

Paraganglioma metastásico maligno positivo a somatostatina: presentación de un caso y revisión de la literatura

Somatostatin positive malignant metastatic paraganglioma: Case report and literature review

Jesús Beltrán-Pérez¹, Andrea Delgado-Picolomini², Ana C. Amador-Martínez^{3*}, Marco A. Téliz-Meneses⁴, Ai-Lan H. Barrientos-Priego⁵ y Jacomine Reyes-Carrasco⁶

¹Departamento de Radiología e Imagen Molecular; ²Asociación Médica; ³Departamento de Ultrasonido; ⁴Departamento de Radiología e Imagen Molecular;

⁵Departamento de PET-CT; ⁶Departamento de Patología. Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

RESUMEN

Introducción: Los paragangliomas son tumores que se originan de las fibras nerviosas de casi cualquier cadena simpática o parasimpática del cuerpo. Tienen diferentes grados o tipos de actividad metabólica y la enfermedad metastásica es rara.

Objetivo: Señalar la importancia de un abordaje diagnóstico con diversos métodos de imagen en el contexto clínico de un paciente con síntomas de origen simpático y de la localización precisa de la enfermedad metastásica, y cómo el reconocimiento del patrón metabólico es crucial en los diagnósticos diferenciales de este padecimiento.

Método: Presentamos el caso de una mujer de 41 años que cursó con signos y síntomas nerviosos de tipo simpático relacionados con historia de escisión de tumor de *glomus* carotídeo durante su adolescencia. Se realizaron estudios de imagen, entre ellos tomografía por emisión de positrones y biopsia de adenopatía.

Resultados: Posterior a los hallazgos de los estudios de patología e imagen, sobre todo la utilización de ⁶⁸Ga-DOTATOC como radiotrazador, se realiza un diagnóstico preciso de la enfermedad de base.

Correspondencia:

*Ana del Carmen Amador-Martínez

E-mail: anaamadormd@gmail.com

Recibido: 10-03-2018

Aceptado: 15-03-2018

DOI: 10.24875/ARM.M18000018

Disponible en internet: 23-07-2018

1665-2118/©2018 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permalyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Discusión: La evaluación por medicina nuclear es obligatoria y el diagnóstico genético es necesario para escenarios clínicos específicos. Se ha descrito previamente en la literatura la existencia de localidades con una altitud elevada (como la Ciudad de México) relacionadas con una prevalencia incrementada de paragangliomas de *glomus* carotídeo.

Conclusión: Este caso exhibe un adecuado uso de los recursos radiológicos, especialmente de la medicina nuclear, en la localización tumoral y de la enfermedad metastásica derivada, con fines diagnósticos y terapéuticos.

Palabras clave: Paraganglioma. Somatostatina. PET-CT. Radioisótopos de galio ^{18}F -FDG. Sinaptofisina.

ABSTRACT

Introduction: Paragangliomas are tumors that originate in the nerve fibers of almost any sympathetic or parasympathetic chain in the body. There are different grades or types of metabolic activity and metastatic disease is uncommon.

Objective: The purpose of presenting this case is to point to the importance of a diagnostic approach using several imaging methods in the clinical context of a patient with sympathetic symptoms, and the accurate location of metastatic disease; and to show why it is so important to recognize the metabolic pattern for differential diagnoses of this disease.

Material and Methods: We report the case of a 41-year-old female patient who had signs and symptoms of the sympathetic nervous system associated to a history of removal of a carotid glomus tumor during her adolescence. Imaging studies were performed including PET and lymph node biopsy.

Results: Once pathologic and imaging studies were performed, especially with the use of ^{68}Ga -DOTATOC as a radiotracer, an accurate diagnosis of the disease was reached.

Discussion: Nuclear medicine evaluation is crucial, and genetic diagnosis is necessary for specific clinical scenarios. The literature previously described that there are places of high altitude (such as Mexico City) associated with an increased prevalence of paragangliomas of the carotid glomus.

Conclusion: This case shows an adequate use of Radiological resources, especially from Nuclear Medicine, for the localization of the tumor and metastatic disease, with diagnostic and therapeutic purpose.

Key words: Paraganglioma. Somatostatin. PET-CT. Gallium ^{18}F -FDG radioisotopes. Synaptophysin.

INTRODUCCIÓN

Los paragangliomas representan un 0.6% de todos los tumores de cabeza y cuello. Manifiestan una progresión lenta, aunque el 10% se presenta como enfermedad metastásica que es inusualmente encontrada¹. Pueden afectar cualquier sistema paraganglionar y estar distribuidos en el resto del cuerpo de la cabeza al hueso sacro². De cada 3.000 tumores de cabeza y cuello, uno es diagnosticado como tumor de tipo paraganglioma. Tiene un patrón de herencia autosómica dominante³. No se ha probado con exactitud la relación del medio ambiental o nutricional, ni de factores en el estilo de vida. Tiene mayor incidencia en las mujeres que en los hombres (2:1), aunque en algunas localidades específicas del mundo el patrón está invertido. Otra literatura presenta una mayor incidencia de paragangliomas de cabeza y cuello en la población femenina. En México, una revisión retrospectiva reporta 105 paragangliomas en una serie de 10 años; no obstante, la prevalencia no está descrita⁴.

Algunos de estos tumores son productores activos de hormonas y pueden mostrar una gran variedad de síntomas, como dolor de cabeza, sudoración, temblor, palidez facial, palpitaciones y síntomas similares a la ansiedad. La tríada clásica de hipertensión, cefalea y palpitaciones se presenta raramente. La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET-CT) es la piedra angular de la evaluación diagnóstica para los paragangliomas.

MÉTODO

Una mujer de 41 años de edad se presenta en nuestra institución con dolor paraesternal

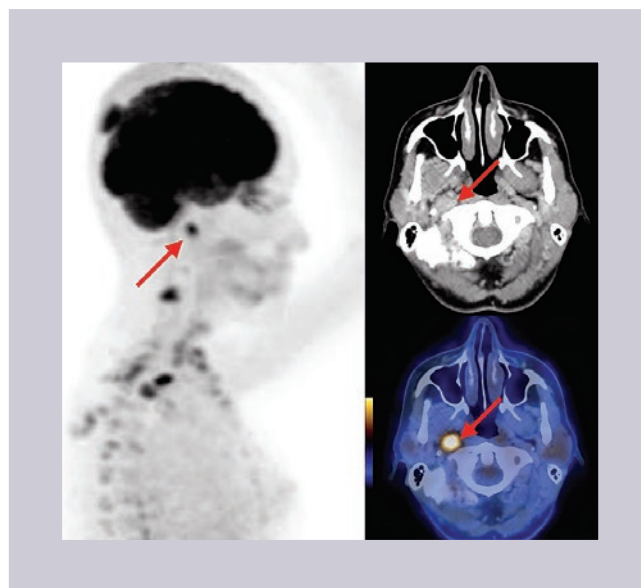


FIGURA 1. PET-CT con ^{18}F -FDG. Lesión hipermetabólica parafaríngea derecha con reforzamiento (flecha).

izquierdo de tipo opresivo, el cual empeora en bipedestación, acompañado de disnea moderada. Sus antecedentes son tiroiditis inespecífica, gastritis linfocítica en su adolescencia y escisión no complicada de *glomus* carotideo a la edad de 19 años.

Una tomografía de tórax sin contraste demostró múltiples nódulos pulmonares, sólidos y bilaterales. Se realizó una tomografía abdominal sin contraste intravenoso que mostró áreas nodulares dentro de los segmentos IVb y VIII hepáticos con y lavado rápido, así como hepatomegalia y edema periportal.

El uso de PET-CT corporal con ^{18}F -FDG (fluorodesoxiglucosa) como radiomarcador reportó una adenopatía cervical parafaríngea derecha y una lesión parietal con patrón metabólico (SUV Max 9.8) (Fig. 1). Los nódulos pulmonares previamente descritos y varias lesiones óseas presentaron un patrón metabólico altamente activo para actividad neoplásica (Fig. 2).

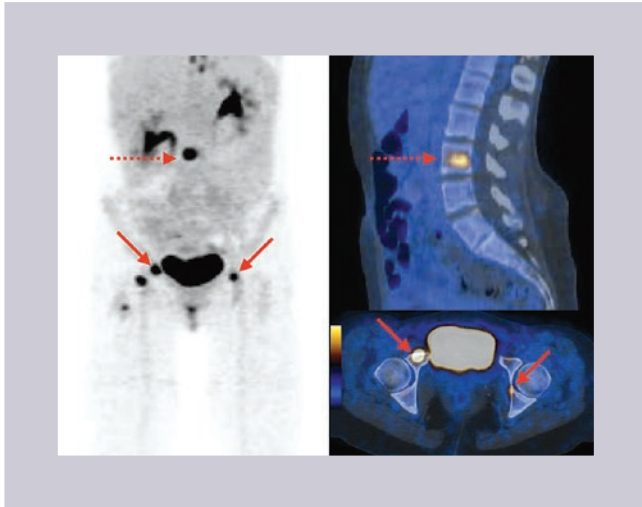


FIGURA 2. PET-CT con ^{18}F -FDG. Lesiones líticas en acetábulos (flecha continua) y en un cuerpo vertebral L4 (flecha discontinua).

A la paciente se le realizó una biopsia percutánea izquierda de la lesión del hueso parietal (Fig. 3). La evaluación por microscopía presenta un patrón positivo para cromogranina, sinaptofisina y CD56 (Fig. 4); negativo para CKAE1-4, HMB-45, CD34 y PAX8; y células tumorales organizadas en nidos dentro del hueso trabecular, rodeadas de células fusiformes con núcleo oval positivo para S-100 (Fig. 4).

RESULTADOS

Después de los hallazgos descritos por el departamento de patología, un PET-CT análogo de somatostatina usando ^{68}Ga -DOTATOC como radiotrazador confirma la expresión de receptores de somatostatina parafaríngeos y lesiones en pulmón y hueso (Fig. 5). No hubo captación del radiofármaco (FDG y DOTA) en las lesiones hepáticas. La asociación entre estudios de imagen, estudio nuclear y estudio de patología es concordante con un diagnóstico de paraganglioma metastásico activo para somatostatina.

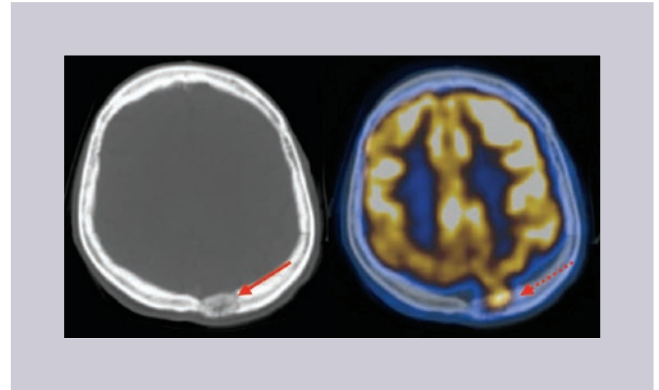


FIGURA 3. PET-CT cerebral con ^{18}F -FDG. Lesión lítica en parietal izquierdo (flecha continua) con incremento del metabolismo (flecha discontinua).

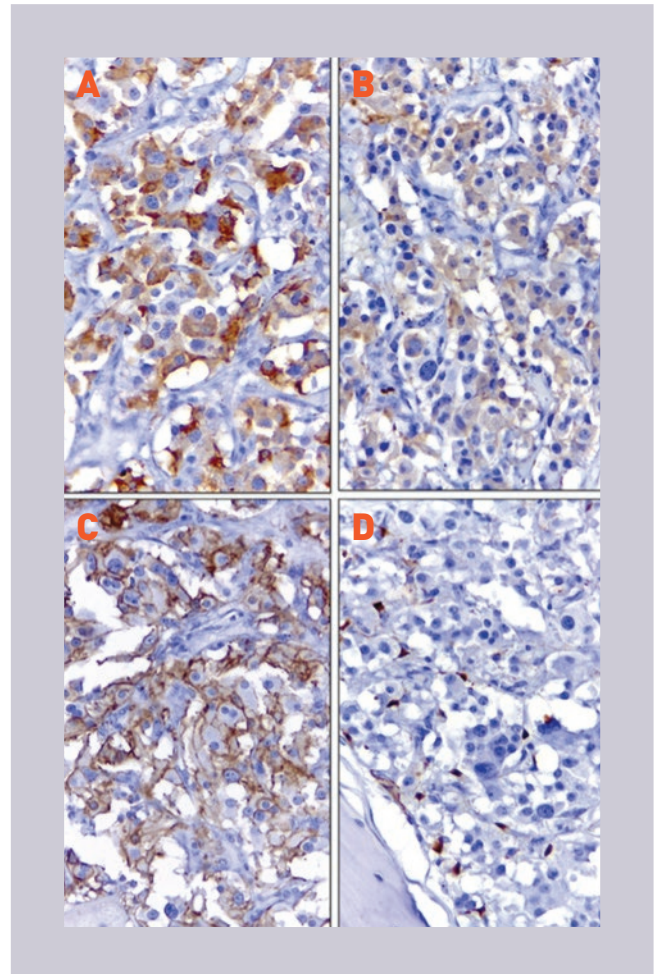


FIGURA 4. **A:** células principales con tinción positiva citoplásmica granular para cromogranina. **B:** células principales con tinción positiva citoplásmica para sinaptofisina. **C:** células principales con tinción positiva en membrana para CD56. **D:** células sustentaculares presentes en la periferia de las células principales S100.

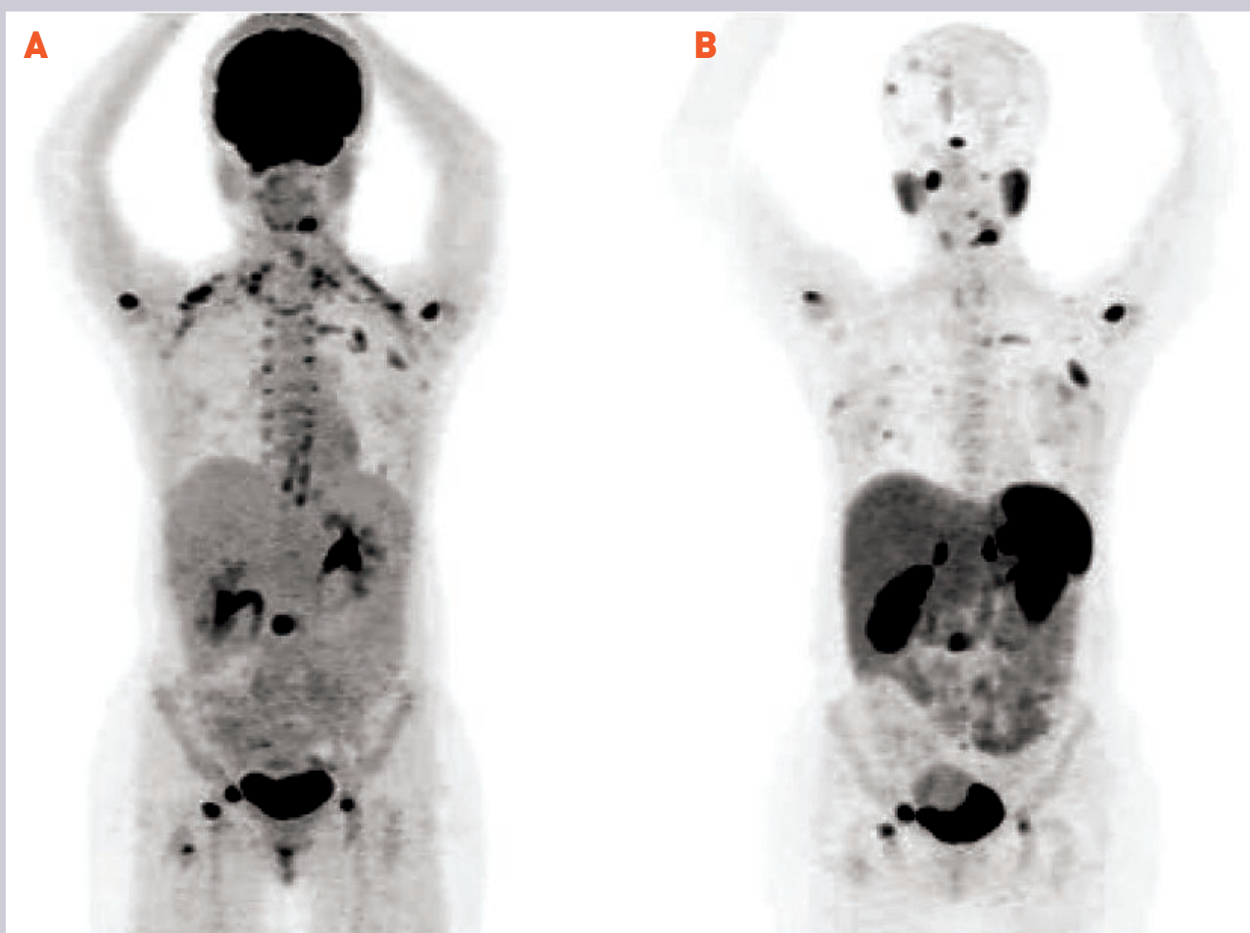


FIGURA 5. PET con ^{18}F -FDG (A) y con ^{68}Ga -DOTATOC (B).

DISCUSIÓN

Un paraganglioma o «paraganglioma extraadrenal» surge de células nerviosas de cualquier sistema paraganglionar, ya sean simpáticas o parasimpáticas de todo el cuerpo. No hay una distinción celular especial bajo microscopio. En México, una revisión retrospectiva reporta 105 casos de paraganglioma en una serie de 10 años, pero la prevalencia exacta no está descrita⁴. Desafortunadamente, carecemos de información epidemiológica en poblaciones latinoamericanas. La gran mayoría de los paragangliomas ocurren a lo largo de las fibras de

los nervios del glosofaríngeo o del vago; el 95% de estos tumores son no secretores de catecolaminas⁵. Los paragangliomas son neoplasias raras, con una incidencia de 0.8 por 100,000 personas al año; sin embargo, en ocasiones permanecen desapercibidos durante la vida y se descubren sobre todo en los exámenes *post mortem*, lo que probablemente eleva la tasa de incidencia real. La edad media del diagnóstico es a los 47 años, con una proporción similar en hombres y mujeres, aunque en general se observa más comúnmente en las mujeres⁶. La presentación maligna/metastásica es muy rara, con una incidencia de 93 casos por cada

400 millones de personas. Los sitios más comunes de metástasis son los nódulos linfoides, huesos, pulmones e hígado. Una localización ósea de metástasis es el cráneo, siendo el diagnóstico diferencial las principales lesiones líticas para este sitio: benignas (hemangioma, meningioma, granuloma eosinófilo), malignas (metástasis y mielomas múltiples) y variantes anatómicas⁷⁻⁹. La mayoría de los paragangliomas son esporádicos, y más de un tercio están asociados con síndromes genéticos, comúnmente vistos en niños¹⁰. Los síndromes genéticos asociados son neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B (MEN2), neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de von Hippel-Lindau y enfermedad de Carney-Stratakis¹¹. Los genes SDHx (subunidades SDHA, SDHB, SDH, SDHD y SDHAF2) están asociados a succinato de deshidrogenasa (SDH), un complejo enzimático que es importante en el papel del metabolismo oxidativo y la transferencia de electrones, y se encuentra asociado con cinco síndromes paraganglionares autosómicos dominantes. Los rangos de malignidad varían para cada síndrome paraganglionar; el síndrome paraganglionar SDHD paraganglioma es el más común entre los cinco síndromes, y el síndrome SDHB generalmente aparece a una edad temprana y se encuentra asociado a una mayor tasa de malignidad¹². Aparentemente, existe una asociación esporádica entre paragangliomas del cuerpo carotídeo con localidades de elevada altitud, los cuales pueden estar relacionados con hipoxia crónica; sin embargo, esta teoría permanece poco clara. Cerecer-Gil, et al.¹³ describen la mutación del gen SDHB en una familia mexicana viviendo en una localidad de altitud por primera vez, de los cuales dos tenían paragangliomas, sufriendo una relación genética-ambiental. La mayoría de los paragangliomas derivados del sistema parasimpático surgen del cuerpo carotídeo (60%) y son

no funcionales (90%). Los paragangliomas simpáticos localizados fuera de la glándula adrenal en su mayoría aparecen en el abdomen (70%), más frecuentemente localizados a la izquierda de la vena renal, y estos son principalmente funcionales. Las localizaciones anatómica y genética tienen un papel en la predisposición maligna; el 20% de estos paragangliomas extraadrenales (abdominal y mediastinal) son malignos y secretores¹⁴.

La hipertensión es la característica clínica más común, y puede ser continua o paroxística. Otros síntomas clínicos relacionados con los paragangliomas secretores de catecolaminas son temblor, palpitaciones, disnea, palidez, ataque de pánico, síntomas y debilidad generalizada⁵. Otros signos y síntomas asociados son hipotensión ortostática (que puede reflejarse como un volumen bajo de plasma), visión borrosa, edema de disco óptico, pérdida de peso, poliuria, polidipsia, constipación, fiebre, hiperglucemia, leucocitosis, trastornos psiquiátricos y rara vez eritrocitosis secundaria a sobreproducción de eritropoyetina. El método diagnóstico de referencia es la medición de plasma y meta-nefrinas en orina. Valores elevados de metoxitiramina, L-DOPA (L-3,4 dihidroxifenilalanina) o DA (Dopamina) pueden manifestar enfermedad metastásica^{1,5}. La enfermedad metastásica puede ser identificada por tomografía computarizada o por resonancia magnética; también se utiliza la PET con ¹⁸F-FDG y la gammagrafía con octreotida. Un 10% de los paragangliomas son clínicamente silenciosos y la mayoría se diagnostican sobre todo por estudios de imagen no relacionados con el paraganglioma¹⁵.

Generalmente, los paragangliomas comparten varias características en la proyección de imagen. Las características típicas en la tomografía

son una masa bien definida de tejido liso, homogéneo y con marcado realce después de la administración de contraste intravenoso, lo cual refleja que estos tumores son altamente vascularizados. Los hallazgos comunes de paragangliomas en la resonancia magnética son intensidad baja a intermedia de la señal en series ponderadas en T1 y señal de alta intensidad en series ponderadas en T2, y presencia de áreas serpenteadas y punteadas con una señal vacía dentro de la matriz del tumor. La angiografía no se utiliza como base diagnóstica, pero se realiza para embolización o con propósitos paliativos¹⁶. Una marcada hipervascularidad con lavado temprano es una característica angiográfica común. El uso de PET con FDG tiene altos valores de sensibilidad para enfermedad metastásica^{2,17,18}.

La pentetreotida Indio-111 (OctreoScan®) está asociada con un cociente de alta sensibilidad y especificidad (94 y 75%, respectivamente) en comparación con la metayodobencilguanidina (MIBG)¹⁸. La pentetreotida Indio-111 es útil cuando la evaluación con MIBG es inicialmente negativa. Normalmente, los paragangliomas tienen un número mayor de receptores de somatostatina tipo-2 que captan pentetreotida Indio-111¹⁹. La modalidad de tomografía computarizada por emisión de un sólo fotón (SPECT-CT) puede utilizarse para mejorar la exactitud del diagnóstico.

La FDG-PET ofrece mayor especificidad que la MIBG para la detección del tumor primario y de las metástasis, y también es más sensible que la tomografía computarizada y la resonancia magnética para detectar enfermedad metastásica^{2,6}. Los trazadores de Novel PET han surgido recientemente, como el galio-68 (⁶⁸Ga) con análogos de somatostatina: ⁶⁸Ga DOTATOC, ⁶⁸Ga DOTANOC, ⁶⁸Ga DOTATATE; o

¹⁸F-aminoácidos como la dihidroxifenilalanina ¹⁸F-DOPA, que al ser usados con la modalidad de PET-CT incrementan significativamente la tasa de diagnóstico y estadificación para paragangliomas y feocromocitomas²⁰.

Se encuentran disponibles tres opciones de tratamiento para la enfermedad metastásica. El abordaje laparoscópico es la primera elección quirúrgica, a menos que se presente un tumor grande o diseminación local^{5,20}. La crioblación y la radiofrecuencia están indicadas para tumores metastásicos o lesiones hepáticas inoperables. Previo a cualquier procedimiento invasivo es obligatorio el tratamiento con bloqueadores alfa y beta, y con inhibidores de la síntesis de catecolaminas, por 7 a 21 días. La radioterapia selectiva ha demostrado en algunos casos reportados ser beneficiosa para tumores posteriormente extirpados. La radioterapia con ¹³¹I-MIBG es el agente más frecuentemente utilizado hoy en día. El ¹⁷⁷Lu-DOTATOC da pruebas beneficiosas para pacientes no quirúrgicos.

El régimen CVD (ciclofosfamida 750 mg/m² de superficie corporal el día 1, vincristina 1.4 mg/m² de superficie corporal el día 1, y dacarbacina 600 mg/m² de superficie corporal los días 1 y 2, repetido cada 21 días) es el régimen quimioterapéutico mayormente relacionado con mejores resultados cuando la mutación SDBH está presente^{5,21}. El tratamiento con temozolamida en combinación con talidomida ha sido recientemente probado con una respuesta positiva, pero con mayores eventos adversos²².

CONCLUSIONES

La evaluación con métodos de imagen de medicina nuclear es de gran importancia

diagnóstica cuando la tumoración no es localizada por otros métodos de imagen, y tiene un papel más importante cuando hay enfermedad metastásica; sin embargo, una de las desventajas de este método es su costo mayor. La PET utilizando FDG tiene un alto valor de sensibilidad para enfermedad metastásica^{2,17,18}. Cuando se sospecha enfermedad metastásica, la combinación de PET-CT es preferida para un diagnóstico preciso¹⁸.

El análogo de norepinefrina, MIBG marcada con ¹²³I o con ¹³¹I, ofrece una evaluación corporal completa y tiene como ventaja la detección de tumores que podrían permanecer ocultos después de una tomografía computarizada o una resonancia magnética, y también detecta la enfermedad metastásica. Sin embargo, este estudio está asociado con un alto rango de falsos negativos de (29-44%) cuando el paraganglioma es secretor de dopamina^{2,6}. La modalidad SPECT/CT mejora la detección del tumor²³.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses para este estudio.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no recibieron financiación para este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cobos González E, Aragón López JA, Soria Céspedes DR, de la Rosa Abaroa MA, Martínez de la Vega Celorio A, Granados Gracia M, et al. Malignant paraganglioma (multiple, multicentric and metastatic) in a female patient with family history of paraganglioma. *Cir Esp*. 2015;93:127-32.

2. Marti A. Metastasis paraganglioma: image with 18 F-fluorodesoxyglucose-positron emission tomography. *Rev Colomb Cancerol*. 2013;17:162-5.
3. Welanders J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrine-Related Cancer*. 2011;18:253-76.
4. Gabiño B, Lazos M, Chávez L, Arrecillas M. Paragangliomas, estudio clínico patológico de 105 casos del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2011;74:61-7
5. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5210-6.
6. Boedeker CC, Neumann HP, Maier W, Bausch B, Schipper J, Ridder GJ. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137:126-9.
7. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T, Tsutsumi A. Symptomatic hypertrophic pachionian granulation mimicking bone tumor: case report. *Neurosurgery*. 1996;39:860-6.
8. Bastug D, Ortiz O, Schochet SS. Hemangiomas in the calvaria: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164:683-7.
9. Amaral L, Chiurciu M, Almeida JR, Ferreira NF, Mendonça R, Lima SS. MR imaging for evaluation of lesions of the cranial vault: a pictorial essay. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61:521-32.
10. Neumann HP, 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.
11. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet*. 2002;108:132-9.
12. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010;39:775-83.
13. Cerecer-Gil NY, Figueroa LE, Llamas FJ, Lara M, Escamilla JG, Ramos R, et al. Mutation of SDHB is a cause of hypoxia-related high-altitude paraganglioma. *Clin Cancer Res*. 2010;16:4148-54.
14. Kantorovich V, King KS, Pacak K. SDH-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:415-24.
15. Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:559-68.
16. Lee KY, Oh YW, Noh HJ, Lee YJ, Yong HS, Kang EY, et al. Extraadrenal paragangliomas of the body: imaging features. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:492-504.
17. Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, Whitley M, Ling A, Eisenhofer G, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:700-8.
18. Baez JC, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan K, Zukotynski K, Kulke M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. *Cancer Imaging*. 2012;12:153-62.
19. Bustillo A, Telischi F, Weed D, Civantos F, Angeli S, Serafini A, et al. Octreotide scintigraphy in the head and neck. *Laryngoscope*. 2004;114:434-40.
20. Zografos GN, Vasiladis G, Farfaras AN, Aggeli C, Digalakis M. Laparoscopic surgery for malignant adrenal tumors. *JSL*. 2009;13:196-202.
21. He J, Makey D, Fojo T, Adams KT, Havekes B, Eisenhofer G, et al. Successful chemotherapy of hepatic metastases in a case of succinate dehydrogenase subunit B-related paraganglioma. *Endocrine*. 2009;36:189-93.
22. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24:401-6.
23. Fonte JS, Robles JF, Chen CC, Reynolds J, Whitley M, Ling A, et al. False-negative 123I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19:83-93.