



ARTÍCULO BREVE

Paraganglioma paravertebral maligno con metástasis óseas, pulmonares y en el sistema nervioso central

Mario Murguía-Pérez^{a,b,*}, Mercedes Hernández-González^a, Ana Guadalupe Cruz-Gordillo^a y Saulo Mendoza-Ramírez^c

^a Departamento de Anatomía Patológica, Hospital General de México, Facultad de Medicina UNAM, México D.F., México

^b Departamento de Patología, Hospital Médica Campestre, León, Guanajuato, México

^c Departamento de Patología, Clínica Londres, México D.F., México

Recibido el 3 de enero de 2011; aceptado el 7 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 15 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Paraganglioma;
Metástasis;
Tumores
neuroendocrinos

KEYWORDS

Paraganglioma;
Metastasis;
Neuroendocrine
tumors

Resumen Se describe el caso de un varón de 40 años con dolor en hemitórax izquierdo. Inicialmente la neoplasia se extirpó de forma incompleta. Cuatro meses después, el paciente fue reintervenido por recidiva local y presentó metástasis en pulmón, una costilla y el sistema nervioso central. El estudio histopatológico mostró una proliferación celular con patrón de crecimiento *zellballen* y positividad para cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica. El índice de proliferación (Ki-67) fue superior al 2%. El conjunto de datos confirmó el diagnóstico de paraganglioma maligno.

© 2011 SEAP y SEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Malignant paravertebral paraganglioma with metastases in bone, lung and central nervous system. A case report

Summary A 40-year old man presenting with left sided chest pain, initially underwent surgery during which a tumour was partially removed. Four months later, he had a further surgical intervention to remove a local recurrence and metastases were found in the lung, a rib and the central nervous system. The biopsy showed cell proliferation with a *zellballen* growth pattern and positivity for chromogranin, synaptophysin and neuron-specific enolase. The proliferation index (Ki-67) was higher than 2%. These findings confirmed the diagnosis of malignant paraganglioma.

© 2011 SEAP y SEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El paraganglioma (PG) es una neoplasia que deriva de las células de los paraganglios, que son grupos celulares neuroendocrinos derivados de la cresta neural asociados al sistema nervioso autónomo¹⁻⁴. Los paraganglios pueden

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drmariopatologia@gmail.com
(M. Murguía-Pérez).

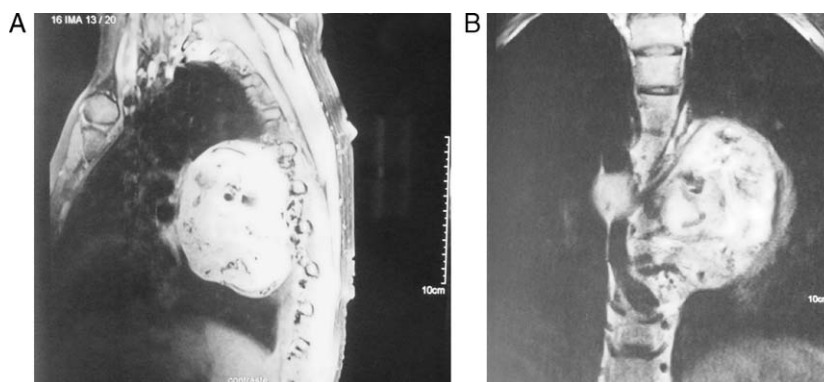


Figura 1 Resonancia magnética del paraganglioma maligno. A) El tumor, localizado en el mediastino posterior, afecta también el mediastino medio y la columna vertebral. B) Imagen de la infiltración de los cuerpos vertebrales.

dividirse en tres grupos, según su distribución anatómica: a) branquioméricos, b) intravagales y c) aortosimpáticos. Los PG relacionados con los nervios parasimpáticos de la cabeza, el cuello o el mediastino se denominan de acuerdo con su localización anatómica como PG del cuerpo carotídeo, yugulo-timpánico, vagal, laríngeo o aórtico-pulmonar, respectivamente. Los PG de las cadenas simpáticas paravertebrales se localizan sobre todo en el retroperitoneo en relación con la aorta, las glándulas suprarrenales y el hilio renal. Otros PG surgen de paraganglios de las cadenas simpáticas pre y paravertebrales y de las fibras nerviosas simpáticas que inervan los órganos retroperitoneales y pélvicos, como ocurre con los PG simpáticos cervicales, intratorácicos o de la vejiga urinaria. Hay también PG y tumores relacionados, fuera de la distribución normal de los paraganglios simpáticos o parasimpáticos, como son el PG gangliocítico, el de órbita, el nasofaríngeo o el de la cauda equina o filum terminal^{3,4}. Cuando el PG se origina en la médula suprarrenal se denomina feocromocitoma (FC). La apariencia histológica de los PG es prácticamente la misma con independencia de su localización y es también indistinguible de la morfología del FC; sin embargo, el PG gangliocítico es un tumor trifásico compuesto por células endocrinas epitelioides, células fusiformes de tipo Schwann y células de tipo ganglionar. También se han descrito casos aislados de PG o FC compuesto que contienen células de tipo neuronal entremezcladas⁴. La sintomatología del PG puede variar desde un efecto de masa y compresión de estructuras vecinas, a un cuadro de hipertensión (paroxística o mantenida), cefalea, sudoración y ansiedad por secreción de catecolaminas, el cual es la presentación más frecuente de los FC^{1,3,4}.

Los paragangliomas malignos (PGM) son muy raros y existen pocos casos publicados. Aunque cualquier PG o FC puede ser potencialmente letal por infiltración local amplia de órganos o vasos adyacentes, el único criterio que define al PG como maligno es la presencia de metástasis^{1,4}. Las metástasis son más frecuentes en el pulmón, el hígado y los ganglios linfáticos regionales, siendo menos comunes en el sistema nervioso central y en las vértebras^{1,3-7,9-11}.

Presentamos el caso de un PG maligno paraespinal, con metástasis a hueso, pulmón y sistema nervioso central.

Descripción del caso

Hombre de 40 años, sin antecedentes de importancia, que presentó dolor en el hemitórax izquierdo de 4 meses de evolución, con irradiación hacia la región anterior, y que se incrementó en intensidad hasta llegar a ser incapacitante. Acudió al Hospital General de México, en donde la tomografía computarizada (TC) de tórax evidenció un tumor mediastínico, paravertebral izquierdo de 9×8 cm, que infiltraba la cara lateral izquierda y las apófisis espinosas de las vértebras T5 y T6. Se realizó una laminectomía bilateral de T5 y resección parcial del tumor intrarraquídeo, que fue diagnosticado erróneamente como ganglioneuroma. Cuatro meses después presentó dolor torácico posterior, pérdida de fuerza en las extremidades inferiores y pérdida de control de esfínteres, por lo que se realizó una resonancia magnética (RM), que identificó un tumor en mediastino posterior, paravertebral izquierdo, de 12×8 cm, que se extendía al espacio intramedular, con destrucción ósea (fig. 1), con afectación de mediastino medio, e imágenes sugestivas de metástasis en el pulmón izquierdo y en la octava costilla ipsilateral. Se le realizó nuevamente una laminectomía de T8 a T10 con resección parcial del tumor, extirpación del octavo arco costal izquierdo y también resección de tejido pulmonar.

En el servicio de Patología Quirúrgica se recibió una pieza irregular que mostró una tumoración encapsulada de $12 \times 7 \times 2$ cm, que al corte era heterogénea, de color café claro, mixoide, y con áreas necrohemorrágicas centrales. Además, se recibió un fragmento óseo que presentaba una lesión nodular de $9 \times 4 \times 2$ cm, cuya sección de corte era similar al tumor intrarraquídeo. También se examinaron fragmentos de tejido pulmonar con una neoplasia de idénticas características macroscópicas. Histológicamente, se observó una neoplasia con patrón de crecimiento *zellballen* (fig. 2A), de células grandes, con citoplasma eosinófilo y núcleos grandes con cromatina granular (fig. 2B). El mismo tumor afectaba al tejido pulmonar (fig. 2C) y la costilla. El estudio inmunohistoquímico evidenció positividad de las células neoplásicas para cromogranina (fig. 3A), sinaptofisina, enolasa neuronal específica (ENE), con negatividad para la proteína ácida fibrilar glial (PAGF), y para citoqueratinas AE1/E3, 7 y 20. Se encontró positividad para la proteína S100 en células alargadas (células sustentculares) que rodeaban a las células neoplásicas (fig. 3B).

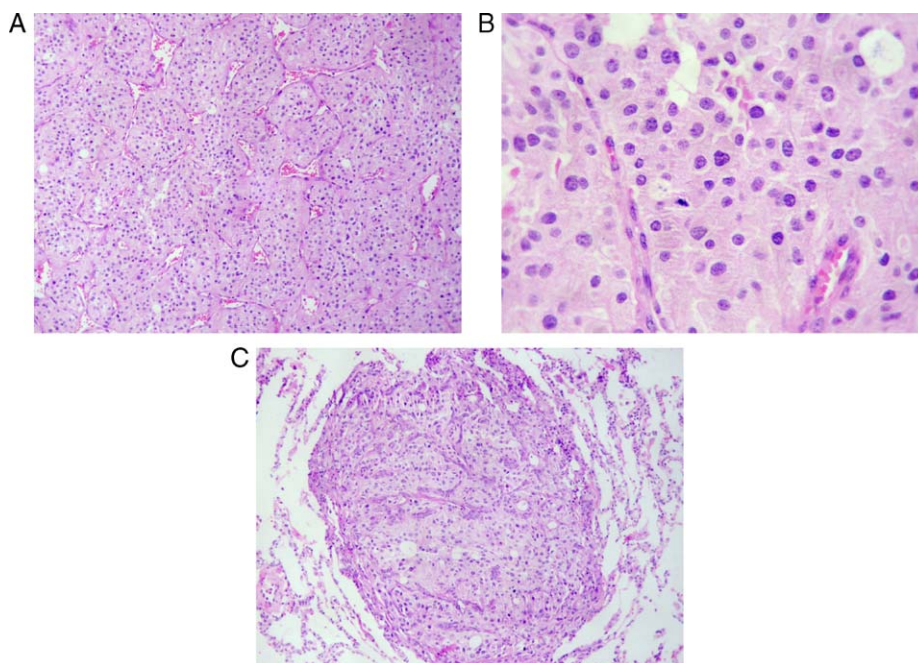


Figura 2 Apariencia microscópica del paraganglioma maligno. A) Patrón en *Zellballen* (HE, $\times 100$). B) Las células neoplásicas son grandes, con núcleos irregulares y de cromatina granular. Se observa una mitosis en el centro de la figura (HE, $\times 400$). C) Metástasis pulmonar (HE, $\times 100$).

El índice de proliferación con Ki-67 fue superior al 2% (fig. 3C). Se emitió el diagnóstico de PGM con metástasis óseas y pulmonares. La revisión de la biopsia previa realizada meses atrás confirmó el diagnóstico de PG, y en ella se observó que no existía componente neuronal de ganglioneuroma ni de un tumor compuesto. Con el conjunto de los datos clínicos, de imagen, histopatológicos e inmunohistoquímicos se emitió el diagnóstico de PG espinal

maligno con metástasis en pulmón izquierdo y octava costilla izquierda.

El paciente fue sometido a radioterapia (25 sesiones a dosis de 50 Gy) durante 7 meses. Un mes después de finalizar la misma acudió nuevamente por cefalea frontoparietal derecha, moderada, intermitente y pulsátil asociada a una tumoración frontoparietal subcutánea. Además, presentó bariestesia, paliestesia, reflejos de estiramiento muscular

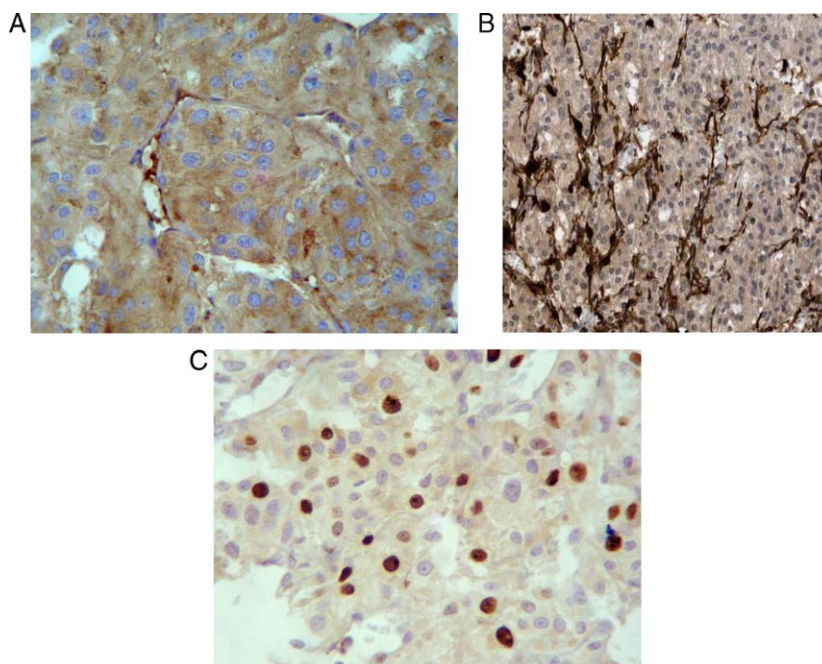


Figura 3 Marcadores inmunohistoquímicos. A) Cromogranina. B) Proteína S-100. C) Ki-67 (aumento original, $\times 400$).

(1/4) y disminución de la fuerza en extremidades inferiores (1/4) con movimientos involuntarios tónicos, y reflejos de estiramiento muscular (2/4) en extremidades superiores; ausencia total de sensibilidad superficial y profunda a nivel de T6. La TC y la RM evidenciaron una lesión extraaxial heterogénea que afectaba al hueso frontal y a los tejidos blandos, deformando el cráneo, e infiltraba el tejido cerebral comprimiendo el asta frontal ventricular ipsilateral, sin dilatación secundaria. Se realizó craniectomía y resección de la lesión, observándose la destrucción ósea por el tumor y la afectación de la arteria meníngea media. El diagnóstico histopatológico fue de metástasis por PGM. Al mes de la cirugía, una tomografía por emisión de positrones evidenció actividad tumoral en el manubrio esternal, vértebras T5-T6 y en ganglios linfáticos mediastínicos posteriores. El paciente no acudió a la siguiente consulta.

Discusión

Se considera que los PG son tumores poco frecuentes, aunque Gabiño-López et al¹⁴, en un estudio retrospectivo de 10 años realizado en el Hospital General de México, encontraron 105 casos de PG, con una frecuencia mayor en mujeres (relación H:M, 1:9). Estos tumores se pueden dividir en tres grandes grupos, de acuerdo con su localización anatómica: braquiomérico, intravagal y aórtico-simpático, aunque se ha informado de otras localizaciones raras, ya mencionadas con anterioridad. De los 105 casos estudiados en el Hospital General de México, 96 casos (91,4%) eran PG y 9 casos eran FC (8,6%). De los PG, 82 casos (85,4%) se localizaron en el cuerpo carotídeo, seguidos por la región yugulo-timpánica, con 9 casos (4,1%). Es importante considerar que, dependiendo el sitio anatómico donde se encuentran los PG, son más o menos factibles de malignizarse. Así pues, se considera que los PG retroperitoneales son muy agresivos y presentan un índice de metástasis de más del 50%², seguido por los PG para-aórticos (28-42%) y los del glomus carotídeo (2-9%)¹⁰. La mayoría de los PG son esporádicos, pero también se han encontrado como parte de la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) y el síndrome de Carney¹. Además, algunos FC y PG se asocian con mutación germinal de genes de las succinato-deshidrogenasas (SDH)^{1,15}, y se ha propuesto el análisis rutinario de este gen en pacientes con tumores de células cromafines malignos familiares.

El potencial de malignidad del PG y del FC es variable. Se considera que es más frecuente que los PG den metástasis a distancia o tengan recurrencia local¹¹. Sin embargo, el único criterio que define al PG como maligno es la presencia de metástasis^{1,4,15}, ya que los PG y los FC pueden presentar pleomorfismo nuclear, invasión vascular o capsular, y no presentar recurrencia o metástasis^{1,4}, aunque como sucede en todas las neoplasias neuroendocrinas, el tamaño se debe tomar en consideración para el pronóstico.

Los PG pueden ser funcionantes o no funcionantes. Estos últimos son difíciles de diagnosticar. Cuando son malignos, su diagnóstico ocasionalmente es incidental, y cuando aumentan drásticamente de tamaño, producen compresión de estructuras vecinas^{1,2}. Algunos autores mencionan que la medición de metanefrinas urinarias o en plasma es

superior a la medición de las catecolaminas en orina, y que presentan una sensibilidad del 99 y del 97%, en comparación con el 86 y el 84% de las catecolaminas plasmáticas y urinarias, respectivamente¹. Los PG generalmente presentan un fenotipo bioquímico diferente a los FC, ya que éstos secretan adrenalina, y los primeros secretan noradrenalina. Sin embargo, los tumores malignos secretan con mayor frecuencia dopamina. Otros marcadores séricos que se pueden utilizar son la cromogranina A y la enolasa neuronal específica, aunque este último se eleva con mayor frecuencia en los FC. Entre los estudios de imagen que son más utilizados están los ultrasonidos, la TC y la RM; estos dos últimos son los más útiles, ya que permiten observar el tamaño de la lesión, la afección a estructuras vecinas, así como las metástasis^{1,7,8}. Se ha utilizado ampliamente la gammagrafía con ¹³¹I-MIBG o ¹²³I-MIBG, para el diagnóstico de PG, sobre todo no funcionantes, con una sensibilidad y especificidad de 80-90% y del 90-100%, respectivamente^{1,8,12}; también se han empleado octreótidos en gammagrafía, con buenos resultados⁸.

No existen en la actualidad características clínicas, bioquímicas o histológicas que permitan diferenciar entre PG o FC benignos y malignos^{1,4}. Se ha propuesto que un índice de proliferación superior al 2% con KI-67, así como la expresión de hTERT (transcriptasa inversa de la telomerasa humana), al igual que la expresión de EMMPRIN (inductor de la metaloproteínasa de matriz extracelular), son indicadores de malignidad, y los que presentan ausencia o disminución de los marcadores mencionados anteriormente pueden ser discriminadores entre PG y FC benignos y malignos¹¹. También se ha propuesto que biomarcadores de bajo peso molecular, medidos mediante información proteómica circulatoria, pueden discriminar entre FC benignos y malignos, por lo que se propone su uso en el futuro para identificar pacientes con enfermedad metastásica¹³.

En conclusión, presentamos el primer caso de PGM observado en el Hospital General de México, correspondiendo también al único PGM encontrado en una serie de 105 casos de PG estudiados por Gabiño-López et al¹⁴. Es preciso realizar un seguimiento de los pacientes que presenten PG y FC, ya que no es posible determinar el potencial de malignidad que pudieran llegar a presentar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:569–85.
2. Hamilton MA, Tait D. Metastatic paraganglioma causing spinal cord compression. *Br J Radiol*. 2000;73:901–4.
3. Lázaro B, Klemz M, Flores MS, Landeiro JA. Malignant paraganglioma with vertebral metastasis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61:463–7.
4. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC; 2004.
5. Saddoud N, Turki I, Chammakhi R, Ben Reguiga M, Nouria K, Menif E. Malignant paraganglioma with vertebral and skull metastasis. *J Radiol*. 2006;87:1887–90.
6. Kamoshima Y, Sawamura Y, Hokari M, Iwasaki Y, Akita H. Cranio-cervical paraganglioma with numerous pulmonary metastases. *Neurol Med Chir*. 2008;48:401–4.
7. Yamaguchi S, Hida K, Nakamura N, Seki T, Iwasaki Y. Multiple vertebral metastases from malignant cardiac pheochromocytoma. *Neurol Med Chir*. 2003;43:352–5.
8. Wen J, Li HZ, Ji ZG, Mao QZ, Shi BB, Yan WG. A decade of clinical experience with extra-adrenal paragangliomas of retroperitoneum: Report of 67 cases and a literature review. *Urol Annals*. 2010;2:12–6.
9. Mori S, Okura T, Kitami Y, Takata Y, Nakamura M, Watanabe S, et al. A case of metastatic extra-adrenal pheochromocytoma 12 years after surgery. *Hypertens Res*. 2002;25:141–4.
10. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *Pathology and genetics of tumors of the central nervous system*. Lyon: IARC; 2007. p. 117–119.
11. Edström Elder E, Xu D, Höög A, Enberg U, Hou M, Pisa P, et al. KI-67 and hTERT expression can aid in the distinction between malignant and benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Mod Pathol*. 2003;16:246–55.
12. Hidaka S, Hiraoka A, Ochi H, Uehara T, Ninomiya T, Miyamoto Y, et al. Malignant pheochromocytoma with liver metastasis treated by transcatheter arterial chemo-embolization (TACE). *Inter Med*. 2010;49:645–51.
13. Brouwers FM, Petricoin 3rd EF, Ksinantova L, Breza J, Rajapakse V, Ross S, et al. Low molecular weight proteomic information distinguishes metastatic from benign pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:263–72.
14. Gabiño-López NB, Lazos-Ochoa M, Chávez-Mercado L. Paragangliomas: estudio clínico-patológico de 105 casos del Hospital General de México O.D. [tesis de posgrado]. *Anatomía Patológica*; 2010.
15. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:1–18.