diagnostican como hallazgo incidental. El dolor abdominal ocurre en un tercio de los pacientes, pudiendo ser epigástrico con características dispépticas⁶. Aunque la mayoría son esporádicos, se ha descrito una asociación con la neurofibromatosis tipo I (NF1)⁷.

Las mutaciones HIF-2 α son responsables del síndrome de múltiples PGL y somatostatonomas duodenales, asociados con policitemia (síndrome de Pacak-Zhuang). Este tipo de mutaciones estuvo presente en el 20% de los PG en la serie de Zhuang et al.⁸. La mayoría de los casos se consideraron no funcionantes, a excepción de los TNE ampulares productores de somatostatina, también asociados con NF1. Cabe destacar que estos tumores suelen confundirse con

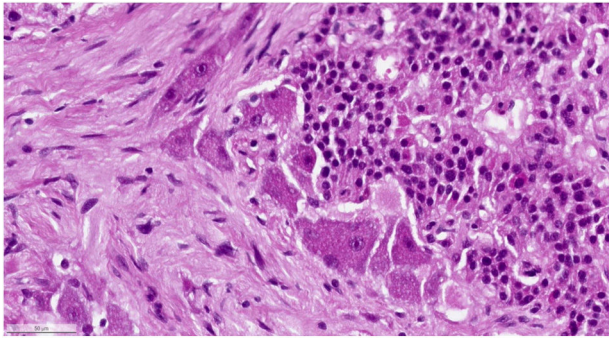


Figura 2 Tinción con hematoxilina y eosina ($\times 400$): paraganglioma gangliocítico.

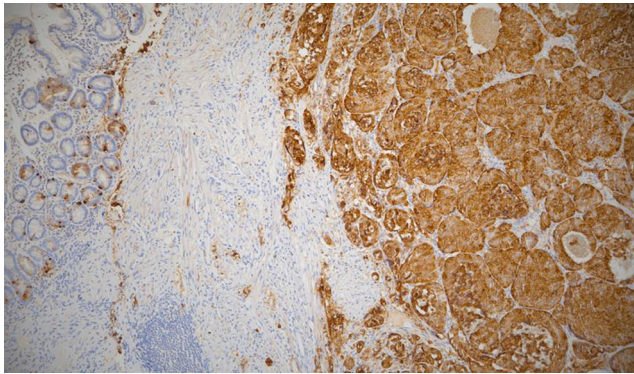


Figura 3 Inmunohistoquímica: cromogranina A + para el componente neuroendocrino, – para células de Schwann.

otras neoplasias gastrointestinales en pruebas de imagen y/o endoscopias⁹.

Los PGD tienen buen pronóstico, siendo inusual la recurrencia. Se han descrito pocos casos con metástasis en los ganglios linfáticos y/o hepáticas^{10–15}, representando el 5–7% de los pacientes diagnosticados¹⁶. No obstante, el PG periampular debe ser considerado como un tumor de mayor potencial maligno, debido a que se registraron metástasis en el 26,3% de los mismos¹⁷. Como datos de interés, parece haber mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos si presentan extensión más allá de la capa submucosa intestinal y en pacientes más jóvenes^{7,9,16}. Dicha afectación linfática parece influir en la modalidad de tratamiento, pero no en el pronóstico⁷.

La resección quirúrgica es el tratamiento principal, variando según la extensión de la lesión. Puede abarcar desde una resección submucosa endoscópica hasta una duodenopancreatectomía^{12,15}.

Áreas de incertidumbre

Aunque el origen de los PG continúa sin estar claro, se han propuesto dos teorías para explicarlo. La primera propuesta es un origen ectodérmico, surgido de células pluripotentes derivadas de la cresta neural. Se encuentran en las glándulas de Lieberkühn o en los ganglios celíacos durante el desarrollo fetal. El segundo sugiere que se originan a partir de células epiteliales derivadas del endodermo en el primordio ventral del páncreas y de células ganglionares o fusiformes neuroectodérmicas⁶.

Las células ganglionares expresan sinaptofisina, enolasa específica de neuronas y neurofilamento, indicando su diferenciación neuronal¹.

Tres casos han mostrado que la RT externa adyuvante puede ser de utilidad en metástasis ganglionares regionales^{7,13,14}. Dichos pacientes se mantienen libres de recurrencia hasta la fecha, siendo el máximo tiempo de seguimiento registrado de ocho años¹⁴. En general, no se recomienda la quimioterapia (QT), dada la baja probabilidad de metástasis a distancia y la escasa respuesta a la misma de este tipo de tumores. Se ha descrito un caso sin recurrencia durante un seguimiento de tres años, tras recibir cinco ciclos de QT¹⁶.

Guías

Actualmente, dado que no existen guías específicas para los PG, se utilizan los protocolos de PGL en estos casos. Como todos los PGL son potencialmente metastásicos, se eliminó la discriminación entre benignos y malignos en la clasificación de tumores endocrinos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁸. La presentación clínica de los PGL es extremadamente variable y depende de muchos factores: localización anatómica, tamaño del tumor, extensión, funcionalidad, causa hereditaria o esporádica, potencial de malignidad y tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.

El TAC o la resonancia magnética (RM) son las pruebas de imagen más utilizadas para su localización. Aunque presentan una sensibilidad y una especificidad similares, el TAC proporciona mejores detalles anatómicos¹⁹. Los PGL suelen ser masas sólidas, hipervasculares y bien definidas²⁰. Las opciones de tratamiento dependen de la extensión de la enfermedad, constituyendo la cirugía la base del tratamiento para la mayoría de los pacientes^{18,21}.

Conclusiones y recomendaciones

Se trata de un tumor extremadamente raro. El diagnóstico anatomopatológico resulta esencial para el diagnóstico, dado que puede haber discordancia entre las correspondientes pruebas de imagen. Podríamos considerar la infiltración más allá de la capa submucosa intestinal, como factor de riesgo de metástasis linfáticas.

Dada su muy baja prevalencia, se recomienda la valoración conjunta por un equipo multidisciplinar para guiar la mejor opción terapéutica. La resección quirúrgica continúa siendo la clave del tratamiento, valorando asociar RT adyuvante en los casos de invasión linfática. No se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso de QT.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para el desarrollo de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lal S, Pant I, Chaturvedi S, Sarma P. Gangliocytic paraganglioma of the spine. *Autops Case Rep*. 2021;11:e2021277, <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2021.277>.
2. Park HK, Han HS. Duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(1):94–8, <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2014-0456-RS>.
3. Dahl EV, Waugh JM, Dahlin DC. Gastrointestinal ganglioneuromas: brief review with report of a duodenal ganglioneuroma. *Am J Pathol*. 1957;33(5):953–65.
4. Taylor HB, Helwig EB. Benign nonchromaffin paragangliomas of the duodenum. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1962;335:356–66, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00957029>.
5. Kepes JJ, Zacharias DL. Gangliocytic paragangliomas of the duodenum. A report of two cases with light and electron microscopic examination. *Cancer*. 1971;27(1):61–7, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197101\)27:1<61::aid-cncr2820270111>3.0.co;2-i](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197101)27:1<61::aid-cncr2820270111>3.0.co;2-i).
6. Sánchez-Pérez MA, Luque-de León E, Muñoz-Juárez M, Moreno-Paquentin E, Genovés-Gómez H, Torreblanca-Marín MA. Duodenal gangliocytic paraganglioma. *Can J Surg*. 2009;52(2):E27–8.
7. Yepuri N, Vanga GR, Naous R, Pasham S, Ponnekanti S, Kinthala S. Prognosis of duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis: is follow-up >5 year required? *J Surg Case Rep*. 2021;2021(5):rjab159, <http://dx.doi.org/10.1093/jscr/rjab159>.
8. Zhuang Z, Yang C, Ryska A, Ji Y, Hou Y, Graybill SD, et al. HIF2A gain-of-function mutations detected in duodenal gangliocytic paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(5):L13–6, <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-16-0148>.
9. Papaconstantinou D, Machairas N, Damaskou V, Zavras N, Kontopoulou C, Machairas A. Duodenal gangliocytic paraganglioma, successfully treated by local surgical excision—a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017;32:5–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.01.046>.
10. Li B, Li Y, Tian X-Y, Luo B-N, Li Z. Malignant gangliocytic paraganglioma of the duodenum with distant metastases and a lethal course. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15454–61, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15454>.
11. Okubo Y, Yokose T, Tuchiya M, Mituda A, Wakayama M, Hasegawa C, et al. Duodenal gangliocytic paraganglioma showing lymph node metastasis: a rare case report. *Diagn Pathol*. 2010;5:27, <http://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-5-27>.
12. Adams L, Friedman TM, Shaver TR, Younan G. Duodenal gangliocytic paraganglioma requiring a pancreaticoduodenectomy: a case report and review of the literature. *Case Rep Surg*. 2018;2018:6292789, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6292789>.
13. Wong A, Miller AR, Metter J, Thomas CR Jr. Locally advanced duodenal gangliocytic paraganglioma treated with adjuvant radiation therapy: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2005;3(1):15, <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-3-15>.
14. Barret M, Rahmi G, Duong van Huyen JP, Landi B, Cellier C, Berger A. Duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis and an 8-year follow-up: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(1):90–4, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834fdafa>.
15. Loftus TJ, Kresak JL, Gonzalo DH, Sarosi GA Jr, Behrns KE. Duodenal gangliocytic paraganglioma: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2015;8C:5–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.01.003>.
16. Wang B, Zou Y, Zhang H, Xu L, Jiang X, Sun K. Duodenal gangliocytic paraganglioma: report of two cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):9752–9.
17. Chiang CS, Shyr BU, Chen SC, Shyr YM, Wang SE. Periampullary Gangliocytic Paraganglioma. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(11):2247–54, <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-018-4019-z>.
18. Lloyd RV, Osamura YR, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. WHO Press; 2017. p. 355.
19. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2022 Aug 25. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [consultado 19 Nov 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65873/>.
20. Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(10):1995–2019, <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-021-02622-9>.
21. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010;39(6):775–83, <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e32818ebb4f0>.