

Paraganglioma funcional extraadrenal, una causa infrecuente de eclampsia

Functional Extradrenal Paraganglioma, an Infrequent Cause of Eclampsia

Ana Orduz¹, Óscar Guevara^{2,6}, Leonardo Rojas³, Óscar Messa⁴, Felipe Fierro³, Mario Abadia², Fabián Neira⁵, Deyanira González³, Alfredo Romero⁴, Gloria Garavito³

1 Grupo de Cirugía de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

2 Departamento de Cirugía Gastrointestinal, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

3 Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

4 Grupo de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

5 Grupo de Radiología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

6 Departamento de Cirugía Gastrointestinal, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

Resumen

Los paragangliomas funcionales son tumores raros, originados en el tejido cromafín extraadrenal productor de catecolaminas, y su presentación durante el embarazo es aún más inusual; existen pocos casos de esta condición reportados en la literatura. No obstante, la sospecha de paraganglioma debe ser tenida en cuenta como diagnóstico diferencial en pacientes con hipertensión durante el embarazo; en especial, cuando esta se presenta de manera paroxística antes de la semana 20 de gestación, asociada a fogajes faciales, sin proteinuria ni edemas. La confirmación se realiza mediante pruebas bioquímicas e imagenológicas, y el tratamiento es principalmente quirúrgico; se da especial atención al control pre, trans y postoperatorio de las cifras tensionales y del estado hemodinámico de la paciente, dada la naturaleza del tumor. Este artículo presenta el caso de una mujer adulta con diagnóstico de paraganglioma funcional retroperitoneal, cuya primera manifestación clínica fue eclampsia. Seguidamente se hace una breve revisión de la literatura relacionada.

Palabras clave: Paraganglioma extraadrenal, preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo

Abstract

Functional paragangliomas are rare tumors which originate in the extra-adrenal chromaffin tissue which produces catecolaminas; and, their appearance during pregnancy is even rarer; very few cases have been reported upon in the literature. Nevertheless, the suspicion of paraganglioma should be considered as a differential diagnosis in pregnant patients with hypertension, especially when occurring paroxistically before the 20th month of gestation, and when associated with facial flushing unaccompanied by proteinuria or edemas. Confirmation is made with biochemical or imaging tests, and treatment is primarily surgical. Special attention is paid to patient's blood pressure stats and hemodynamic state at pre-, trans- and postoperative stages, due to the nature of the tumor. This article presents the case of an adult female diagnosed with functional extradrenal paraganglioma whose first clinical manifestation was eclampsia. A brief review of the related literature is also included.

Key words: Paraganglioma, Extra-Adrenal, Pre-Eclampsia, Hypertension, Pregnancy-Induced.

Correspondencia

Ana Orduz. Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª No. 9-85. Bogotá, Colombia.

Tel: (571) 3341111.

Correo electrónico: anaorduz@hotmail.com

Fecha de recepción: 24 enero del 2011. Fecha de aprobación: 11 de octubre del 2011.

Introducción

Los tumores productores de catecolaminas provenientes de las células cromafines pueden estar localizados en la médula de la glándula suprarrenal o por fuera de la glándula, pero en ambos casos son derivados de la cresta neural del embrión.

Los tumores de la médula suprarrenal son los feocromocitomas y los extraadrenales son los paragangliomas; ambos tienen un comportamiento funcional idéntico, con métodos diagnósticos y manejo extrapolable. Estos últimos (paragangliomas), corresponden al 10%-18% de los casos (1). Si bien hay reportados más de 200 casos de feocromocitoma en embarazadas (2), la asociación a paraganglioma es rara. A continuación se presenta un caso de un paraganglioma, cuya primera manifestación fue eclampsia; luego se presenta una breve revisión de la literatura relacionada. Para esto se realizó una búsqueda de la literatura en Medline®, entre el 1° de enero de 1966 y el 1° de enero de 2011.

Caso clínico

Mujer de 19 años, quien en abril de 2008, durante el séptimo mes de su primer embarazo, presentó cuadro clínico de hipertensión arterial severa y eclampsia que requirió cesárea de urgencia y hospitalización durante 25 días en unidad de cuidado intensivo (UCI), con coma inducido y ventilación mecánica prolongada. Al egreso de UCI persiste con hipertensión arterial de difícil manejo; fue tratada con Clonidina 150 mcg día y Enalapril 20 mg cada 12 horas.

Dos meses después la paciente requiere reconstrucción traqueal, por estenosis subglótica, secundaria a intubación prolongada. Presenta infecciones urinarias a repetición, por lo que se le realiza ecografía renal que reporta como hallazgo incidental una masa retroperitoneal. Se amplía estudio con tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, y esta evidencia una masa que rodea el tronco celiaco y desplaza inferiormente la arteria mesentérica superior, así como la anterior, y lateralmente, la vena cava, de 6 x 3,5 x 7 cm. Se realiza biopsia percutánea con patología sospechosa de tumor neuroendocrino, por lo cual se la remite al Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Valorada por primera vez en la institución en noviembre de 2009 con clínica de hiperhidrosis y oleadas de calor exclusivamente en el rostro, con

cifras tensionales dentro de límites normales, toma medicación antihipertensiva mencionada. Al examen físico evidencia cicatriz mediana infraumbilical por antecedente quirúrgico de cesárea, sin otros hallazgos de importancia. Con sospecha diagnóstica de paraganglioma retroperitoneal funcionante, se inician estudios para confirmar el diagnóstico.

Se revisan placas y bloques de patología de la biopsia, a raíz de lo cual se observa tejido conectivo infiltrado por células neoplásicas que forman pseudolobulillos con abundantes canales vasculares; las células son poligonales, con citoplasma eosinófilo y núcleos uniformes redondos. No hay mitosis. Los hallazgos son compatibles con neoplasia; probablemente, neuroendocrina, sin descartar otra histogénesis (incluyendo neoplasia solido-pseudopapilar pancreática). Estudio de inmunohistoquímica informa lesión epitelioide positiva para cromogranina, sinaptofisina, CD56, PGP: 9,5, S100 y citoqueratina dudoso, lo que sugiere como primera opción paraganglioma.

Gammagrafía con octreotide reporta masa retroperitoneal localizada a la altura de la región del tronco celiaco y la región pancreática, de aspecto lobulado, que mide 8,8 cm x 6,1 cm, y que expresa receptores de somatostatina.

El hemograma muestra que las pruebas de función renal y los electrolitos séricos fueron normales. Cromogranina: 360 U/L, (Elisa hasta 200 U/L), normetanefrina: 4.155 pg/ml (control <149), y metanefrinas totales: 4.188 pg/dl (control <206).

Se realizó un rastreo con metaiodobencilguanidina (MIBG-I-131 1MCI), detectando retención focal del trazador, con efecto de masa en la región del epigastrio, que se correlaciona con la masa localizada a la altura del tronco celiaco, compatible con paraganglioma. No se aprecian otras lesiones que concentren MIBG (figura 1).

En julio de 2010 se actualizan imágenes con TAC abdominopélvico contrastado; se observa masa de apariencia neoplásica que capta intensamente el contraste, con zona focal de necrosis en ubicación retroperitoneal, la cual desplaza, en sentido anterior, cabeza y cuerpo pancreáticos, con diámetro transversal de 9 cm y anteroposterior de 5 cm. La lesión se dispone posteromedial a la vena cava inferior, que se encuentra desplazada y lateral a la aorta abdominal. Órganos sólidos abdominales sin compromiso visible. No hay otras masas (figura 2).

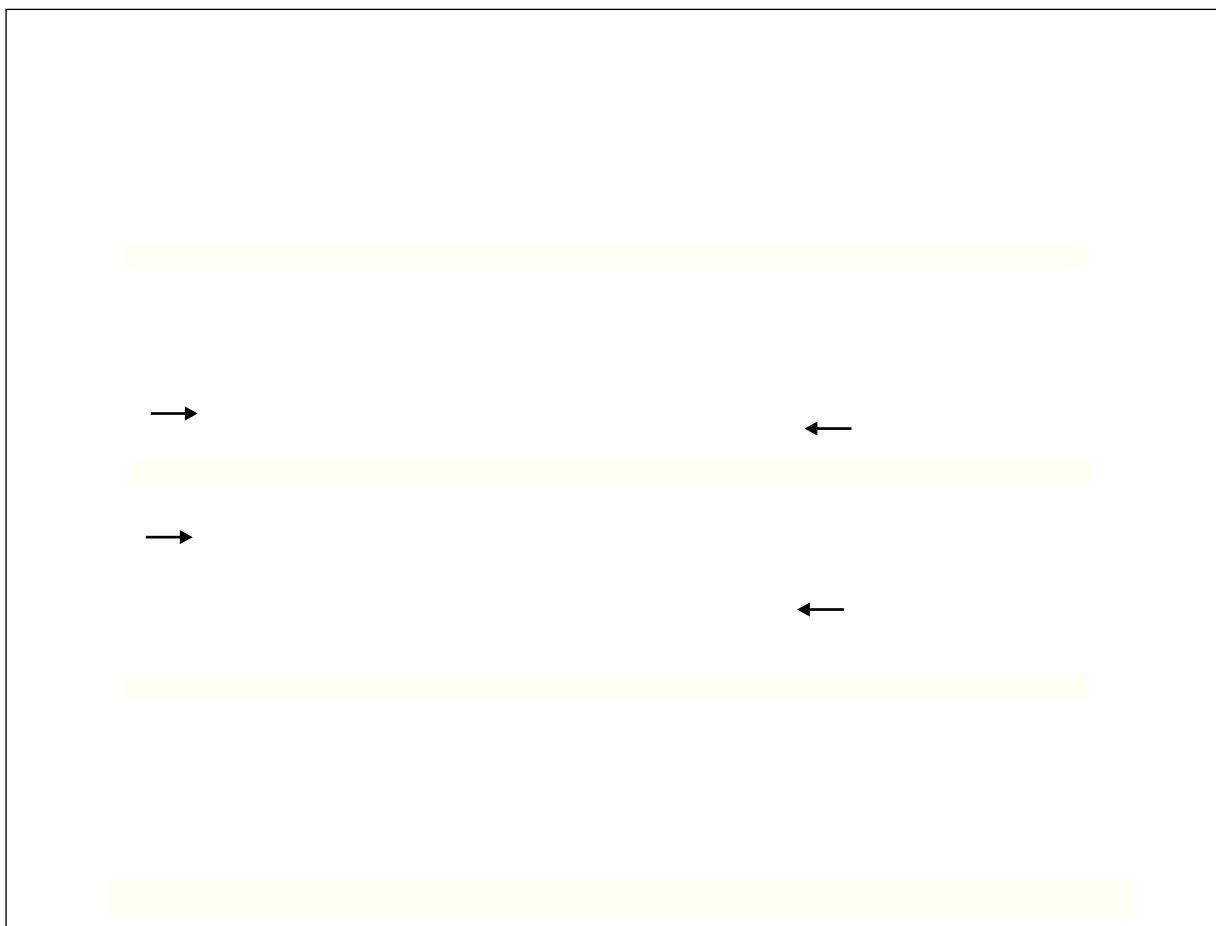


Figura 1. Gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG-I-131 1MCI), detectando retención focal del trazador, con efecto de masa localizada a la altura del tronco celiaco, compatible con paraganglioma.

La paciente tiene radiografía de tórax dentro de límites normales. Valorada en junta médica interdisciplinaria con diagnóstico de paraganglioma retroperitoneal extraadrenal, se decide llevar a cirugía, para resección quirúrgica de la lesión, previa embolización.

El 3 de septiembre de 2010 se hizo embolización de la lesión por parte del servicio de Radiología In-

tervencionista, y se encontró que el principal aporte sanguíneo estaba dado por ramas de la primera arteria lumbar derecha, la cual se embolizó selectivamente. De manera adicional, el tumor recibe aporte sanguíneo de tipo capilar, derivado de la rama intercostal T11 izquierda, de la porción proximal del tronco celiaco, y de ramas celiacas de la arteria mesentérica superior, las cuales, por sus características, no son susceptibles de embolización.



Figura 2. TAC abdominal contrastado (13 de julio del 2010).

El 6 de septiembre de 2010 se llevó a la paciente a cirugía, previo alfabloqueo farmacológico con Prazosin 1 mg cada 12 horas. Se realizó monitoria invasiva con línea arterial, con comportamiento hemodinámico fluctuante y tendencia a la hipertensión arterial, por lo cual requirió manejo con vasodilatadores (nitroprusiato).

Intraoperatriamente se encontró una masa 8 cm x 7 cm x 5cm, de consistencia cauchosa, bien delimitada (figuras 3 y 5), ubicada en la cara anterior de la aorta abdominal, entre el origen del tronco celíaco y la arteria mesentérica superior, que la rodea 180° en su cara anterosuperior y desplaza hacia la derecha la vena cava; en su límite inferior rodea el borde superior de la arteria renal derecha y pasa posterior a la vena renal izquierda. En su cara anterior desplaza la vena porta y la cabeza, el istmo y el cuerpo del páncreas, sin infiltrarlo. La masa está nutrida por múltiples vasos, provenientes, principalmente, de la aorta y sus ramas.

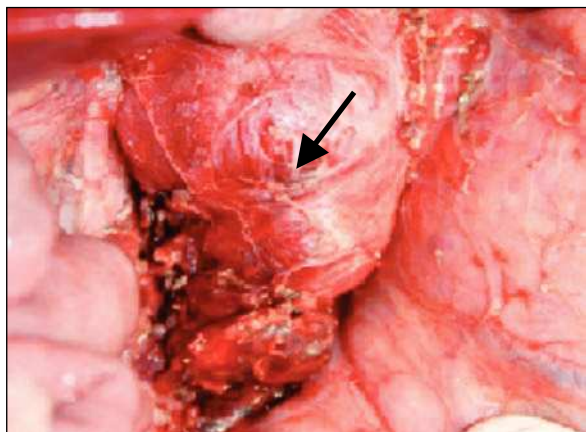


Figura 3. Paraganglioma interaorto-cavo

Se logró escisión completa de la lesión (figura 4). La paciente presentó sangrado transoperatorio de, aproximadamente, 4.000 ml, por lo cual requirió transfusión intraoperatoria de 8 unidades de glóbulos rojos y 6 unidades de plasma fresco congelado. Se mantuvo normotensa durante la última hora de cirugía, y durante el postoperatorio, que fue manejado en la UCI durante 6 días, con evolución satisfactoria, por lo cual se la traslada a unidad de cuidados básicos hasta el octavo día postoperatorio, y se le da salida con control en la consulta externa.

El diagnóstico histopatológico definitivo fue paraganglioma, con pruebas de inmunohistoquímica positivas para cromogranina, sinaptofisina, CD 56

y S100 (células sustentaculares), Ki67: 2% y citoqueratina negativa. Se realizó control de catecolaminas en orina de 24 horas, 6 semanas después del procedimiento; reportó ácido vanilmandélico 4,1Mg/24H (2-14), epinefrina 5,1UG/24H (0,5-13,5), norepinefrina 59,3UG/24H (19-82).

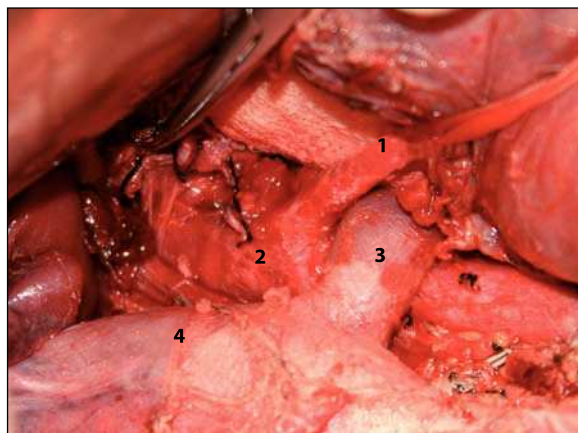


Figura 4: Lecho quirúrgico

1. Arteria mesentérica superior, 2. Arteria aorta, 3. Vena renal izquierda, 4. Vena cava inferior

Hasta el momento actual, después de 3 meses de seguimiento, su evolución es adecuada y mantiene cifras tensionales normales, sin requerir medicamentos antihipertensivos.



Figura 5. Pieza quirúrgica.

Discusión

Los paragangliomas funcionales son tumores raros originados en el tejido cromafín extraadrenal productor de catecolaminas. Su nombre deriva de la estrecha asociación a los ganglios del sistema nervioso simpático. Las localizaciones más habituales son el órgano de Zuckerkandl (situado entre la ar-

teria mesentérica inferior y la bifurcación de la aorta), la vejiga urinaria, el tórax y el hilio renal.

Aproximadamente un 10% de los paragangliomas puede mostrar una evidencia histológica de malignidad, dada por la invasión a órganos adyacentes, o enfermedad metastásica. El pleomorfismo celular, la mitosis y la atipia nuclear se pueden observar tanto en lesiones benignas como en las malignas (2,3).

La presentación familiar se encuentra en, aproximadamente, un 10% de los casos; la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo IIA y IIB y las displasias neuroectodérmicas son los síndromes más comúnmente asociados (4). Recientemente los síndromes asociados a paragangliomas (PGL) han atraído especial atención, después de la identificación del gen que codifica para la subunidad D de la succinato deshidrogenasa (SDHD), relacionado con susceptibilidad para PGL tipo 1 (PGL-1), y el gen que codifica para la subunidad B de la succinato deshidrogenasa (SDHB), asociado a susceptibilidad para PGL tipo 4 (PGL-4).

Las mutaciones en la SDHD que llevan a PGL-1 se asocian más a menudo a paragangliomas multifocales, y las mutaciones en la SDHB asociadas a PGL-4 más habitualmente desarrollan enfermedad maligna y neoplasias extraparagangliónicas, como carcinomas de células renales y de tiroides. Los pacientes con estos síndromes requieren un tamizaje clínico temprano, con pruebas de cribado apropiadas (5,6).

Los paragangliomas se caracterizan por la producción excesiva de catecolaminas, lo que lleva a un aumento de la presión arterial y a otros síntomas derivados del incremento de catecolaminas. Estos tumores secretan, fundamentalmente, dopamina y noradrenalina. Los situados en el órgano de Zuckerkandl y los de localización suprarrenal (feocromocitomas), por producir la enzima feniletanolamina-N-metil-transferasa, que convierte la noradrenalina en adrenalina, también secretan adrenalina (7).

El diagnóstico inicial implica la demostración de hipersecreción de catecolaminas o sus metabolitos en sangre o en orina. Las metanefrinas y las normetanefrinas tienen reportadas sensibilidades cercanas al 99%, con especificidad del 89% en el diagnóstico de feocromocitoma o paraganglioma medidas en plasma, y del 97% y el 69%, respectiva-

mente, cuando son medidas en orina. Por otro lado la norepinefrina y la epinefrina tienen sensibilidad del 84 % y especificidad del 81% cuando son medidas en plasma, y del 86% y el 88%, respectivamente, cuando son medidas en orina de 24 horas.

El ácido vanilmandélico, una de las pruebas tradicionales en orina, tiene una sensibilidad del 64%, pero especificidad del 95%: una de las más altas de todas las pruebas. Todos estos valores varían dependiendo de la edad. Como pruebas recientemente descritas cabe mencionar la Cromogranina A, con sensibilidad del 86% y especificidad del 74%; en caso de combinarla con la medición de catecolaminas en orina su sensibilidad puede alcanzar el 100% (8-10).

Una vez corroborada la alteración bioquímica se procede a la localización. La tomografía computarizada (TC) puede detectar hasta el 95% de las masas; especialmente, cuando se realiza protocolo de suprarrenales, con medición de la Unidades Hounsfield y el lavado posterior a la administración del medio de contraste, lo cual aporta datos en cuanto a la naturaleza de la lesión, y, por lo tanto, generalmente constituye la prueba de localización que primero se realiza (7, 11).

La resonancia magnética (RM), por sus altos índices de sensibilidad (98%), es otra prueba solicitada a menudo. Por otra parte, la amina radiomarcada utilizada en la gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG-I-131 IMCI) es captada selectivamente por el tejido cromafín, lo cual convierte a esta técnica de medicina nuclear en una de las más útiles para la localización y el seguimiento o la detección de enfermedad metastásica en pacientes con paragangliomas, con especificidad cercana al 95%, pero, desafortunadamente, sensibilidad de solo el 70% (1,3).

Entre las pruebas que están ganando aceptación progresivamente cabe mencionar la tomografía con emisión de positrones (PET) DOPA, PET FDA (fluoro dopamina), PET Galio y PET FDG (fluoro deoxiglucosa), las cuales serán más importantes a medida que haya mayor disponibilidad para su realización (12).

Se debe recordar, por otra parte, que los paragangliomas pueden hacer parte de alteraciones genéticas y de síndromes familiares específicos, los cuales establecen pronósticos variados en cuanto a multifocalidad, malignidad, neoplasias asociadas, etc.

Ante tal panorama, el estudio inmunohistoquímico, el genético y el enzimático se convierten en parte integral del estudio de los pacientes (13,14).

La presentación de paragangliomas durante el embarazo, como en el caso de la paciente objeto de estudio, es aún más rara, y en la literatura existen pocos reportes de esta condición. Su manejo exige una atención especial, por la alta mortalidad materno-fetal asociada.

La incidencia reportada para los feocromocitomas en el embarazo es menor a 0,2 por 10.000 embarazos (15); la frecuencia es del 0,1% al 1% de las mujeres embarazadas con hipertensión, y la de paragangliomas es aún menor.

El diagnóstico debe considerarse cuando se encuentra hipertensión severa paroxística antes de las 20 semanas de gestación, o se asocia a cefalea, palpitaciones y diaforesis: la llamada tríada clásica del feocromocitoma. Encontrar esta tríada en presencia de hipertensión aumenta la probabilidad de encontrar feocromocitoma. Para ayudar a diferenciar el cuadro de una preeclampsia, en estos tumores usualmente se presenta *flushing*, y no hay edema ni ganancia de peso; tampoco, proteinuria ni trombocitopenia (2).

El control de la tensión arterial por bloqueo adrenérgico α , y posteriormente β , siempre constituye la medida inicial de mayor importancia en el tratamiento y el control de síntomas.

El tratamiento definitivo es la escisión quirúrgica del tumor. El manejo preoperatorio de los pacientes debe ir encaminado a prevenir una crisis cardiovascular desde la inducción anestésica y durante la cirugía, secundaria a la liberación excesiva de catecolaminas provocada por la manipulación del tumor. Esta preparación debe efectuarse mediante bloqueo alfa-adrenérgico y la restauración adecuada del balance hidroelectrolítico, que garantice una adecuada repleción de volumen desde la etapa prequirúrgica.

Los betabloqueadores contribuyen a prevenir la taquicardia y otros tipos de arritmias, pero no deben administrarse a menos que se hayan iniciado previamente alfabloqueadores; de lo contrario, el efecto betabloqueador inhibiría la vasodilatación inducida por la adrenalina, y llevaría a una mayor hipertensión y a la fatiga del ventrículo izquierdo (16).

Previamente al inicio de la cirugía debe garantizarse una vía venosa central y el monitoreo invasivo de presión arterial. Intraoperatoriamente, las crisis hipertensivas pueden ser manejadas con nitroprusiato sódico, y las taquiarritmias, con betabloqueantes o antiarrítmicos. Por lo menos durante las primeras 24 horas postoperatorias, el paciente debe ser monitorizado en UCI, para control de posibles arritmias o de hipotensión secundaria a vasodilatación compensatoria por detención en la secreción excesiva de catecolaminas (15).

Si el tumor se diagnostica durante los dos primeros trimestres del embarazo la recomendación en múltiples series es realizar la resección quirúrgica. Algunos autores, en casos seleccionados, han utilizado manejo conservador si el diagnóstico es durante el tercer trimestre, dado el tamaño del útero y el riesgo de sangrado durante la intervención, y han pospuesto la resección para el puerperio (17). Otros grupos sugieren realizar una cesárea segmentaria con el feto a término, seguida —pero de manera concomitante— de la resección quirúrgica del tumor, con resultados satisfactorios en la madre y el recién nacido (18).

Tratamientos adicionales a la aproximación quirúrgica comprenden la embolización del tumor, lo que, además de contribuir al control de los síntomas, controla la vascularización, y en algunas ocasiones hace operable este tipo de tumor. La administración de MIBG con dosis terapéuticas repetitivas entre 100 y 400 mCi constituye una medida sistémica útil en el control de los síntomas, además del efecto sobre la masa tumoral en casos de enfermedad metastásica inoperable o residual postQx.

Otra terapia la constituye la quimioterapia sistémica. Los regímenes más usados son la estreptozocina y una combinación de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina, con una tasa de respuesta de, aproximadamente, un 50%, al igual que el manejo con metaiodobencilguanidina (MIBG-I-131 IMCI) La radioterapia solo es eficaz en metástasis óseas (7).

El seguimiento de estos pacientes debe llevarse a cabo mediante medición de niveles de metanefrinas libres en plasma, por ser una prueba más sensible y específica, y el momento ideal para su toma es 6 semanas después de la cirugía, a los 6 meses, y luego, anualmente (8).

Concluyendo, la hipertensión arterial durante el embarazo secundaria a la presencia de un paragan-

glioma funcional extraadrenal es extremadamente rara, pero debe ser tenida en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales; sobre todo, en pacientes con cursos clínicos bizarros, como es el caso de este reporte. Se debe prestar especial atención al enfoque diagnóstico y terapéutico pertinentes, dirigidos a disminuir la alta morbilidad materno-fetal asociada.

Referencias

1. Donckier JE, Michel L. Pheochromocytoma: state-of-the-art. *Acta Chir Belg*. 2010;110:140-8.
2. Oliva R, Angelos P, Kaplan E, et al. Pheochromocytoma in pregnancy: a case series and review. *Hypertension*. 2010;55:600-6.
3. Manger WM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: diagnosis and management update. *Curr Hypertens Rep*. 2004;6:477-84.
4. Koch CA. Molecular pathogenesis of MEN2-associated tumors. *Fam Cancer*. 2005;4:3-7.
5. Erlic Z, Neumann HP. Diagnosing patients with hereditary paraganglial tumours. *Lancet Oncol*. 2009;10:741.
6. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 2004;292:943-51.
7. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, et al. *The M.D. Anderson surgical oncology handbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
8. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002;287:1427-34.
9. Lenders JW. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70:161-5.
10. Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, et al. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:287-93.
11. Pitiakoudis M, Koukourakis M, Tsaroucha A, et al. Malignant retroperitoneal paraganglioma treated with concurrent radiotherapy and chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16:580-1.
12. Fottner C, Helisch A, Anlauf M, et al. 6-18F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to 123I-metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2800-10.
13. Neumann HP, Eng C. The approach to the patient with paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2677-83.
14. Gill AJ, Benn DE, Chou A, et al. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol*. 2010;41:805-14.
15. Dugas G, Fuller J, Singh S, et al. Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review of anesthetic management. *Can J Anaesth*. 2004;51:134-8.
16. Desai AS, Chutkow WA, Edelman E, et al. Clinical problem-solving. A crisis in late pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;361:2271-7.
17. Miller C, Bernet V, Elkas JC, et al. Conservative management of extra-adrenal pheochromocytoma during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;105:1185-8.
18. Verstraeten P, de Boer R. Pregnancy and functional paraganglioma. Case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1987;26:157-64.