

Paraganglioma del órgano de Zuckerkandl: reporte de dos casos pediátricos

V. Medina Gaviria, L. Rodríguez Romero, I. Molina Ramírez

Servicio de Cirugía Pediátrica. Universidad Nacional de Colombia-Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia (HOMI). Colombia.

RESUMEN

Introducción. El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino infrecuente. El 10% son extraadrenales en los ganglios simpáticos, conocidos como paragangliomas^(1,2). El sitio más común es el órgano de Zuckerkandl. Son malignos en un 10 a 26%⁽⁴⁾ con una mortalidad del 26%⁽⁵⁾.

Reporte de casos. Presentamos dos casos de paraganglioma del órgano de Zuckerkandl en adolescentes, que debutan con hipertensión arterial, diaforesis y disnea. Se realizó resección completa del tumor; durante ambas cirugías presentaron crisis hipertensiva y posterior a la ligadura del pedículo vascular del tumor presentaron hipotensión, con normalización progresiva de las cifras tensionales en el postoperatorio.

Conclusiones. El paraganglioma del órgano de Zuckerkandl es una patología infrecuente en la población pediátrica, representa un importante reto diagnóstico y terapéutico. La cirugía difiere de las de otros tumores ya que la secreción de catecolaminas genera cambios hemodinámicos transoperatorios que exigen al cirujano y anestesiólogo un manejo rápido, eficaz y oportuno.

PALABRAS CLAVE: Zuckerkandl; Paraganglioma; Neuroendocrino.

PARANGLIOMA OF ZUCKERKANDL'S ORGAN. REPORT OF TWO PEDIATRIC CASES

ABSTRACT

Introduction. Pheochromocytoma is an infrequent neuroendocrine tumor, originated from neural crest cells. 10% of them are extra adrenal, located at sympathetic nodules and are known as paragangliomas^(1,2). The most common place is the Zuckerkandl organ, 10 to 26% are malign⁽⁴⁾ and has a mortality around de 26% of the cases⁽⁵⁾.

Case report. We present two cases of teenagers with Zuckerkandl's organ paraganglioma, who debut with high blood pressure, diaphoresis and dyspnea. Complete tumor resection was performed in both cases,

during which they presented hypertensive crisis and, after vascular pedicle ligation, hypotension.

Conclusions. Zuckerkandl's organ paraganglioma is a rare pathology in pediatric population, therefore represents an important diagnostic and therapeutic challenge. Surgery differs from other tumors because of catecholamine secretion that produces hemodynamic changes and demands prompt and accurate management from surgeon and anesthetist.

KEY WORDS: Zuckerkandl; Paraganglioma; Neuroendocrine.

INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma es un tumor raro neuroendocrino originado en las células de la cresta neural, que puede desarrollarse en la médula suprarrenal o en los ganglios simpáticos; el 10% son extraadrenales y son conocidos como paragangliomas^(1,2). El sitio más común de presentación de los paragangliomas es el órgano de Zuckerkandl, el cual fue descrito en 1901 y está ubicado cerca del origen de la arteria mesentérica inferior y la bifurcación de las arterias ilíacas^(2,3).

La mayoría son benignos pero entre el 10 y 26% pueden ser malignos⁽⁴⁾, llegando a una mortalidad reportada hasta del 26%⁽⁵⁾. El cuadro clínico se caracteriza por síntomas y signos adrenérgicos⁽²⁾ como: diaforesis, hipertensión arterial, temblor, cefalea, palpitaciones y taquicardia. Más del 70% de los casos están asociados con mutaciones de los genes del complejo succinato deshidrogenasa⁽⁶⁾. El propósito de este trabajo es describir dos casos de pacientes adolescentes con paraganglioma del órgano de Zuckerkandl y revisar la literatura al respecto.

REPORTE DE CASOS

El caso 1 corresponde a un joven de 15 años que ingresa por hallazgo de cifras tensionales elevadas, asociado a una historia de 2 años de evolución de diaforesis, palpitaciones, deterioro de la clase funcional y disnea. Al ingreso tenía la tensión arterial en 249/174 mmHg y frecuencia cardiaca de

Correspondencia: Dra. Vanessa Medina Gaviria. Servicio de Cirugía Pediátrica. Universidad Nacional de Colombia-Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia (HOMI). Avenida Caracas #1-65. Bogotá (Colombia). E-mail: vanamedina24@gmail.com

Presentado en el XXI Congreso Colombiano de Cirugía Pediátrica en modalidad póster.

Recibido: Noviembre 2018

Aceptado: Marzo 2019

Tabla I. Catecolaminas en orina.

Catecolaminas urinarias	Paciente 1	Paciente 2	Valores de referencia
Adrenalina µg/24 horas	11,31	12	<20
Noradrenalina µg/24 horas	723,15	1.063,89	<90
Metanefrinas (mg/24 horas)	–	45,4	<350
Ácido vanil mandélico (mg/24 horas)	3	12,9	0-13,6
Ácido homovalínico (µg/24 horas)	14,8	4,76	0-18

Se observan el ácido vanil mandélico y el ácido homovalínico en normalidad y la norepinefrina estaba marcadamente aumentada en ambos pacientes.

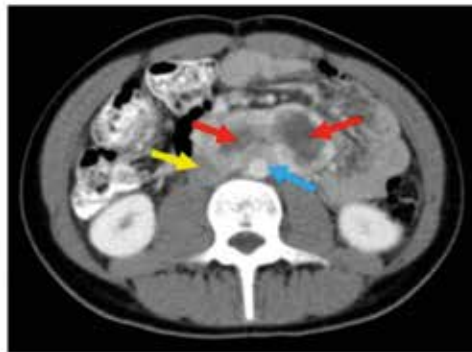
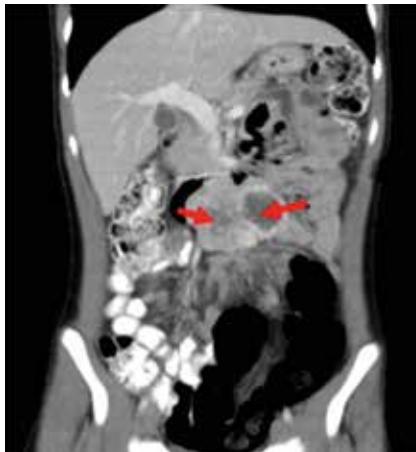


Figura 1. TAC abdominal contrastada. Masa retroperitoneal homogénea (flechas rojas), con áreas de menor densidad en localización central que podrían estar en relación con cambios por necrosis con unas dimensiones de 78x10x51 mm. Vena cava (flecha amarilla), aorta (flecha azul).

113 lpm. Una vez resuelta la crisis hipertensiva, se realizan estudios adicionales en los que el ácido vanil mandélico y ácido homovalínico estaban normales y la noradrenalina aumentada (Tabla I); el ecocardiograma evidenció repercusión hemodinámica por hipertrofia concéntrica ventricular izquierda y la resonancia magnética nuclear (RMN) abdominal una masa retroperitoneal paraaórtica izquierda.

Se inició manejo con alfa y betabloqueantes 7 días antes del procedimiento quirúrgico. Se realizó resección completa del tumor por laparotomía mediana, junto con tres ganglios linfáticos paraaórticos. Durante la resección presentó cifras tensionales elevadas con la manipulación del tumor e hipotensión posterior a su extracción. La evolución postoperatoria fue satisfactoria a pesar de requerir soporte vasopresor en el periodo inmediato, posteriormente las cifras tensionales se controlaron y se dio egreso con antihipertensivos. El estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de paraganglioma con compromiso de los ganglios linfáticos resecaados, sin evidencia de enfermedad residual en las imágenes y estudios de control por lo cual no ha requerido manejo adicional. Ha estado asintomático y se logró suspender los antihipertensivos en los primeras 6 meses de postoperatorio.

El caso 2 es de un adolescente de 16 años, quien en estudio ambulatorio por hipertensión arterial reportan tumor en el espacio paraaórtico izquierdo en la ecografía Doppler

de arterias renales; presentaba seis meses de hipertensión arterial, astenia y dolor lumbar izquierdo. Se realizaron estudios complementarios, en la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen se confirmó la masa retroperitoneal (Fig. 1). Se tomaron catecolaminas en orina que fueron normales a excepción de la noradrenalina que estaba elevada (Tabla I) y se programó para biopsia por laparoscopia; durante este procedimiento el paciente presentó elevación de la tensión arterial al manipular el tumor a pesar de haber recibido alfa y betabloqueantes desde 5 días antes del procedimiento.

Una vez se confirma el diagnóstico con el reporte de patología, se llevó a resección del tumor que se encontraba firmemente adherido a la vena cava inferior (Fig. 2). Presentó hipertensión desde la inducción anestésica con hipotensión al retirar el tumor. En el posoperatorio inmediato requirió soporte vasopresor, posteriormente al controlar las cifras tensionales se dio el alta con control radiológico. El reporte de patología confirmó paraganglioma.

DISCUSIÓN

En 1901 Emil Zuckerkandl describe unos conglomerados de células neuroendocrinas en una localización extraadrenal, en el espacio inter aortocavo; estas células ayudan a mantener



Figura 2. Tumor del órgano de Zuckerkindl, espécimen quirúrgico.

la presión arterial en el feto y en edad temprana, involucionan a partir de los 8 años y, generalmente, no son detectados a menos que desarrollen una neoplasia en edades por encima de los 40 años usualmente.

El 10% de estos tumores se encuentran en localizaciones extraadrenales y se conocen como paragangliomas. Embriológicamente están asociados con el sistema nervioso autónomo⁽¹⁾. La primera cirugía documentada de un paraganglioma en el órgano de Zuckerkindl fue publicada en 1903 por Stangl⁽⁷⁾. En niños, el 50% de los paragangliomas ocurren en la cabeza y cuello, el 37% se presentan en el retroperitoneo en los ganglios paraespinales del tronco simpático⁽⁸⁾ el cual incluye el órgano de Zuckerkindl, como en los dos casos revisados.

La presentación clínica se caracteriza por la triada de taquicardia, diaforesis y cefalea presente en un 40-80% de los casos⁽³⁾, los cuales son desencadenados por la secreción de catecolaminas por el tumor y pueden asociarse a otros hallazgos como hipertensión, palpitaciones, arritmias, sensación de pánico, temblor y pérdida de peso.

El estudio bioquímico se inicia con la medición de catecolaminas y sus metabolitos en sangre y orina. El examen más sensible en pacientes con sospecha de tumor neuroendocrino es la medición de metanefrinas libres; los tumores extraadrenales generalmente secretan solo noradrenalina, mientras que los de origen en la médula suprarrenal tienen la capacidad de metilar y secretar adrenalina. Por tanto, medir los niveles en plasma y en orina de estas catecolaminas puede establecer un diagnóstico bioquímico y sugerir el sitio anatómico de la lesión⁽¹⁾.

Posteriormente, los estudios imagenológicos convencionales ayudan a identificar la localización del tumor, la TAC y RMN tiene una sensibilidad del 92-94%, pero con especificidad limitada debido a la alta tasa de incidentalomas adrenales⁽⁹⁾; en algunos casos se prefiere la RMN evitando el riesgo de

posibles crisis hipertensivas que pueden ser precipitadas por el medio de contraste intravenoso en las tomografías⁽⁸⁾. Las imágenes funcionales como la gammagrafía con I¹³¹ o I¹²³-metayodobencilguanadina (¹³¹I o ¹²³I-MIBG) o la tomografía con emisión de positrones (PET) permiten diagnosticar y localizar los diferentes sitios de enfermedad y metástasis^(12,14). La localización por ¹²³I-MIBG sustancia que se concentra en los tejidos adrenérgicos, tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 95-98%^(9,10) con la ventaja de confirmar la presencia de tejido productor de catecolaminas incluso si es muy pequeño, y en casos seleccionados tiene un papel terapéutico. En los últimos años, el uso de PET (tomografía con emisión de positrones) ha aumentado en este tipo de tumores; los paragangliomas tienen una alta captación de glucosa y producen aminas biogénicas, y estas características lo hacen susceptible de ser identificado por PET con diferentes trazadores⁽¹³⁾.

En la histología se encuentra pleomorfismo nuclear y citoplasma granular. El estroma se compone de tejido conectivo laxo, con áreas ocasionales de degeneración quística y hemorrágica. En el examen histopatológico se encuentran inclusiones globulares hialinas del citoplasma, hallazgo característico reportado por la literatura⁽³⁾.

Este tumor carece de marcadores que distingan los tumores benignos de los malignos, el único criterio aceptado por la OMS para clasificarlo como maligno es la presencia de metástasis al momento del diagnóstico o en el seguimiento después de remover el tumor primario. En el primer caso presentado se identificó invasión regional a ganglios linfáticos lo que sugiere un comportamiento más agresivo, sin embargo hasta el momento en el seguimiento de 2 años no ha presentado recidiva.

Tradicionalmente se ha considerado que la preparación farmacológica preoperatoria es fundamental para disminuir las complicaciones relacionadas con la liberación de catecolaminas durante la inducción anestésica, tales como: crisis hipertensiva, arritmia, edema pulmonar e isquemia del miocardio^(3,11). Sin embargo, actualmente es controvertido; algunos no indican rutinariamente antagonistas adrenérgicos en el preoperatorio, argumentando la falta de evidencia en reducción de morbimortalidad y el excesivo bloqueo que puede aumentar la hipotensión postoperatoria como fue el caso de los pacientes presentados, que requirieron soporte vasopresor posterior a la extracción del tumor, a pesar de que no hubo sangrado intraoperatorio significativo u otra complicación. Otros grupos usan antagonistas alfa adrenérgicos en pacientes seleccionados, aquellos con depleción considerable de volumen y crisis hipertensivas severas frecuentes, si se presenta taquicardia recomiendan adicionar un betabloqueador⁽⁵⁾. Otros recomiendan iniciar dos semanas previas a la cirugía el bloqueo alfa adrenérgico, después de lograrlo se puede adicionar un betabloqueador para prevenir la taquicardia refleja^(8,11).

Durante la cirugía existe un riesgo de crisis hipertensivas por la liberación excesiva de catecolaminas y luego hipotensión posterior a la ligadura del pedículo vascular. En nuestros dos casos los pacientes presentaron inestabilidad hemodinámica

mica y crisis hipertensivas controladas por el servicio de anestesiología.

Los tumores de origen neural son usualmente radiorresistentes, por lo tanto el tratamiento es exclusivamente quirúrgico, ya sea por vía laparoscópica o abierta. Estudios recientes en adultos sugieren que la cirugía por laparoscopia puede ser el método de elección, ya que reduce significativamente la morbilidad, la estancia hospitalaria y la cantidad de analgesia en el postoperatorio comparada con el procedimiento convencional⁽³⁾. Cuando el tumor es mayor de 6 cm, está muy adherido a las estructuras adyacentes, es hipervascularizado o con signos de neoplasia maligna se prefiere la cirugía abierta. En los pacientes presentados, el primer caso inicialmente se realizó laparoscopia, pero debido a las múltiples adherencias se convirtió a laparotomía. En el segundo caso se decidió realizar laparotomía desde el inicio.

En caso de tumores malignos, la cirugía tiene como objetivo reducir el tamaño tumoral; cuando es irreseccable o existe enfermedad metastásica la terapia con ¹³¹I-MIBG es la opción con tasas de respuesta entre el 70-90%⁽²⁾.

La recurrencia en los casos benignos es del 0-17% si la lesión se reseca completamente⁽¹¹⁾. El seguimiento de estos pacientes debe ser por el resto de sus vidas con examen clínico y bioquímico anual para detectar una posible recurrencia, aproximadamente el 50% de los pacientes persisten con hipertensión después de la cirugía.

Es sabido que estos tumores están muy relacionados con otras alteraciones de origen neuroectodérmico como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2, neurofibromatosis tipo 1 y la enfermedad de Von Hippel-Lindau asociados a mutaciones en las subunidades de succinil deshidrogenasa, las cuales son detectadas en el 10% de los pacientes con feocromocitomas^(4,7,8). La identificación de estas mutaciones genéticas no predice malignidad, ni las características histopatológicas o clínicas, sin embargo, al estar asociadas a otras neoplasias, permite la vigilancia del paciente y el tratamiento precoz⁽³⁾.

CONCLUSIÓN

El paraganglioma del órgano de Zuckerkandl es un tumor infrecuente en la población pediátrica y representa un importante reto diagnóstico y terapéutico. La cirugía difiere de las de otros tumores, ya que la secreción de catecolaminas genera cambios hemodinámicos transoperatorios que exigen tanto una preparación preoperatoria adecuada como un manejo

intraoperatorio rápido, eficaz y oportuno por parte del cirujano y anestesiólogo. La clínica y la medición de catecolaminas son de gran importancia para el diagnóstico y el seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrera L, Hossain ZM, Rafal HS, et al. Malignant pheochromocytoma (paraganglioma) of the organ of zuckerkandl: A study of two cases. *J Surg Oncol*. 1980; 14: 133-45.
2. Kahraman D, Goretzki PE, Szangolies M, et al. Extra-adrenal pheochromocytoma in the organ of Zuckerkandl: Diagnosis and treatment strategies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011; 119: 436-9.
3. Cadena M, Vergara A, Olarte A, et al. Paraganglioma del órgano de Zuckerkandl. *Rev Colomb Cirugía*. 2010; 25: 309-22.
4. Ayala-Ramírez M, Feng L, Johnson MM, et al. Clinical Risk Factors for Malignancy and Overall Survival in Patients with Pheochromocytomas and Sympathetic Paragangliomas: Primary Tumor Size and Primary Tumor Location as Prognostic Indicators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 717-25.
5. Subramanian A, Maker VK. Organs of Zuckerkandl: their surgical significance and a review of a century of literature. *Am J Surg*. 2006; 192: 224-34.
6. Abdullah AE, Guerin C, Imperiale A, et al. Paraganglioma of the organ of zuckerkandl associated with a somatic HIF2 α mutation: A case report. *Oncol Lett*. 2017; 13: 1083-6.
7. Else T. Pheochromocytoma, paraganglioma and genetic syndromes: A historical perspective. *Endocr Relat Cancer*. 2015; 22: T147-59.
8. Kravarusic D, Pinto-Rojas A, Al-Assiri A, et al. Laparoscopic resection of extra-adrenal pheochromocytoma: Case report and review of the literature in pediatric patients. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 1780-4.
9. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl Med Commun*. 2006; 27: 583-7.
10. Kantorovich V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Prog Brain Res*. 2010; 182: 343-73.
11. Adler J, Meyer G, Chen H. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist*. 2008; 13: 779-93.
12. Taïeb D, Timmers HJ, Hindíé E, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 1977-95.
13. Taïeb D, Rubello D, Al-Nahhas A, et al. Modern PET imaging for paragangliomas: Relation to genetic mutations. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37: 662-8.
14. Ocazionez D, Shroff GS, Vargas D, et al. Imaging of Intrathoracic Paragangliomas. *Semin Ultrasound CT MR*. 2017; 38: 584-93.