



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL BREVE

Manifestaciones adrenérgicas de los tumores del tejido cromafín extraadrenal

E. Hervás Abad^{a,*}, C. Páramo Fernández^b, A. Casteràs Román^b, E. Hernández De Alonso^a, L. Fajar Rodríguez^b, L. Ramírez Muñoz^a y R.V. García-Mayor^b

^aServicio de Endocrinología, Hospital Universitario Sta. M. del Rosell, Cartagena, España

^bServicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

Recibido el 31 de mayo de 2009; aceptado el 11 de septiembre de 2009

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Paragangliomas;
Tumores
neuroendocrinos;
Catecolaminas

KEYWORDS

Paragangliomas;
Neuroendocrine
tumors;
Catecholamines

Resumen

Estudio descriptivo retrospectivo de 14 pacientes con un diagnóstico histológico de paraganglioma (PGL) recogidos en el Hospital Universitario de Vigo, Pontevedra, durante los últimos 25 años. Hemos analizado las características clínicas y la evolución de esta serie de enfermos.

Resultados: La forma de presentación de los 14 pacientes fue por efecto masa en 10, clínica adrenérgica en 3 e incidental en uno. Algunos enfermos con PGL simpáticos (PGLS) (6/9) y PGL parasimpáticos (PGLPS) (2/5) presentaron clínica de hiperproducción adrenérgica antes del diagnóstico. La determinación de catecolaminas urinarias fue positiva en los 4 enfermos con PGLPS en quienes se determinó. El tamaño tumoral medio fue de $37,8 \pm 18,9$ mm, sin diferencias entre los PGLS y los PGLPS. Dos PGLS fueron malignos. La evolución resultó favorable en 11 pacientes, 2 pacientes con PGLS fallecieron y el tumor de un paciente con PGLPS intracraneal no se pudo extirpar en su totalidad.

Conclusiones: Los PGL se presentan con frecuencia clínica adrenérgica secundaria a la producción de catecolaminas. Las características de estos tumores aconsejan un estudio detallado en un ámbito especializado antes de la cirugía.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

High percentage of adrenergic symptoms in extraadrenal chromaffin tumors

Abstract

Descriptive retrospective study of 14 patients with paragangliomas (PGL) attended in the University Hospital of Vigo (Pontevedra) during the last 25 years to evaluating their characteristics and neuroendocrine potential.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elehervas@yahoo.es (E. Hervás Abad).

Results: 71.4% were diagnosed due to mass tumoral effect, 21.4% due to adrenergic symptoms and 7.1% incidentally. Regarding to symptoms and signs 66.7% of PGL Simpatic (PGLS) and 40% of PGL Parasimpatic (PGLPS) presented adrenergic symptoms. Urine catecholamine analysis was carried out to 4 PGLS and high levels were found in all patients. The tumoral size reached a mean value of 37.8 ± 18.9 mm, there were not differences found between both types of tumors. Immunohistoquimia showed positive Chromogranine A stain in all patients. Two PGLS were maligns. Eleven patients had positive outcome, 2 PGLS died, and 1 PGLPS remains not cured.

Conclusions: High percentage of patients had clinical manifestations related to catecholamine hyperproduction. We believe that due to the risk related to surgical treatment, malignance, multiple location and family associations, it would be advisable to carry out a complete examination prior to surgery.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los paragangliomas (PGL) son tumores derivados del tejido cromafín localizados en los paraganglios a lo largo del sistema nervioso autónomo y los nervios craneales. Se subdividen en 2 grupos diferenciados: PGL simpáticos (PGLS), también conocidos como *feocromocitomas (FC) extraadrenales* por su capacidad de producir catecolaminas, que se localizan a nivel torácico o abdominal, y los PGL parasimpáticos (PGLPS), que se denominan según su localización (carotídeos, yugulotimpánicos, vagales, laríngeos y aorticopulmonares). Éstos, aunque son capaces de sintetizar y almacenar catecolaminas, lo hacen en menos cantidad y su capacidad de liberarlas es inferior (1%)¹.

Los PGL son tumores infrecuentes que suelen diagnosticarse en anatomía patológica tras su exéresis quirúrgica o bien incidentalmente por técnicas de imagen realizadas por otro motivo². Por ello, no suelen estar bien estudiados ni seguidos al no ser considerados tumores neuroendocrinos con potencialidad secretora. La prevalencia de malignidad de estos tumores (definida como invasión local con o sin metástasis a distancia) alcanza hasta un 52%³.

En los últimos años se ha modificado la forma de actuar con estos pacientes debido a la identificación de la mutación del gen codificante del complejo de la enzima succinato-deshidrogenasa (SDH), responsable de los síndromes de PGL familiares⁴. El síndrome PGL tipo 1 incluye los PGL localizados en la cabeza y el cuello, frecuentemente multifocales y afuncionantes (aunque en estudios se ha detectado hasta un 37,5% de secretores⁵) debido a la mutación del gen de la enzima SDH subunidad B. El síndrome PGL tipo 3 se define como tumores de cabeza y cuello, únicos y benignos debido a la mutación de la enzima SDH subunidad C⁶, y el PGL tipo 4, producido por la mutación de la enzima SDH subunidad B, incluye los infracervicales con producción hormonal. Estos tienen mayor posibilidad de malignidad y de asociar otras neoplasias, como carcinoma papilar de tiroides o renal^{5,7}.

Los pacientes con PGL son atendidos por distintos servicios médicos y quirúrgicos según su localización. Este hecho determina una gran heterogeneidad en el seguimiento de la mayoría de los casos y en el estudio de su potencial neurosecretor y su posible asociación familiar. El objetivo de este estudio ha sido determinar el motivo de diagnóstico, la presentación clínica y las características hormonales,

tumorales y evolutivas de los PGL. Esta información puede contribuir a saber si los PGL se comportan de una manera similar a los FC, lo que permitiría plantear protocolos de actuación pre quirúrgicos y posquirúrgicos para este tipo de tumores del tejido cromafín.

Material y métodos

Pacientes

Se analizaron los datos de todos los pacientes con tumores del tejido cromafín extraadrenal atendidos de forma consecutiva en el Hospital Universitario de Vigo, Pontevedra, en los últimos 25 años y cuyas historias clínicas se recogieron a partir del registro anatomopatológico.

Datos clínicos

Se definió clínica adrenérgica como crisis hipertensivas acompañadas de al menos dos síntomas característicos (cefalea, sudoración, palpitaciones, palidez, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor precordial, disnea, rubefacción) con o sin hipertensión arterial (HTA) mantenida.

La forma de presentación del tumor se dividió en clínica adrenérgica (HTA de aparición en edades tempranas o crisis adrenérgicas), compresión de estructuras adyacentes (dolor abdominal, radiculopatía, bultoma cervical) e incidental (en pruebas de imagen realizadas por otro motivo).

También analizamos la clínica relacionada con la producción adrenérgica que los pacientes habían manifestado en su historia anterior.

El seguimiento de los tumores benignos se realizó con controles de la presión arterial y con determinación de catecolaminas y sus metabolitos durante al menos cinco años tras la cirugía, considerando curación cuando éstas se mantuvieron normales en ausencia de crisis adrenérgicas, con o sin HTA residual.

Pruebas bioquímicas

Las pruebas bioquímicas empleadas para el diagnóstico variaron a lo largo de los 25 años. Hace años se empleaba la determinación del ácido vanilmandélico (VN < 7,1 mg/día),

las metanefrinas totales (VN < 1,5 mg/día) y las catecolaminas libres totales (VN < 100 mg/día) en orina de 24 h. En 1995 se implantó la determinación de dopamina (VN < 168 mg/día), ácido vanilmandélico (VN < 6,7 mg/día), epinefrina (VN < 22,4 mg/día), norepinefrina (VN < 85,5 mg/día), metanefrina (VN < 297 mg/día) y normetanefrina (VN < 354 mg/día) en orina de 24 h (HPLC de fase reversa con detector electroquímico).

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen usadas también fueron diferentes según el tipo de tumor y la fecha del diagnóstico. En los pacientes diagnosticados de PGL yuxtaadrenal entre 1980 y 1993 las más utilizadas fueron la ecografía y la tomografía computarizada, mientras que la resonancia magnética fue la más utilizada en los pacientes diagnosticados posteriormente. La arteriografía se utilizó en los PGL paraaórticos.

Anatomía patológica

Se estudió el patrón macroscópico y microscópico y la tinción inmunohistoquímica para cromogranina A y otros marcadores específicos (enolasa no específica; S-100). La invasión local y la presencia de metástasis a distancia determinaron el comportamiento maligno.

Métodos estadísticos

Para las variables cuantitativas la estadística descriptiva se presenta como media \pm desviación típica. La comparación entre variables cuantitativas continuas se realizó por test no paramétricos (Mann-Whitney o Kruskal-Wallis), mientras que para comparar variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para muestras pequeñas. Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con una $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS (versión 12, Chicago, EE. UU.).

Resultados

En los últimos 25 años fueron atendidos en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra, 14 pacientes con tumores derivados del tejido cromafín extraadrenal: 9 PGLS y 5 PGLPS (tabla 1). Los 9 enfermos con PGLS se trataron tanto en servicios médicos (3 en nefrología, 1 en medicina interna y 1 en endocrinología) como quirúrgicos (3 en neurocirugía, 1 en cirugía general), mientras que los 5 pacientes con PGLPS se trataron en servicios quirúrgicos (2 en ORL, 1 en cirugía general y 2 en cirugía vascular).

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 47 ± 17 años, sin diferencias significativas entre los dos tipos de tumores en cuanto a edad. El sexo predominante fue el femenino (serie global: 9 mujeres/5 varones), tanto en los PGLS (5 mujeres/4 varones) como en los PGLPS (4 mujeres/1 varón).

Forma de presentación

La forma de presentación predominante fue el «efecto masa». Diez pacientes consultaron por una masa, tres por crisis adrenérgicas y uno de forma incidental. Cinco enfermos con PGLS fueron diagnosticados por efecto masa y 4 por clínica adrenérgica. Los PGLPS se diagnosticaron en su totalidad por un efecto masa.

Manifestaciones clínicas

En el interrogatorio dirigido de los 14 PGL, 8 refirieron manifestaciones adrenérgicas y 10 sintomatología compresiva local. Seis de los 9 PGLS y dos de los 5 PGLPS tuvieron clínica derivada de la producción hormonal. La clínica derivada del «efecto masa» se presentó en 6/9 PGLS y en 5/5 PGLPS.

Características patológicas

Entre los PGLS, 9 eran únicos y 1 múltiple. Seis tuvieron una localización intraabdominal (5 yuxtaadrenales y 1

Tabla 1 Características clínicas de 14 pacientes con paraganglioma simpático o paraganglioma parasimpático

Caso	Tipo	Edad, años	Sexo	Presentación	Clínica adrenérgica	Efecto masa	Seguimiento
1	PGLS	17	M	Adrenérgica (HTA)	Sí	No	Recidiva y muerte
2	PGLS	42	V	Compresión (lumbalgia)	Sí	Sí	Curación
3	PGLS	46	V	Compresión (dolor abdominal)	Sí	Sí	Curación
4	PGLS	59	M	Compresión (lumbociática)	No	Sí	Curación
5	PGLS	74	M	Compresión (dorsalgia y paresia MMII)	No	Sí	Recidiva y muerte
6	PGLS	51	V	Incidental	Sí	No	Curación
7	PGLS	55	M	Compresión (dolor abdominal)	No	Sí	Curación
8	PGLS	50	V	Adrenérgica (HTA)	Sí	No	Curación
9	PGLS	25	M	Adrenérgica (HTA+crisis)	Sí	No	Curación
10	PGLPS	58	M	Efecto masa (bultoma)	Sí	Sí	Curación
11	PGLPS	41	M	Efecto masa (bultoma)	No	Sí	Persistencia
12	PGLPS	42	M	Efecto masa (bultoma)	No	Sí	Curación
13	PGLPS	74	M	Efecto masa (bultoma)	Sí	Sí	Curación
14	PGLPS	26	V	Efecto masa (bultoma)	No	Sí	Curación

HTA: hipertensión arterial; M: mujer; PGLPS: paraganglioma parasimpático; PGLS: paraganglioma simpático; V: varón.

Tabla 2 Características de los tumores extirpados en 14 pacientes con paraganglioma simpático o paraganglioma parasimpático

Caso	Tipo	Tamaño, mm	Productor	IHC	Localización	Único/múltiple
1	PGLS	50	Sí	Sí	Yuxtaadrenal	Múltiple
2	PGLS	30	—	Sí	Intrarraquídeo	Único
3	PGLS	15	—	—	Yuxtaadrenal	Único
4	PGLS	30	—	Sí	Intrarraquídeo	Único
5	PGLS	65	—	—	Intrarraquídeo	Único
6	PGLS	30	Sí	Sí	Yuxtaadrenal	Único
7	PGLS	—	Sí	—	Paraaórtico	Único
8	PGLS	45	—	—	Yuxtaadrenal	Único
9	PGLS	50	Sí	—	Yuxtaadrenal	Único
10	PGLPS	37	—	Sí	Carotídeo	Único
11	PGLPS	70	—	—	Carotídeo	Único
12	PGLPS	7	—	Sí	Timpánico	Único
13	PGLPS	25	—	—	Carotídeo	Único
14	PGLPS	—	—	—	Carotídeo	Único

IHC: inmunohistoquímica; PGLPS: paraganglioma parasimpático; PGLS: paraganglioma simpático.

aorticosimpáticos) y 3 paravertebrales (tabla 2). Los 5 PGLPS fueron únicos (4 carotídeos y 1 yugulotimpánico). No existieron diferencias significativas en cuanto a la localización única o múltiple entre los PGLS y PGLPS.

El tamaño tumoral medio fue de 38 ± 19 mm de diámetro mayor sin diferencias relevantes entre ambos tipos de tumores (PGLS [9 ± 16 mm] y PGLPS [35 ± 30 mm]).

La histología fue benigna en todos los PGLPS, mientras que 2 PGLS mostraron signos de malignidad (invasión de los tejidos adyacentes). La inmunohistoquímica fue positiva en todos los tumores analizados (6/14).

Tratamiento

La intervención quirúrgica fue realizada por los distintos especialistas según la localización del tumor. La preparación quirúrgica se efectuó con alfabloqueo selectivo e hidratación en los casos en los que se conocía la capacidad productora de catecolaminas (4 pacientes: 1, 6, 7 y 9). A pesar de esta preparación, 3 enfermos presentaron alteraciones hemodinámicas durante la intervención. Otros 2 pacientes, en los que no se hizo preparación quirúrgica por no haber sido estudiados desde el punto de vista neuroendocrino, tuvieron incidencias durante la intervención en probable relación con la liberación de catecolaminas al movilizar la masa (2 pacientes: 3 y 10).

Resultados del tratamiento

No se observaron diferencias significativas en la evolución de los dos tipos de tumores. Tras la extirpación del tumor, 7 enfermos con PGLS y 4 enfermos con PGLPS quedaron libres de enfermedad. Un enfermo con PGLPS intracraneal tiene un tumor residual (imposibilidad de extirpación completa) y 2 pacientes con PGLS murieron por enfermedad diseminada.

Estudio genético

Se realizó un estudio de la actividad enzimática SDH, subunidades B, D y C, en el plasma de 2 pacientes con PGL yuxtaadrenales, 2 PGL paravertebrales y 4 PGL carotídeos aparentemente esporádicos. La actividad de la enzima SDH fue negativa en todos ellos.

Discusión

Este estudio analiza las características clínicas de una serie consecutiva de 14 enfermos con tumores derivados del tejido cromafín extraadrenal (los PGL). Además, hemos analizado las características clinicoevolutivas comparando dos subgrupos (PGLS y PGLPS). El estudio muestra las limitaciones propias de un estudio retrospectivo y de pequeño tamaño muestral. No obstante, posee la fortaleza de que todos los enfermos fueron diagnosticados de PGL sobre la base de un estudio histopatológico.

En nuestra serie, el sexo predominante fue el femenino y la edad media de presentación fue la quinta década, al igual que en las series de PGL aparentemente esporádicos que se han descrito (quinta a sexta décadas)⁸⁻¹⁰.

En la serie de Houtum et al¹¹, que incluyó a 40 PGLPS familiares, el 37,5% presentó hiperproducción catecolamínica y el 20% se asoció a FC. Estos autores han estimado que el 17,5% de los PGLPS familiares produce catecolaminas. En nuestra serie, la frecuencia de funcionalidad hormonal fue de 8/14 pacientes sobre la base de los datos clínicos y el comportamiento intraoperatorio, pero sólo se confirmó por estudio bioquímico en los 4 pacientes en quienes se determinaron niveles hormonales. Comparando los 2 tipos de tumores (PGLS y PGLPS), observamos que los PGL infracervicales son tumores más productores y malignos que los localizados en la cabeza y el cuello.

La malignidad y la multicentricidad de los pacientes incluidos en esta serie presentada fueron similares al 10%

descrito en las grandes series¹¹. El riesgo de malignización depende esencialmente del defecto genético y se ha estimado en torno al 10%. No obstante, se han descrito mutaciones germinales ocultas en más del 20% de los tumores del tejido cromafín aparentemente esporádicos¹².

El diagnóstico de estos tumores depende en gran medida de su localización. Son de crecimiento extremadamente lento y, si no son funcionantes, se suelen diagnosticar por el «efecto masa». A nivel cervical se manifiestan como «bultoma», que suele ser asintomático, pero a nivel paravertebral pueden manifestarse por una compresión nerviosa. En nuestra serie, solo 3/9 PGLS se diagnosticaron por sintomatología adrenérgica, pero en el interrogatorio dirigido 6/9 enfermos con PGLS y 3/5 enfermos con PGLPS presentaron clínica compatible con un aumento de la producción de catecolaminas. En esta serie, la mayoría de los PGL se diagnosticaron una vez extirpados a partir de la información histopatológica; de ahí que sólo se realizase un estudio bioquímico en 4 pacientes con sospecha clínica de producción de catecolaminas (PGLS de localización yuxtaadrenal). El hecho de que presentaran alteraciones hemodinámicas durante la cirugía tanto los pacientes con producción de catecolaminas confirmada (3/4) como los enfermos (1 PGLS y 1 PGLPS) en los que se sospechó a posteriori debido a una clínica sugestiva permite concluir que muchos tumores extraadrenales presentan manifestaciones adrenérgicas. La dispersión de los distintos servicios donde fueron diagnosticados los 14 enfermos de esta serie pudo dificultar su correcto manejo, sobre todo los pacientes con PGLS paravertebrales y los PGLPS, diagnosticados en el estudio anatomopatológico y sin datos bioquímicos previos al tratamiento quirúrgico.

En resumen, el análisis de esta serie de 14 enfermos con PGL nos ha permitido valorar su potencial secreción hormonal, el riesgo quirúrgico, la malignidad, la multifocalidad y la afectación familiar. Una conclusión derivada de este análisis es la recomendación de que el estudio de estos tumores se realice en un entorno especializado que, al igual que en los FC esporádicos, incluya el análisis de la actividad de la enzima SDH antes de la cirugía¹³.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kimura N, Chetty R, Capella C, Young Jr. WF, Koch CA, Lam KY, et al. Extra-adrenal paraganglioma: Carotid body, jugulotimpanic, vagal, laryngeal, aortico-pulmonary. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon, France: IARC Press; 2004. p. 159–1.
2. Baguet JP, Hammer L, Mazzucco TL, Chabre O, Mallion LM, Sturm N, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: A retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:681–6.
3. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-art and future prospect. *Endocr Rev*. 2003;24:539–53.
4. Neumann H, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002;346:1459–66.
5. Giménez-Roqueplo A-P, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res*. 2003;63:5615–21.
6. Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peçzkowska M, Gómez CF, Strassburg T, et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA*. 2005;294:2057–63.
7. Neumann HP, Pawlu C, Peçzkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 2004;292:943–51.
8. Gulya AJ. The glomus tumor and its biology. *Laryngoscope*. 1993;103:7–15.
9. Arts HA, Fagan PA. Vagal body tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;105:78–85.
10. Jackson CG, Harris PF, Glasscock ME, Fritsch M, Dimitrov E, Jhonson GD, et al. Diagnosis and management of paragangliomas of the skull base. *Am J Surg*. 1990;159:389–93.
11. Houtum WH, Corssmit EPM, Douwes Dekker PB, Jansen JC, Van der Mey AGL, Bröcker-Vriends AHJT, et al. Increased prevalence of catecholamine excess and pheochromocytomas in a well-defined Dutch population with SDHD-linked head and neck paragangliomas. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:87–94.
12. Thischer AS, Arthur S. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: Updates. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1272–84.
13. Hervás Abad E, Páramo Fernández C, Casteràs Román A, Luna Cano R, Encisa de Sá JM, García-Mayor RV. Similitudes y discrepancias en las características clinicopatológicas de feocromocitomas y paragangliomas. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:519–24.