

CARTA CIENTÍFICA

Ganglioneuroma adrenal: dilema clínico-quirúrgico acerca de un hallazgo fortuito

Adrenal ganglioneuroma: clinical and surgical dilemma concerning an incidental finding

El ganglioneuroma es una neoplasia benigna derivada de la cresta neural, compuesta de células ganglionares maduras y células de Schwann¹. La localización más frecuente es el mediastino posterior y, en segundo lugar, el retroperitoneo. Solo una pequeña proporción de ganglioneuromas se originan en la médula suprarrenal (15-30%)¹.

El empleo sistemático de pruebas de imagen ha incrementado la frecuencia del diagnóstico de incidentalomas adrenales. La mayoría de estas lesiones son adenomas benignos no funcionantes. Otras lesiones menos frecuentes son el adenoma productor de cortisol, feocromocitoma, metástasis, carcinoma adrenal y mielolipoma. Con menor frecuencia encontramos lesiones como quistes, lesiones inflamatorias o infecciosas, hemorragia suprarrenal bilateral o, como en el caso que presentamos, ganglioneuroma².

Nuestro caso clínico es una mujer de 61 años con antecedente de pénfigo vulgar en 1998 que precisó corticoterapia en dosis altas. No refería reacciones alérgicas medicamentosas conocidas, ni tampoco destacaban antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus ni dislipidemia. En el estudio de tos crónica se realiza tomografía computarizada (TC) torácica donde se detecta una masa suprarrenal izquierda de 61 × 47 × 37 mm con contornos polilobulados y valores de atenuación de 20-30 Unidades Hounsfield (UH) en cortes basales (fig. 1; no se utilizó contraste oral ni intravenoso debido a que el radiólogo sospechó feocromocitoma al examinar las imágenes basales). Es enviada al servicio de endocrinología para estudio de incidentaloma suprarrenal izquierdo. En la anamnesis clínica la paciente refería dolor en región lumbar izquierda en reposo. En el interrogatorio específico no mostraba síndrome constitucional ni datos de hipercortisolismo (obesidad central, estrías, debilidad muscular, hematomas, cambios de humor, hirsutismo, acné), de hiperandrogenismo ni de hiperaldosteronismo (HTA, debilidad muscular, nicturia, poliuria, polidipsia), ni crisis indicativas de feocromocitoma.

En la exploración física se detectaron los siguientes datos: peso 57,5 kg, talla 150 cm, IMC 25,6 kg/m², circunferencia cintura 92 cm, PA decúbito 155/95 mmHg y

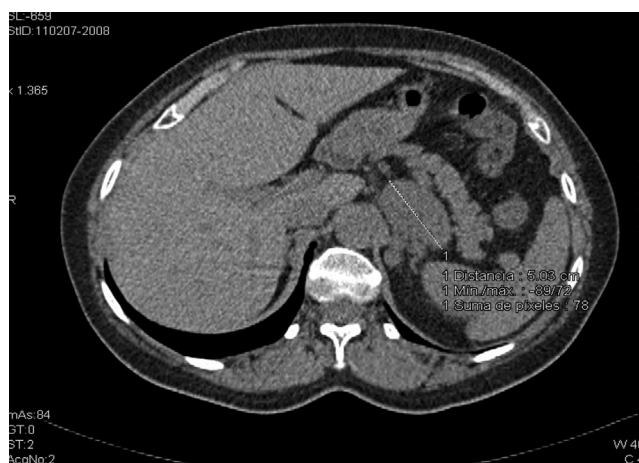


Figura 1 Sección transversal de tomografía computarizada que muestra la lesión adrenal izquierda, con tamaño > 4 cm y atenuación > 10 UH. Ambos datos son orientativos de causas malignas de incidentaloma adrenal, pero este caso es una excepción importante a esta regla.

bipedestación 145/90 mmHg. Tiroides normal, no se observaban neurofibromas, lesiones indicativas de amiloidosis cutánea, ni datos clínicos de hipercortisolismo ni hiperandrogenismo aparentes. En la palpación abdominal no se observaban masas. En los análisis solicitados tanto el hemograma como la bioquímica general eran normales. En orina de 24 h: creatinina 1,0 g/24 h (0,6-2,0), diuresis 1.800 ml (1.000,0-1.800,0), cortisol 212,40 µg/24 h (42,0-218,0). En la segunda orina de 24 h: adrenalina < 4 µg/24 h (0,0-18,0), noradrenalina 31 µg/24 h (0,0-80,0), dopamina 166 µg/24 h (0,0-400,0), metanefrina fraccionada 167 µg/24 h (74,0-297,0), normetanefrina fraccionada 164 µg/24 h (105,0-354,0), metanefrinas totales 331 µg/24 h (170,0-700,0). El cortisol libre urinario y las metanefrinas se repitieron siendo normales, en ausencia de fármacos con posible interferencia en la determinación de las mismas. El estudio de hormonas plasmáticas fue el siguiente: testosterona 0,28 ng/ml (0,15-0,71), 17-OH-progesterona 0,2 ng/ml (0,0-0,0), androstendiona 0,5 ng/ml (0,9-3,0), DHEAS 42,7 µg/dl (59,0-296,0), ACTH 13,8 pg/ml (0,0-46,0), cortisol 11,8 µg/dl (6,0-28,0), adrenalina < 20 pg/ml, noradrenalina 392 pg/ml, dopamina < 20 pg/ml, renina < 0,10 ng/ml/h (1,9-6,0), aldosterona 197 pg/ml (35,0-275,0).

La resonancia magnética abdominal realizada con cortes axiales potenciados en T1 (fase y fuera de fase) y T2 detectó una masa suprarrenal izquierda de 56 mm de diámetro anteroposterior por 56 mm de diámetro craneocaudal y 35 mm de diámetro transversal, que mostró una señal intermedia en las secuencias potenciadas en T1, sin focos de hiperintensidad de señal y sin pérdida de señal en secuencias fuera de fase, lo cual excluía contenido lipídico. En las secuencias potenciadas en T2 predominaba señal baja con zona superior y medial de hiperintensidad de señal. En el resto de la masa suprarrenal se mostraba hipocaptación de contraste, con un área central casi avascular. Desde el punto de vista radiológico indicaba tumor cromafín sin poder descartar metástasis suprarrenal o carcinoma adrenocortical. No se identificaron adenopatías en el resto del retroperitoneo ni lesiones hepáticas indicativas de metástasis.

Ante la sospecha de carcinoma por el tamaño y las características radiológicas se decidió la extirpación quirúrgica. La amplia experiencia del cirujano en vía laparoscópica hizo que esta fuera la primera opción, con un abordaje transperitoneal. El tiempo quirúrgico fue de 60 min y transcurrió sin complicaciones. La anatomía patológica informó una masa suprarrenal de $6 \times 4,5 \times 2,5$ cm y aspecto polilobulado que en la descripción microscópica estaba constituida por fascículos de células fusiformes de citoplasma ligeramente eosinófilo y núcleos sin atipia celular con morfología de células de Schwann, entremezcladas con neuronas sin signos de atipia celular, pero sin apreciarse células tumorales cromafines maduras. La tumoración fue positiva en la inmunohistoquímica para S100, enolasa neuronal específica, sinaptofisina y CD57, datos que confirmaban el diagnóstico de ganglioneuroma adrenal. En las TC abdominales realizadas 3 y 12 meses después de la cirugía no se observó recidiva de la lesión inicial ni datos de otras tumoraciones pancreáticas o tiroideas.

El ganglioneuroma es un tumor benigno derivado de la cresta neural que asienta en los ganglios simpáticos paravertebrales o en la médula adrenal. Está compuesta por células ganglionares maduras y células de Schwann sobre fibras nerviosas¹. La edad más frecuente de presentación es niños y adultos jóvenes^{1,3}. La distribución por sexos es similar en hombres y mujeres (1,13:1) y la localización más frecuente es la retroperitoneal (35-52%), seguida del mediastino (39-43%) y la región cervical (8-9%)¹.

Habitualmente son masas asintomáticas y si presentan clínica suele ser inespecífica y variable según la localización. Generalmente se detectan en pruebas de imagen realizadas por otro motivo no relacionado⁴. En ocasiones producen catecolaminas y una clínica adrenérgica similar a la de los tumores cromafines maduros^{5,6}, particularmente si se trata de un tumor compuesto por células precursoras de los paraganglios (ganglioneuroma) y células cromafines maduras (feocromocitoma), en cuyo caso se denomina feocromocitoma compuesto⁷. Otras formas más infrecuentes de presentación incluyen el hirsutismo por hiperproducción de testosterona⁸, glomerulonefritis relacionada con el tumor y que desaparece tras su resección⁹ y la diarrea por la producción de péptido intestinal vasoactivo⁶.

Macroscópicamente son tumores bien circunscritos y encapsulados. Su tamaño es variable, con un promedio de 8 cm, aunque se han descrito casos de hasta 5 kg¹⁰.

En el estudio radiológico de un incidentaloma suprarrenal es importante valorar cuidadosamente las características predictoras de malignidad antes de decidirse por un seguimiento conservador: en la TC con contraste, en las lesiones con > 10 UH basales, un lavado absoluto del contraste < 50% tiene una sensibilidad y especificidad del 100% para detectar lesiones malignas o tumores cromafines. Asimismo, es importante considerar datos indicativos de malignidad, como un tamaño > 4 cm, la necrosis y la hemorragia intralesional¹¹. En los últimos años se han publicado estudios interesantes sobre el papel discriminativo de la tomografía por emisión de positrones ligadas a fluorodesoxiglucosa (PET-TC) en el diagnóstico preoperatorio de lesiones adrenocorticales malignas: en una cohorte prospectiva de 77 pacientes con lesiones adrenocorticales confirmadas histológicamente, un ratio SUV_{máx} entre suprarrenal e hígado en la PET-TC mostró una sensibilidad del 100% y especificidad del 88% para diferenciar adenomas de carcinomas adrenocorticales¹². Sin embargo, no hemos encontrado estudios que apoyen el valor discriminativo de la PET-TC con fluorodesoxiglucosa para distinguir ganglioneuromas de otras lesiones adrenales, tanto más dado que el ganglioneuroma es un tumor benigno, y a la fluorodesoxiglucosa se le atribuye un valor específico como marcador de desdiferenciación y progresión en la enfermedad tumoral¹³.

Los ganglioneuromas aparecen radiológicamente dentro del espectro de lesiones potencialmente malignas: en la TC la atenuación suele ser inferior a 40 UH, y en la resonancia magnética presentan una intensidad de señal baja en T1 y una intensidad mayor y heterogénea en T2. Por tanto, es fundamental distinguir los rasgos diferenciales de los ganglioneuromas¹⁴. Maweja et al. recomiendan sospechar ganglioneuroma ante lesiones con una atenuación en la TC entre 10 y 40 UH sin hiperproducción hormonal, invasión vascular ni calcificaciones finas. En la resonancia magnética, los ganglioneuromas son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 con patrón heterogéneo¹⁵, que contrasta con la hiperintensidad habitualmente homogénea de los feocromocitomas en T2, siempre que no presenten áreas necróticas ni hemorrágicas distinguibles en las secuencias T1.

El pronóstico es excelente. El tratamiento es la resección quirúrgica completa sin necesidad de quimioterapia o radioterapia dada la benignidad de la lesión.

Nuestro caso es peculiar por diferentes aspectos. Por una parte, la edad de la paciente es más tardía que en los diferentes casos publicados, y este aspecto recalca que la orientación diagnóstica de las masas adrenales debe basarse en sus características radiológicas y bioquímicas, mientras que los datos clínicos ayudan a orientar las sospechas pero en ningún caso son confirmatorios. Además, cada vez es mayor el empleo de PET-TC en el estudio de incidentalomas adrenales y en este caso habría sido de gran utilidad pero la paciente rechazó la realización del mismo para no demorar la intervención quirúrgica.

En cuanto a la indicación laparoscópica de la enfermedad maligna de la glándula suprarrenal, creemos que hay que distinguir entre las lesiones primarias (carcinoma adrenocortical) y las lesiones metastásicas de otros tumores primarios (pulmón, colorrectal, melanoma, riñón, mama).

El carcinoma primario adrenal es un tumor poco frecuente, con una incidencia de 1-2 casos/1.000.000 habitantes/año, de naturaleza agresiva con una tasa de supervivencia a los 5 años entre 11-38% y cuyo tratamiento es la resección quirúrgica completa. El manejo inicial laparoscópico de este tipo de tumor fue un fracaso absoluto, con 5 casos entre 1997-1999 de recurrencia local, en puertos y carcinomatosis peritoneal¹⁶⁻²⁰, lo que generó la sospecha de que la laparoscopia, probablemente por el neumoperitoneo, facilitaba la diseminación de las células tumorales. Series posteriores, aunque con tamaño muestral todavía reducido debido a la infrecuencia de dicha enfermedad, presentan unos resultados oncológicos mejores que los descritos inicialmente^{18,21-23}.

En un metaanálisis publicado en 2005²⁴ sobre 420 adrenalectomías abiertas por enfermedad maligna encuentran una tasa de recidiva local y peritoneal muy similar a la descrita en series laparoscópicas (30% recidiva local, 67% a distancia, 14% recurrencias peritoneales). Por supuesto, parece obligatorio observar las reglas básicas de la cirugía laparoscópica oncológica: empleo de bolsa de extracción de la pieza, evitar la rotura de la pieza tumoral y resección completa con margen de seguridad de la masa. También es importante la selección del paciente; parece razonable evitar tumores de gran tamaño con sospecha radiológica de infiltración de estructuras vecinas. En estos casos, la posibilidad de reconversión a cirugía abierta, el riesgo de recidiva local, la diseminación peritoneal o la metástasis en puertos son mayores²⁵⁻²⁷.

Por último, la asociación del ganglioneuroma adrenal con síndromes de neoplasia endocrina múltiple hereditaria es excepcional, pero debe considerarse el estudio de RET o VHL en pacientes afectados de ganglioneuromas adrenales que asocien estigmas cutáneos u otros tumores más clásicamente asociados con dichos síndromes (feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides o tumores neuroendocrinos pancreáticos), o bien en sujetos con ganglioneuromas adrenales bilaterales, particularmente si se presentan en las primeras décadas de la vida²⁸⁻³¹. Dado que nuestra paciente no presentó ninguno de dichos estigmas, no solicitamos estudio genético de RET o VHL. Sin embargo, los tumores compuestos (ganglioneuroma-feocromocitoma o ganglioneuroma-paraganglioma) están sujetos en su estudio genético a las mismas consideraciones que los tumores de células cromafines aisladas. Por ello, es particularmente importante un examen cuidadoso de la pieza histológica antes de emitir el diagnóstico de ganglioneuroma.

En conclusión, en el estudio de incidentalomas adrenales deben considerarse etiologías menos frecuentes como el ganglioneuroma, y este debe sospecharse en masas con aspecto radiológico maligno sin hiperproducción hormonal asociada. Este caso muestra asimismo la importancia de la colaboración interdisciplinaria entre cirujanos, radiólogos y endocrinólogos con experiencia en procesos suprarrenales para optimizar el manejo clínico.

Bibliografía

1. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors*. St Louis, MO: Mosby; 1995. p. 929-64.
2. Young Jr WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *New Engl J Med*. 2007;356:601-10.
3. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Chun HJ, Lee HG, Lee JM. Neurogenic tumors in the abdomen: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics*. 2003;23:29-43.
4. Georger B, Hero B, Harms D, Grebe J, Scheidhauer K, Berthold F. Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. *Cancer*. 2001;91:1905-13.
5. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665-75.
6. Koch CA, Brouwers FM, Rosenblatt K, Burman KD, Davis MM, Vortmeyer AO, et al. Adrenal ganglioneuroma in a patient presenting with severe hypertension and diarrhea. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10:99-107.
7. Lam KY, Lo CY. Composite pheochromocytoma-ganglioneuroma of the adrenal gland: an uncommon entity with distinctive clinicopathologic features. *Endocr Pathol*. 1999;10:343-52.
8. Diab DL, Faiman C, Siperstein AE, Zhou M, Zimmerman RS. Virilizing adrenal ganglioneuroma in a woman with subclinical Cushing syndrome. *Endocr Pract*. 2008;14:584-7.
9. Wadhwa NK, Gupta M, Afolabi A, Miller F. Membranous glomerulonephritis in a patient with an adrenal ganglioneuroma. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:363-8.
10. Carpenter WB, Kernohan JW. Retroperitoneal ganglioneuromas and neurofibromas. A clinicopathological study. *Cancer*. 1963;16:788-97.
11. Peña CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2000;217:798.
12. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Meta*. 2009;94:1713.
13. Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ. Clinical role of positron emission tomography in oncology. *Lancet Oncol*. 2001;2:157-64.
14. Maweja S, Materne R, Detrembleur N, de Leval L, Defechereux T, Meurisse M, et al. Adrenal ganglioneuroma. A neoplasia to exclude in patients with adrenal incidentaloma. *Acta Chir Belg*. 2007;107:670-4.
15. Maweja S, Materne R, Detrembleur N, de Leval L, Defechereux T, Meurisse MH. Adrenal ganglioneuroma. *Am J Surg*. 2007;194:683-4.
16. Ushiyama T, Suzuki K, Kageyama S, Fujita K, Oki Y, Yoshimi TL. A case of Cushing's syndrome due to adrenocortical carcinoma with recurrence 19 months after laparoscopic adrenalectomy. *J Urol*. 1997;157:2239.
17. Hofle G, Gasser RW, Lhotta K, Janetschek G, Kreczy A, Finkenstedt G. Adrenocortical carcinoma evolving after diagnosis of preclinical Cushing's syndrome in an adrenal incidentaloma. A case report. *Horm Res*. 1998;50:237-42.
18. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T. Is laparoscopic resection of a malignant corticoadrenaloma feasible? Case report of early, diffuse and massive peritoneal recurrence after attempted laparoscopic resection. *Ann Chir*. 1998;52:364-8.
19. Deckers S, Derdelinckx L, Col V, Hamels J, Maiter D. Peritoneal carcinomatosis following laparoscopic resection of an adrenocortical tumor causing primary hyperaldosteronism. *Horm Res*. 1999;52:97-100.
20. Foxius A, Ramboux A, Lefebvre Y, Broze B, Hamels J, Squifflet J. Hazards of laparoscopic adrenalectomy for Conn's adenoma. When enthusiasm turns to tragedy. *Surg Endosc*. 1999;13:715-7.
21. Lombardi CP, Raffaelli M, de Crea C, Bellantone R. Role of laparoscopy in the management of adrenal malignancies. *J Surg Oncol*. 2006;94:128-31.

22. Schlamp A, Hallfeldt K, Mueller-Lisse U, Pfluger T, Reincke M. Recurrent adrenocortical carcinoma after laparoscopic resection. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:191–5.
23. Liao CH, Chueh SC, Lai MK, Hsiao PJ, Chen J. Laparoscopic adrenalectomy for potentially malignant adrenal tumors greater than 5 centimeters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3080–308.
24. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, Evans DB, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery.* 2005;138:1078–85.
25. Saunders B, Doherty G. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet Oncology.* 2004;5:718–26.
26. Moinzadeh A, Gill I. Laparoscopic radical adrenalectomy for malignancy in 31 patients. *J Urol.* 2005;173:519–25.
27. Porpiglia F, Miller BS, Manfredi M, Fiori C, Doherty GM. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer.* 2011;2:372–7.
28. Ercolino T, Becherini L, Valeri A, Maiello M, Gaglianò MS, Parenti G, et al. Uncommon clinical presentations of pheochromocytoma and paraganglioma in two different patients affected by two distinct novel VHL germline mutations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:762–8.
29. Bernini GP, Moretti A, Mannelli M, Ercolino T, Bardini M, Caramella D, et al. Unique association of non-functioning pheochromocytoma, ganglioneuroma, adrenal cortical adenoma, hepatic and vertebral hemangiomas in a patient with a new intronic variant in the VHL gene. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:1032–7.
30. Gullu S, Gursoy A, Erdogan MF, Dizbaysak S, Erdogan G, Kamel N. Multiple endocrine neoplasia type 2A/localized cutaneous lichen amyloidosis associated with malignant pheochromocytoma and ganglioneuroma. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:734–7.
31. Lora MS, Waguespack SG, Moley JF, Walvoord EC. Adrenal ganglioneuromas in children with multiple endocrine neoplasia type 2: a report of two cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4383–7.

Juana Olivar^{a,*}, Alberto Fernández^b, Alfredo Aguilera^c, Patricia Diaz^a, Virginia Martín^a y Marcos Lahera^a

^a *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España*

^b *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

^c *Servicio de Urología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juaniolivar@yahoo.es (J. Olivar).