

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume **66**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2003**

Artículo:

Paragangliomas de comportamiento biológico maligno. Estudio de dos casos de autopsia

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



Paragangliomas de comportamiento biológico maligno. Estudio de dos casos de autopsia

Juan Pedro Garduño,* Marco Antonio Durán,* Laura Chávez Macías,*
Lisset Castro Gómez,* Vilma Solís y Solís,* Juan E Olvera Rabiel*

RESUMEN

Los paragangliomas se originan en los paraganglios extraadrenales de la cresta neural que constituyen el sistema neuroendocrino. Los paragangliomas extraadrenales ocurren con mayor frecuencia en el abdomen (85%), otros en la región del tórax (12%) y más raramente en la región de la cabeza y el cuello (3%). Se presentan dos casos *post mortem* de paragangliomas. El primer caso se presentó en una mujer de 60 años con historia clínica de cefalalgia, bradipsiquia y apraxia, que murió por complicaciones respiratorias. En la autopsia se encontró un tumor sólido color gris en el ángulo punto-cerebeloso, que se demostró como paraganglioma en el examen microscópico e inmunohistoquímico. El segundo caso se presentó en un hombre de 48 años, con diagnóstico previo de paraganglioma retroperitoneal, que murió de hemorragia cerebral. En la autopsia se encontró un tumor sólido blancogrisáceo en el lado derecho de la aorta abdominal, con metástasis en pulmón e hígado. En el examen microscópico se diagnosticó paraganglioma, y se confirmó con microscopía electrónica. Los paragangliomas malignos informados en estudios de autopsia son escasos, y se espera ampliar la base de referencias de estos casos.

Palabras clave: Paraganglioma, metástasis, paraganglioma maligno, autopsia.

ABSTRACT

Paragangliomas originate in the extraadrenal paraganglia of the neural crest which constitute the neuroendocrine system. Extraadrenal paragangliomas originate more frequently in the abdomen (85%), others in the thoracic region (12%), and more rarely, in the head and neck region (3%). Two post-mortem cases of paragangliomas are presented. The first case presented in a 60 year-old woman who had a clinical history of cephalgia, bradipsychia and apraxia, she died of respiratory complications. The autopsy showed, gray-colored tumor was found at the pontocerebellar angle, which was shown to be a paraganglioma on microscopic and immunohistochemical examination. The second case presented in a 48 year-old man with a previous diagnosis of retroperitoneal paraganglioma, who died of a brain hemorrhage. At autopsy a solid white-gray tumor was found located on the right side of the abdominal aorta, with metastatic lesions in lung and liver. At the electronic examination, a paraganglioma was diagnosed, with corroborating findings at the ultrastructural level. There are no reliable means to distinguish between benign and malignant paragangliomas based only on its histopathological features. Invasion and metastatic disease are the factors that determine a malignant paraganglioma.

Key words: Paraganglioma, metastatic lesions, malignant paraganglioma, autopsy.

INTRODUCCIÓN

Los paragangliomas se originan en los paraganglios extraadrenales de la cresta neural y forman el siste-

ma neuroendocrino disperso que se extiende desde la base del cráneo hasta el piso pélvico. Los paragangliomas se localizan en cualquier lugar donde se encuentren ganglios del sistema autónomo; sin embargo, aproximadamente el 90% de estos tumores aparecen en las glándulas suprarrenales (y constituyen los feocromocitomas) y el 10% restante tienen una localización extraadrenal. Los paragangliomas

* Unidad de Patología. Hospital General de México y Facultad de Medicina de la UNAM.

extraadrenales se originan con mayor frecuencia en el abdomen (85%), otros en la región del tórax (12%) y más raramente en la región de cabeza y cuello (3%).¹

Se presentan dos casos *post mortem* de paragangliomas. Uno de ellos de localización retroperitoneal y maligno; el otro localizado en la región yugulotimpánica y de comportamiento biológico localmente agresivo.

CASO 1

Mujer de 60 años de edad, quien presentó un cuadro clínico de cefalalgia occipital de dos años de evolución, de moderada intensidad, y se refirió con bradip-

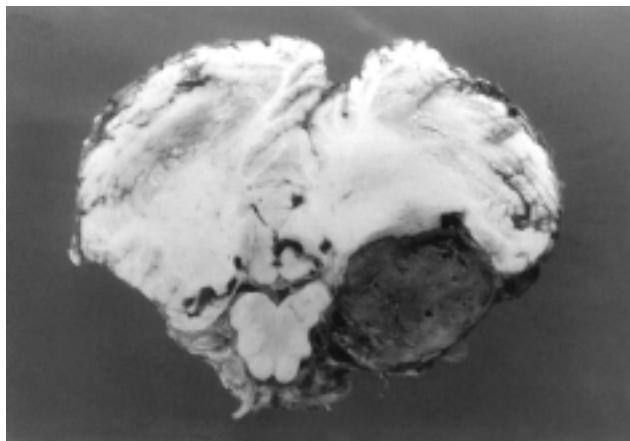


Figura 1. Caso 1. Corte coronal del cerebelo. En el ángulo pontocerebeloso hay un tumor que invade el parénquima cerebeloso y el puente de Varolio.

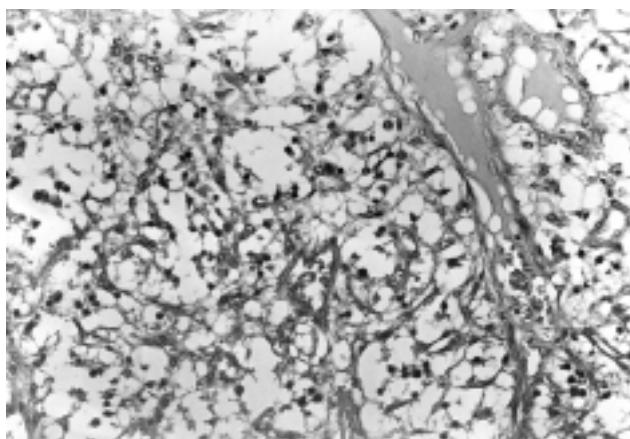


Figura 2. Caso 1. Paraganglioma yúgulo-timpánico que muestra una disposición organoide con células de citoplasma claro.

siquia; además de bradilalia y dificultad para la marcha de dos meses de evolución. A su ingreso se encontró con desorientación en tiempo y espacio, apraxia para la marcha y disgracia; a la exploración física había ingurgitación yugular bilateral, aumento del tono de los músculos de la nuca y alteración de los nervios craneanos IX, X, XI y XII del lado derecho, con inhibición del reflejo nauseoso y dificultad para girar la cabeza. Se efectuó angiografía cerebral en la que se observó un tumor en la carótida externa derecha y en ramas de la circulación intracraneal posterior; en la tomografía computada de cráneo se encontró un tumor en la base del cerebro que invadía la fosa posterior del lado derecho, con daño del cerebelo y en continuidad con el golfo de la yugular, que emergía hasta el cuello. Se le efectuó derivación ventrículo peritoneal para corrección de hidrocefalia, Luego de lo cual hubo mejoría en su estado neurológico. Posteriormente presentó disfagia y disfonía. Se le practicó punción subclavia izquierda después de la cual presentó neumotórax y se complicó con un proceso neumónico; evolucionó con dificultad respiratoria y falleció con los diagnósticos de atelectasia pulmonar izquierda, neumonía, enfisema bilateral y tumor del glomus yugular.

En la autopsia se encontró el encéfalo con un peso de 1,200 g, con un tumor sólido, bien delimitado, de color gris que ocupaba el ángulo pontocerebeloso y comprimía el bulbo y otras estructuras del tallo, con dilatación del cuarto ventrículo, el acueducto de Silvio, ventrículo lateral izquierdo y con hernia de ambas amígdalas cerebelosas de predominio derecho (*Figura 1*).

En el examen microscópico se observó que el tumor está constituido por células neoplásicas uniformes de pequeño tamaño con citoplasma claro muy abundante y núcleos redondos, dispuestas en patrón organoide, separadas por septos delgados de tejido conectivo (*Figura 2*). Con inmunohistoquímica, las células tumorales fueron focalmente positivas para cromogranina y negativas para enolasa neurono-específica, sinaptofisina, y para la tinción de Churukian-Schenk.

CASO 2

Hombre de 48 años de edad, a quien dos años antes de su fallecimiento se le había diagnosticado paraganglioma retroperitoneal en otra institución hospitalaria, el cual fue resecado. Aproximadamente 24 horas antes de su fallecimiento inició con lenguaje incoherente, dificultad para la deambulación, hemipare-



Figura 3. Caso 2. Paraganglioma maligno retroperitoneal que se extiende a lo largo de la aorta abdominal y arterias ilíacas con necrosis y hemorragia.

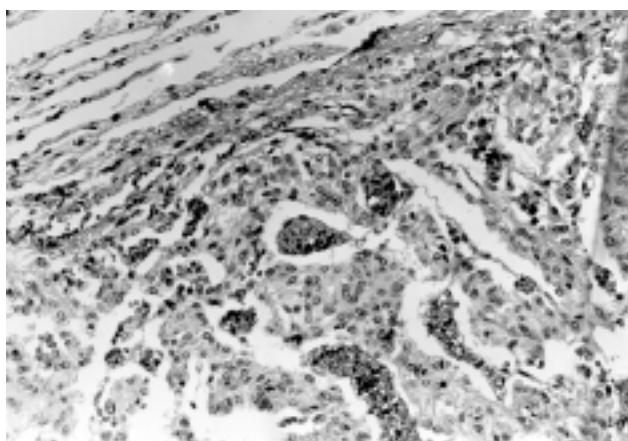


Figura 4. Caso 2. Corte histológico de metástasis pulmonar de paraganglioma maligno.

sia derecha con desviación de la comisura labial del mismo lado y fue trasladado a este hospital, donde se efectuó tomografía computada de cráneo, la cual demostró una hemorragia parenquimatosa extensa. En la exploración física presentó estado de estupor, con valoración de Glasgow de 8, pupilas anisocóricas a expensas de midriasis izquierda, hemiparesia derecha, rigidez de nuca, y signos de Brudzinski y Kernig positivos.

En el estudio de autopsia se encontró el encéfalo con opacidad de las leptomeninges del hemisferio derecho y hemorragia en la sustancia blanca del lóbulo temporal izquierdo, que se comunicaba al cuerno temporal; en el lóbulo pulmonar superior derecho se encontró una lesión metastásica bien delimitada

de 2.3 cm de eje mayor, blanco grisáceo; en el hígado una lesión similar de 5.5 cm de eje mayor. En cavidad abdominal se encontró una masa bien delimitada de 7.4 cm de eje mayor situada al lado derecho de la aorta abdominal, que al corte era sólida, blancogrisácea; además se encontraron ganglios periaórticos aumentados de tamaño (*Figura 3*). En el examen microscópico del tumor retroperitoneal se observan nidos de células ovaladas y alargadas, dispuestas en un patrón organoide, separadas por septos de tejido conectivo, con citoplasma eosinófilo ligeramente granular y núcleo hipercromático con ligero pleomorfismo, se identificaron numerosas mitosis atípicas. En los cortes de las lesiones descritas en pulmón e hígado se observan células de las mismas caracte-

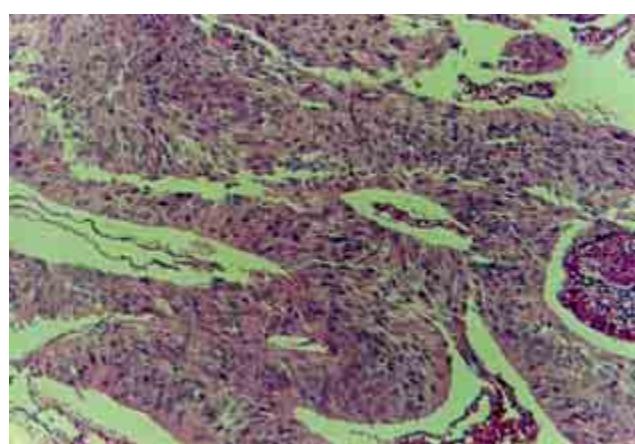


Figura 5. Caso 2. Paraganglioma maligno con metástasis pulmonar, muestra cordones de células malignas.

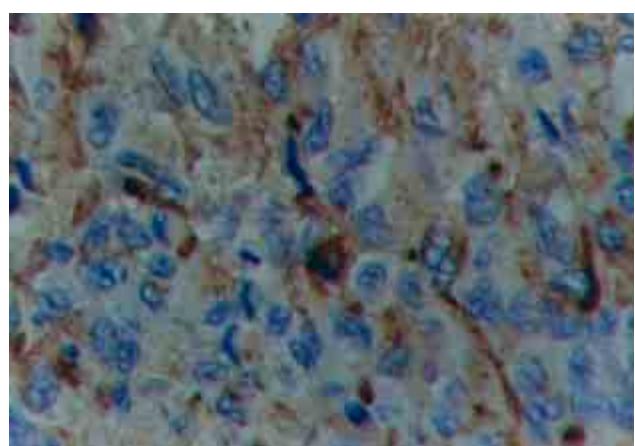


Figura 6. Caso 2. Paraganglioma retroperitoneal que expresa inmunorreactividad para cromogranina en el citoplasma de las células.

rísticas (*Figuras 4 y 5*). En el estudio de inmunohistoquímica, las células tumorales resultaron positivas para vimentina, enolasa neurono-específica, sinaptotifina y cromogranina (*Figura 6*). En la microscopía electrónica se encontraron gránulos electrondensos intracitoplásmicos en las células tumorales.

DISCUSIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, los paragangliomas se clasifican como neoplasias neuroendocrinas de origen neuronal y pertenecen al grupo II. La mayoría de los paragangliomas son solitarios y suelen presentarse en la edad adulta; los casos de paragangliomas múltiples corresponden a síndromes familiares, principalmente las neoplasias endocrinas múltiples tipos IIA y IIB.¹

El aspecto macroscópico es el de neoplasias bien delimitadas con una seudocápsula, varían en tamaño desde unos pocos centímetros hasta 20 cm, generalmente son de color café rojizo con áreas de hemorragia que alternan con áreas de color café grisáceo y una superficie ligeramente lobulada.² Histológicamente, estos tumores contienen los tres elementos que se encuentran normalmente en el tejido paraganglionar: células granulares o células principales tipo I, células sustentaculares tipo II y abundantes vasos capilares. Las células tipo I se observan en un patrón organoide dispuestas en acúmulos conocidos como "Zellballen" y se encuentran rodeadas por las células sustentaculares. En estudios de inmunohistoquímica, las células tipo I son positivas para enolasa neurono-específica, cromogranina A, sinaptotifina y serotonina, mientras que las células tipo II son positivas para la proteína S-100 y la proteína ácido glial fibrilar. Esta positividad de las células tipo II para la proteína S-100 se considera útil para el diagnóstico, puesto que demuestra el origen paraganglionar del tumor.³ Ultraestructuralmente, las células tipo I contienen gránulos intracitoplásmicos electrondensos que contienen catecolaminas y proteínas con triptófano. Los gránulos son redondos y regulares con un halo uniforme. Las células tipo II tienen citoplasma agranular.

El primer caso corresponde a un paraganglioma de la región de la cabeza y cuello originado a partir del tejido paraganglionar yugulo timpánico. Estos tumores se presentan con mayor frecuencia en mujeres y cursan con extensión a cavidad craneana en el 40% de los casos. En el examen microscópico, las células tipo I son de pequeño tamaño y hay amplios

canales vasculares. El 4% de los paragangliomas yugulotimpánicos tienen comportamiento maligno, y las metástasis suelen estar confinadas a los ganglios linfáticos regionales.^{1,4}

El segundo caso corresponde a un paraganglioma intraabdominal, la mayoría de los cuales se originan de la cadena paraaórtica superior del sistema paraganglionar, en el área conocida como órgano de Zuckerkandl, que comprende todo el tejido con células cromafines a lo largo de la aorta abdominal inferior, su bifurcación y los vasos iliacos. Los paragangliomas retroperitoneales son más frecuentes en hombres y tienen una alta incidencia de malignidad, que va del 14 al 50%.^{1,7}

Las características clínicas e histopatológicas no distinguen de una manera confiable entre paragangliomas malignos y benignos. Se ha referido que los tumores malignos tienden a ser de mayor peso, presentar nodularidad, necrosis tumoral confluente y, microscópicamente, tienen ausencia de globulos hialinos intracitoplasmáticos,⁸ así como una expresión disminuida de neuropéptidos como encefalina y somatostatina.⁹ Mediante estudios de citometría de flujo, se ha demostrado que los tumores aneuploidos tienen un riesgo de progresión más alto que los tumores diploides.¹⁰ A pesar de estos reportes, hasta ahora se considera que los factores que verdaderamente determinan la malignidad de un paraganglioma son la presencia de invasión o metástasis. Los paragangliomas funcionantes son frecuentemente malignos y se asocian con una alta incidencia de persistencia o de recurrencia. En estos tumores el tamaño mayor a 5 cm y la presencia de invasión o metástasis son factores pronósticos de la evolución de la enfermedad.⁵ En los paragangliomas retroperitoneales los factores pronósticos de supervivencia incluyen la resección completa, pero no el tamaño ni el estatus funcional.⁶ En vista de la dificultad para predecir el comportamiento biológico de los paragangliomas, se debe dar seguimiento eficaz a los pacientes para lograr una detección temprana de cualquier probable metástasis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wasserman PG, Savargaonkar P. Paragangliomas: Classification, pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34: 845-862.
2. Lack EE. Paragangliomas. In: Sternberg SS. *Diagnostic surgical pathology*. Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 625-648.
3. Min KW. Diagnostic usefulness of sustentacular cells in paragangliomas: Immunocytochemical and ultrastructural investigation. *Ultrastruct Pathol* 1998; 22: 369-376.

4. Lee HJ, Barich F, Karnell LH et al. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002; 94: 730-737.
5. O'Riordan DS, Young WF Jr, Grant CS, Carney JA, Van Heerden JA. Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. *World J Surg* 1996; 20: 916-921.
6. Scafani LM, Woodruff JM, Brennan MF. Extraadrenal retroperitoneal paragangliomas: natural history and response to treatment. *Surgery* 1990; 108: 1129-1130.
7. Hayes WS, Davidson AJ, Grimley PM et al. Extraadrenal retroperitoneal paraganglioma: clinical, pathologic, and CT findings. *Am J Roentgenol* 1990; 155: 1247-1250.
8. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, Lack EE. Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paraganglioma: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Hum Pathol* 1990; 21: 1168-1180.
9. Linnoila RI, Lack EE, Steinberg SM, Keiser HR. Decreased expression of neuropeptides in malignant paragangliomas: An immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1988; 19: 41-50.
10. Held EL, Gal AA, DeRose PB, Cohen C. Image cytometric nuclear DNA quantitation of paragangliomas in tissue sections. Prognostic significance. *Anal Quant Cytol Histol* 1997; 19: 501-506.

Dirección para correspondencia:

Dr. Marco A. Durán y Dr. Juan Pedro Garduño
Hospital General de México
Unidad de Patología 310
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México D.F. Tel. 55-78-46-08.
E-mail: markdur@yahoo.com,
jgpt01@hotmail.com