



# Paraganglioma vesical

Díaz-Núñez José Renato,<sup>1</sup> Hernández-Martínez Grisel,<sup>1</sup> Rodríguez-Montes Claudia E,<sup>2</sup> Flores-Terrazas Efraín J,<sup>3</sup> Castro-Marín Melchor,<sup>3</sup> López-Silvestre Julio César,<sup>3</sup> Campos-Salcedo José Gadu,<sup>3</sup> Zapata-Villalba Miguel A,<sup>3</sup> Mendoza-Alvarez Luis A,<sup>3</sup> Estrada-Carrasco Carlos E.<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Antecedentes:** El paraganglioma representa menos del 0.05% de cáncer de vejiga que no es dependiente del urotelio. Mutaciones de línea germinal en el B, C, D y los genes que codifican la subunidad del complejo de la deshidrogenasa mitocondrial y succinato II, se asocian con paragangliomas múltiples. Cuando el paraganglioma de vejiga se sospecha, la cistoscopia debe ser llevada a cabo después de un bloqueo adrenérgico previo. La biopsia no se recomienda en los tumores porque son hipervascularizados y en general cubiertos de urotelio normal. El tratamiento para los tumores localizados es la resección transuretral del tumor. La cistectomía parcial se recomienda cuando los tumores son grandes o se ha producido la extensión a ganglios linfáticos.

**Presentación del caso:** El paciente es una mujer de 66 años de edad cuya enfermedad se inició en julio de 2008 con tres eventos de hematuria macroscópica. La cistoscopia identifica una lesión rosada, de bordes lisos tumor pediculado de base amplia de aproximadamente 5 cm con vascularización retrotrigonal abundante. El tumor de la vejiga se resecó, y en el estudio histopatológico se informó de paraganglioma con invasión a la capa muscular de la propia vejiga.

**Discusión:** El paraganglioma pertenece a los tumores de la vejiga no-urotelial y a la tríada clásica de clínica. Los síntomas son: La hematuria macroscópica en

## ABSTRACT

**Background:** Paraganglioma represents less than 0.05% of bladder cancer that is non-dependent on the urothelium. Germ line mutations in B, C, and D subunit- coding genes of the succinate dehydrogenase mitochondrial Complex II are associated with multiple paragangliomas. When bladder paraganglioma is suspected, cystoscopy should be carried out after previous adrenergic block. Biopsy is not recommended in tumors because they are hypervascularized and generally covered with normal urothelium. Treatment for localized tumor is transurethral resection. Partial cystectomy is recommended when tumors are large or there has been lymph node extension.

**Case presentation:** Patient is a 66-year-old woman whose disease began in July 2008 with three events of macroscopic hematuria. Cystoscopy identified pinkish, smooth-edged pedunculated tumor with wide base and approximately 5 cm of abundant retrotrigonal vascularization. Bladder tumor was resected and histopathological study reported paraganglioma invading the muscularis propria of the bladder.

**Discussion:** Bladder paraganglioma belongs to non-urothelial bladder tumors and the classic triad of clinical symptoms is silent macroscopic hematuria (present in 60% of reported cases), paroxysmal hypertension, and "urinary attacks". Patient progress was good after surgical treatment and up to the present there have been no malignancy

1 Residentes de Especialidad en Urología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

2 Servicio de Patología, Hospital Central Militar.

3 Servicio de Urología, Hospital Central Militar

Correspondencia: Dra. Grisel Hernández Martínez. Blvd. Manuel Avila Camacho SN Lomas de Sotelo Av. Industria Militar y General Cabral, Del. Miguel Hidalgo, C.P. 11200. México, Distrito Federal. Teléfono: 01 5557 3100, Ext.: 1535. Correo electrónico:

lesirg@gmail.com

silencio (en el 60% de los casos notificados), la hipertensión paroxística y frecuencia urinaria. La evolución del paciente fue buena después del tratamiento quirúrgico y hasta el presente no se han registrado los indicadores de malignidad. Sin embargo, debido al hecho de que el tratamiento fue conservador, el paciente está ahora bajo la vigilancia de 6 meses.

**Palabras clave:** Paraganglioma, feocromocitoma, tumor vesical, México.

*indicators. However, due to the fact that treatment was conservative the patient is now under 6-month surveillance.*

**Keywords:** Paraganglioma, pheochromocytoma, bladder tumor, Mexico.

## ■ INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma es una neoplasia que se desarrolla de las células cromafines las cuales son derivadas del ectodermo neural y la mayoría se encuentran localizadas en el tejido adrenal.<sup>1</sup>

El paraganglioma representa menos de 0.05% del cáncer vesical que no depende del urotelio y 10% de la representación extra-adrenal del feocromocitoma; aproximadamente 15% son malignos, tiene una sutil predominancia hacia el sexo femenino.<sup>1</sup>

Desde 1953, menos de 200 pacientes han sido reportados en la literatura como casos de paragangliomas. El feocromocitoma maligno (definido como el feocromocitoma metastásico) se encuentra en 15% de los paragangliomas, con menos de 20 casos señalados en este contexto.<sup>2</sup>

Las mutaciones de las líneas germinales en los genes que codifican las subunidades B, C y D del complejo mitocondrial II succinato deshidrogenada (SDH) se asocian con múltiples paragangliomas. Estos genes SDH tal vez se comporten como genes supresores de tumores. Las mutaciones en el gen de la succinato deshidrogenasa D (SDHD)<sup>3</sup> son la causa más frecuente de paragangliomas en cabeza y cuello (también llamados gliomas), mientras que las mutaciones en la succinato deshidrogenada B (SDHB) se relacionan con mayor frecuencia a feocromocitoma adrenal y extra-adrenal de características malignas.

En contraste, el paraganglioma maligno sólo se ha asociado ocasionalmente con mutaciones en el gen SDHD.<sup>4</sup> El paraganglioma deriva de células cromafines del plexo simpático del músculo detrusor; la liberación de catecolaminas puede ser impulsada por el vaciamiento, distensión vesical, defecación o el coito.

Los síntomas típicos incluyen diaforesis, hipertensión paroxística, taquicardia, cefalea, y síncope.

Frente a la sospecha de paraganglioma vesical, la cistoscopia debe realizarse previo bloqueo adrenérgico. No es recomendable biopsiar estos tumores debido a que se encuentran hipervascularizados y generalmente cubiertos de urotelio normal.<sup>5</sup>

El tratamiento del tumor localizado es la resección transuretral.<sup>6</sup> La cistectomía parcial se recomienda ante tumores de gran tamaño o ante una extensión ganglionar linfática. En 1988, Averbuch reportó la eficacia de la quimioterapia, demostrando respuestas favorables con marcadores bioquímicos negativos en 78% y margen de tumor negativo en 57%.<sup>7</sup> De cualquier forma, no se ha estandarizado el tratamiento para feocromocitoma refractario a quimioterapia y la supervivencia media es de 16 meses desde el diagnóstico de las metástasis. Es conocido que el feocromocitoma maligno no responde a la radioterapia y ésta se limita a tratamiento paliativo de metástasis óseas, algunos estudios recientes proponen a la radioterapia como inhibitoria del crecimiento del tumor previamente irradiado (a pesar de la progresión del tumor fuera del tejido irradiado), disminuyendo el nivel de catecolaminas y probablemente sea efectiva para el tratamiento de enfermedad refractaria a quimioterapia.<sup>8</sup>

## ■ PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 66 años con hija con glioma en el sistema nervioso central. Diabética e hipertensa en control con diferentes antihipertensivos. Inició su padecimiento en julio de 2008, cuando fue referida por médico particular a la consulta externa de urología del Hospital Central Militar por presentar tres eventos de hematuria

macroscópica, silente, con coágulos amorfos, acompañado de cefalea, *tinnitus*, palpitaciones y diaforesis.

El examen general de orina resultó con hematuria, sin datos de infección. La cistoscopia identificó una tumoración pediculada, de bordes lisos, aspecto rosáceo de base amplia con abundante vascularización de aproximadamente 5 cm retrotrigonal, en izquierdo, (sin características macroscópicas del tipo de células transicionales) no se identificó sangrado activo, en estudio urotomográfico se observó masa vesical (**Imágenes 1, 2 y 3**) y ectasia del sistema colector de predominio izquierdo, sin elevación de azoados (**Imagen 4**).

Ante el cuadro clínico de probable feocromocitoma sin imágenes sugestivas de masas suprarrenales, se sospechó probable feocromocitoma extra-adrenal, siendo el sitio de principal sospecha de origen vesical por la masa antes descrita. Se solicitaron catecolaminas en orina informándose dopamina 908 ug/24 horas, adrenalina 1205 ug/24 horas, noradrenalina 786 ug/24 horas, ácido vanililmandelico 9.5 mg/dL.

Ante la contraindicación de biopsia de este tipo de lesiones se decidió tratamiento mediante resección transuretral del tumor vesical, en cuyo informe histopatológico se señaló paraganglioma que infiltra la muscular propia de la vejiga T2a N0 M0. Resultado de inmunohistoquímica: CK7 negativa, CK 20 negativa, CK8 negativa, cromografina positiva, sinaptosina positivo.

Desde su tratamiento se ha llevado a cistoscopias de control a los tres, seis y 12 meses de pos-operada

sin presentar recurrencia tumoral (**Tabla 1**) además de controles de catecolaminas en orina en descenso desde su diagnóstico.

## ■ DISCUSIÓN

El paraganglioma vesical es una entidad dentro de las tumoraciones vesicales no uroteliales, la triada clásica del cuadro clínico es hematuria macroscópica silente, presente en 60% de los casos reportados, hipertensión paroxística y "ataques miccionales" que consisten en cefalea, taquicardia, diaforesis, visión borrosa, entre otros durante o después del vaciamiento vesical. Aunque datos recientes han señalado una herencia genética en 25% a 30% (VHL, NF1), en otras series no se ha encontrado correlación.

Mediante la cistoscopia podemos observar tumores amarillentos que nos obligan a sospechar esta entidad. Dado que el comportamiento biológico de estas lesiones no se puede predecir en base a los hallazgos histológicos (como necrosis, invasión angiolinfática, alto índice mitótico, ausencia de cuerpos hialinos, alteraciones en p53) y a que su comportamiento maligno se ha documentado en 5% a 19% de los paragangliomas, además de ser un tumor quimio y radio-resistente; se recomienda el tratamiento mediante cistectomía parcial;<sup>9</sup> sin embargo, en series recientes se ha documentado que dicho tratamiento es el recomendado preferente para lesiones malignas ya conocidas (metastásico).



**Imagen 1.** Corte axial de urotomografía abdominopélvica en su fase arterial en donde se observa imagen hiperdensa en piso vesical.



**Imagen 2.** Corte coronal de urotomografía abdominopélvica en su fase venosa; se repite imagen hiperdensa en piso vesical.



**Imagen 3.** Corte sagital de urotomografía abdomino-pélvica en su fase venosa, corroborándose imagen hiperdensa y su adecuada interfaz con el útero.



**Imagen 4.** Urotomografía en corte sagital, fase venosa. Se observa dilatación pielocaliceal bilateral, predominante la izquierda.

**Tabla 1.** Relación de resultados de catecolaminas en orina reportadas en la paciente antes, inmediatamente después de la cirugía y la tercer columna muestra los más recientes tres.

Catecolaminas	Previa RTUV	PosRTUV	Actual
Ácido vanilmandélico	9.5	7.2	2.5 mg/dL
Adrenalina	1205	891	802
Noradrenalina	786	638	504
Dopamina	908	489	399
Catecolaminas totales	238	168	111

Con respecto a su seguimiento, Lenders y colaboradores<sup>10</sup> han señalado mayor sensibilidad y especificidad en metanefrinas plasmáticas que en las urinarias. La cistoscopia de control se debe realizar en forma regular, así como los estudios de imagen. No hay consenso sobre la frecuencia de las revisiones de control; sin embargo, varios autores han recomendado el seguimiento anual si se encuentran asintomáticos.

Nuestra paciente se encuentra con buena evolución hasta el momento con indicadores negativos de malignidad, sin embargo debido al tratamiento conservador hemos decidido mantenerla en control semestral.

## CONCLUSIONES

La cistoscopia de control se debe realizar en forma regular, así como los estudios de imagen. No hay consenso sobre la frecuencia de las revisiones de control, sin embargo, varios autores han recomendado el seguimiento anual si se encuentran asintomáticos.

Nuestra paciente se encuentra con buena evolución hasta el momento con indicadores negativos de malignidad, sin embargo debido al tratamiento conservador hemos decidido mantenerla en control semestral.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315-29.
- Pawlu C, Bausch B, Reisch N, Neumann HP. Genetic testing for pheochromocytoma-associated syndromes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005;66:178-85.
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003;63:5615-21.
- Niemann S, Müller, U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 2000;26:268. Lee, SC, Chionh, SB, Chong, SM, Taschner, PE. Hereditary Paraganglioma Due to the SDHD M11 Mutation in a Second Chinese Family: A Founder Effect? *Nat Genet* 2000;26:268-70.
- Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 1997;29:1133-9.
- Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993;329:1531-8.
- Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, et al. Clinical presentation and penetrance of Pheochromocytoma/Paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:827-36.
- 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.
- Bostwick DG. Paraganglioma of the Urinary Bladder Can Biologic Potential Be Predicted? *Cancer* 2000;88:844-52.
- JWM Lenders, K Pacak. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-1434.