

Paraganglioma latero-aórtico Latero-aortic paraganglioma

Ángel Pierini , Leandro Pierini , Guillermo Ruiz , Brian Evans Rhys , Ailin Saint Martin , Rodrigo Meneghini 

Servicio de Cirugía
General de la Clínica de
Nefrología, Urología y
Enfermedades Cardio-
vasculares.
Santa Fe, Capital.

Los autores declaran no
tener conflictos
de interés.

Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Rodrigo Meneghini
E-mail:
roymeneghini@
hotmail.com

RESUMEN

El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas que procede de las células cromafines del sistema nervioso simpático. El 80-85% se localiza en la médula suprarrenal y el 15-20% son de localización extra adrenal y se denominan paragangliomas (PG).

Alrededor del 97 % son benignos y se curan mediante la extirpación quirúrgica, y el restante 3% son malignos, capaces de producir metástasis a distancia.

Se presenta el caso de una mujer de 43 años, que consultó por hipertensión, cefalea y palpitaciones. Presentaba elevación de catecolaminas urinarias, y por resonancia magnética se diagnosticó una masa de 50 por 41 mm latero aórtica. Le fue efectuada su resección por vía laparoscópica, sin complicaciones, con desaparición de los síntomas.

■ **Palabras clave:** paraganglioma extra adrenal, neoplasia retroperitoneal

ABSTRACT

Pheochromocytomas are catecholamine-producing tumors arising from the chromaffin cells of the sympathetic nervous system. Between 80-85% occur in the adrenal medulla and 15-20% are extra-adrenal and are called paragangliomas (PG).

About 97% are benign and are solved by surgical resection, while the remaining 3% are malignant and may produce distant metastases.

We report the case of 43-year-old female patient who consulted due to hypertension, headache and palpitations. She had elevated urine catecholamines and presented a 50 x 41 mm latero-aortic mass on magnetic resonance imaging. The patient underwent laparoscopic resection of the tumor without complications and experienced relief of symptoms.

■ **Keywords:** paraganglioma extra adrenal, retroperitoneal neoplasm

Recibido | Received ID ORCID: Ángel Pierini, 0000-0001-8321-7173; Leandro Pierini, 0000-0001-6591-9665; Guillermo Ruiz, 0000-0002-2052-5338; Brian Evans Rhys, 0000-0002-0078-8892; Ailin Saint Martin, 0000-0002-2202-9125; Rodrigo Meneghini, 0000-0003-2102-4047
Aceptado | Accepted 31-05-22

Se denominan feocromocitomas los tumores que derivan de las células cromafines de la médula suprarrenal, reservándose el término de paragangliomas (PG) para los tumores derivados de las células cromafines extra adrenales (funcionantes o no)¹.

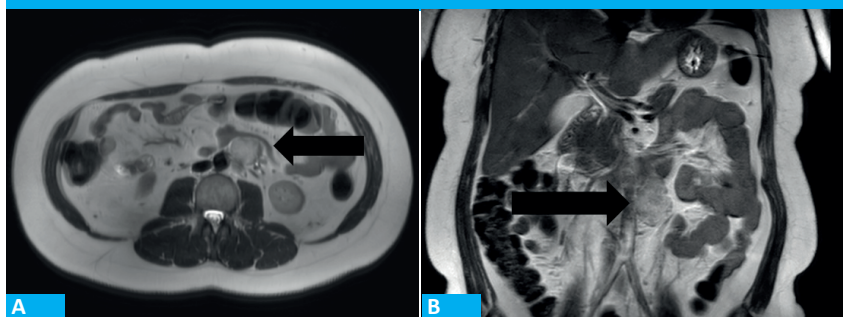
Los feocromocitomas y los paragangliomas son tumores neuroendocrinos que pueden producir, almacenar y secretar catecolaminas, sin diferencias entre ambos a nivel celular o de presentación clínica. Las manifestaciones clínicas son consecuencia de un exceso de catecolaminas circulantes, e incluyen: hipertensión arterial (HTA), taquicardia, cefalea, palpitaciones, diaforesis, dolor torácico, ansiedad y pérdida de peso¹. De ellas, la más frecuente es la HTA, que se manifiesta hasta en el 90% de los casos, bien sostenida, o paroxística, en forma de crisis hipertensivas que pueden llegar a ser graves¹.

Los paragangliomas retroperitoneales son tumores infrecuentes. Mientras que los feocromocitomas

se originan en el núcleo de las glándulas suprarrenales, los paragangliomas extraadrenales surgen de los ganglios a lo largo de la cadena simpática y parasimpática. La mayoría de ellos son funcionales, con síntomas y signos de sobreproducción de catecolaminas, similares a los feocromocitomas, excepto por la variación en la ubicación anatómica. El riesgo de malignización puede llegar al 20-30% en comparación con un 10% de riesgo de malignidad para el feocromocitoma suprarrenal².

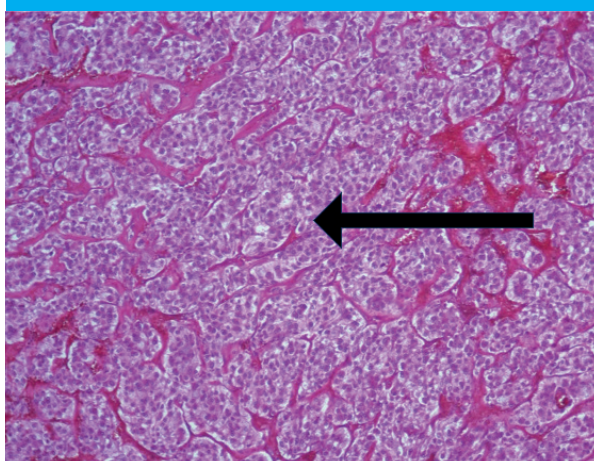
Se presenta el caso de una paciente femenina de 43 años, obesa, ex tabaquista, evaluada por el Servicio de Cardiología por hipertensión resistente al tratamiento médico, cefaleas y palpitaciones. El laboratorio con catecolaminas en orina de 24 horas arrojó estos resultados: epinefrina 58 mcg/24 h (VN: 2-24 mcg/24 h), norepinefrina 325 mcg/24 h (15-100 mcg/24 h). Catecolaminas en plasma: los valores se encontraron en el límite del valor normal (adrenalina 70 pg/mL y epinefrina 1320 pg/mL). También se solicita actividad de renina

■ FIGURA 1



A. La lesión presenta contornos lobulados bien definidos evidenciando realce heterogéneo con contraste. Presenta restricción al movimiento molecular del agua, lo que indica hiper celularidad. B. La lesión contacta con la aorta y la rodilla entre la 3° y la 4° porción del duodeno. Las glándulas suprarrenales presentan aspecto conservado.

■ FIGURA 2



La anatomía patológica informa, hallazgos histológicos compatibles con paraganglioma, con 0-1 mitosis por 10 campos de gran aumento, sin necrosis. escasas células ganglionares en la periferia, compromete cápsula fibroconectiva infiltrando el tejido adiposo adyacente. Coloración: Hematoxilina-Eosina. Aumento x10

en plasma, que arrojó un valor de 15,60 ng/mL/h (valor normal: 0,48-4,80 ng/mL/h). Se solicitaron estudios por imágenes: ecografía abdominal, sin particularidades, y se completa con resonancia magnética nuclear (RMN) que informó, a nivel lateroabdominal retroperitoneal, una formación expansiva de características sólidas de 50 mm en plano cefalocaudal por 41 mm posterior. Se destacó su señal hiperintensa en T2, por lo que se consideró un hallazgo característico de feocromocitoma (signo de la lámpara) (Fig. 1).

Una vez realizado este diagnóstico, se aplicó un tratamiento con doxasosina y labetalol.

Se realizó la resección por vía laparoscópica de una masa retroperitoneal lisa heterogénea de 4,3 × 3 × 2 cm de diámetro, de consistencia fibrosa, de localización paraaórtica lateral izquierda. El estudio anatomopatológico con hematoxilina-eosina fue compatible con paraganglioma (Fig. 2). La inmunohistoquímica confirmó el diagnóstico con sinaptofisina positiva.

La paciente evolucionó favorablemente y recibió el alta sanatorial al 4° día de la intervención.

A los 3 meses se encontraba asintomática y con cifras de la tensión arterial dentro de los parámetros

normales, sin necesitar tratamiento antihipertensivo.

A los 18 meses de la cirugía la paciente continuó asintomática, con valores de tensión arterial normales, sin requerir medicación, como también valores de catecolaminas y renina dentro de los parámetros normales. Se realizaron además RMN y tomografía computarizada (TC) de control en cada consulta, que no informaron recidiva local, ni enfermedad a distancia.

La función de los paraganglios es mantener la presión arterial durante los primeros años de la vida. Tras el nacimiento, crecen y, a partir de los 12-18 meses, disminuyen de tamaño, quedando reducidos en el adulto en su mayor parte a restos microscópicos³.

La proliferación tumoral de los feocromocitos extraadrenales origina a los paragangliomas². Estos se pueden clasificar en funcionantes, cromafines y relacionados con el sistema nervioso simpático, y paragangliomas no funcionantes: no cromafines y relacionados con el sistema nervioso parasimpático.

Presentan una incidencia del 0,012% de todos los tumores del cuerpo humano, y del 0,02-0,05 casos/100 000 habitantes/año, que es máxima entre la tercera y quinta década de la vida con una ligera preferencia por el sexo femenino. Se corresponden con 0,05 a 0,1% de las causas secundarias de HTA en la población general⁴.

Los paragangliomas sintetizan, almacenan y secretan catecolaminas: dopamina (DA), adrenalina (A) y noradrenalina (NA). Las catecolaminas son parcial o totalmente convertidas en metabolitos inactivos, metanefrina y normetanefrina, por la catecol-O-metiltransferasa presente en las células tumorales.⁴

La localización más frecuente extraadrenal intraabdominal es el tejido paragangliónico aorto-simpático y, dentro de este, el órgano de Zuckerkandl. Generalmente son únicos (80-85%) y presentan con frecuencia un comportamiento maligno, con metástasis preferentemente en los ganglios linfáticos regionales, pulmón, hígado o hueso. La presencia de metástasis obliga a plantear la posibilidad de un paraganglioma múltiple⁴.

El paraganglioma puede ser secretante o no secretante; en el primer caso produce catecolaminas. Los paragangliomas secretores (simpático) se encuen-

tran predominantemente en las áreas torácicas, abdominales y pélvicas. La hipersecreción se manifiesta con elevaciones sostenidas o paroxísticas de la presión arterial, dolor de cabeza, sudoración profusa episódica, palpitaciones, temblor, palidez facial y aprensión o ansiedad. Es frecuente la aparición de una téttrada clásica dada por HTA, cefalea, palpitaciones y sudoración. Estos síntomas son frecuentemente paroxísticos, aunque se presenta HTA sostenida, entre episodios paroxísticos, en el 50 a 60% de los pacientes. Estos episodios pueden tener frecuencia, gravedad y duración variables y, a menudo, son extremadamente difíciles de controlar. Las crisis de HTA pueden conducir a arritmias cardíacas, infarto del miocardio y hasta la muerte. Los paragangliomas no funcionantes habitualmente no presentan síntomas y suelen ser diagnosticados de forma casual.³

Las técnicas de diagnóstico por imagen, junto con la determinación de metanefrinas en orina de 24 horas y de catecolaminas plasmáticas, son fundamentales para el diagnóstico y localización del tumor. Los pacientes con paragangliomas sintomáticos casi siempre presentan aumentos de catecolaminas o metanefrinas 2 o 3 veces más altos que los límites superiores de los rangos de referencia.³

Las imágenes obtenidas por TC Y RMN son herramientas primarias y fundamentales para el diagnóstico de los paragangliomas. Estos se muestran como masas hipervascularizadas; solo excepcionalmente se han comunicado casos de masas sin vascularización.⁴

El diagnóstico definitivo se establece con el estudio inmunohistológico de la pieza, ya que la citología no permite diferenciar los paragangliomas de

otros tumores neuroendocrinos. Los criterios para el diagnóstico de malignidad están recogidos en la escala PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score). Si se cumplen 4 de los 15 criterios, el tumor se considera de comportamiento agresivo.⁵

La exploración abierta y la resección son el tratamiento quirúrgico estándar del PG; sin embargo, la resección laparoscópica del PG se considera un desafío debido a la ubicación anatómica alterada, las adherencias peritumorales densas, la envoltura de alta vascularización y la proximidad a los vasos sanguíneos principales. Debe instaurarse tratamiento con bloqueadores alfa adrenérgicos y beta adrenérgicos para evitar la inestabilidad hemodinámica durante la intervención.⁶

El bloqueo alfa adrenérgico debe iniciarse inmediatamente después de establecido el diagnóstico de cualquier tumor secretor de catecolaminas (feocromocitoma, paraganglioma o, raramente, ganglioneuroma). El agente utilizado con más frecuencia es la fentolamina. Fármacos alternativos con bloqueo alfa-1 selectivo son la prazosina, la doxazosina o la terazosina.⁵

El tratamiento betabloqueante (propranolol, atenolol o labetalol) puede utilizarse selectivamente en pacientes con taquiarritmia o de forma rutinaria. Siempre debe ir precedido del bloqueo alfa adrenérgico completo para evitar precipitar una crisis hipertensiva, fallo cardíaco y edema agudo de pulmón.⁵

La supervivencia a los 5 años tras la resección oncológica de los paragangliomas malignos es del 52%. La posibilidad de metástasis tardías obliga a realizar un seguimiento indefinido cada 6 meses³.

■ ENGLISH VERSION

Pheochromocytomas are tumors arising from catecholamine-producing chromaffin cells of the adrenal medulla while paragangliomas (PGs) are tumors derived from extra-adrenal chromaffin cells (functional or nonfunctional)¹.

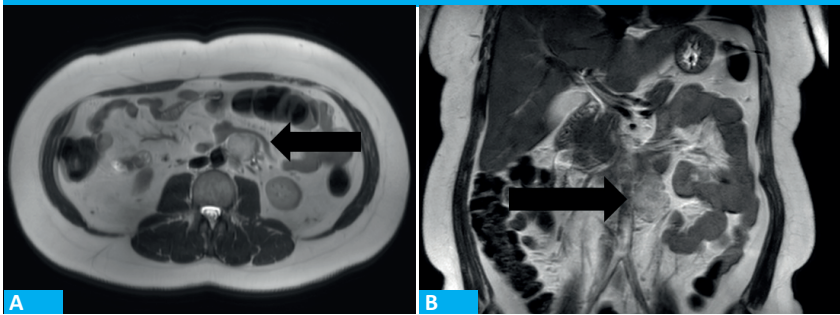
Pheochromocytomas and paragangliomas are neuroendocrine tumors that produce, store, and release catecholamines. They are indistinguishable at the cellular level and have similar clinical presentations. The clinical manifestations of pheochromocytomas are secondary to catecholamine excess and include hypertension (HTN), tachycardia, headaches, palpitations, diaphoresis, chest pain, anxiety, and weight loss¹. Hypertension is the most common manifestation, occurring in up to 90% of cases, either sustained or paroxysmal as serious hypertensive crisis¹.

Retroperitoneal paragangliomas are rare. While pheochromocytomas originate in the core of the adrenal glands, extra-adrenal paraganglioma tumors arise from ganglia along the sympathetic and parasympathetic chain. Most of them are functional, with symptoms

and signs of catecholamine overproduction similar to those of pheochromocytoma, except for the variation in the anatomic location. The risk of malignancy may be as high as 20%–30% compared with a 10% risk of malignancy for adrenal pheochromocytoma².

We report the case of a 43-year-old obese female patient, former smoker, who was evaluated by the Department of Cardiology for resistant hypertension, headaches and palpitations. The urine catecholamine test revealed the following results: epinephrine 58 mcg/24 h (NV: 2-24 mcg/24 h) and norepinephrine 325 mcg/24 h (15-100 mcg/24 h). Plasma catecholamine concentrations were within normal ranges (epinephrine 70 pg/mL and norepinephrine 1320 pg/mL). Plasma renin activity was 15.60 ng/mL/h (NV: 0.48-4.80 ng/mL/h). The abdominal ultrasound did not evidence any particular finding. On magnetic resonance imaging (MRI) there was an expansive solid retroperitoneal and latero-aortic mass measuring 50 mm in the cephalocaudal plane and 41 mm posteriorly with hyperintense signal on T2-weighted images,

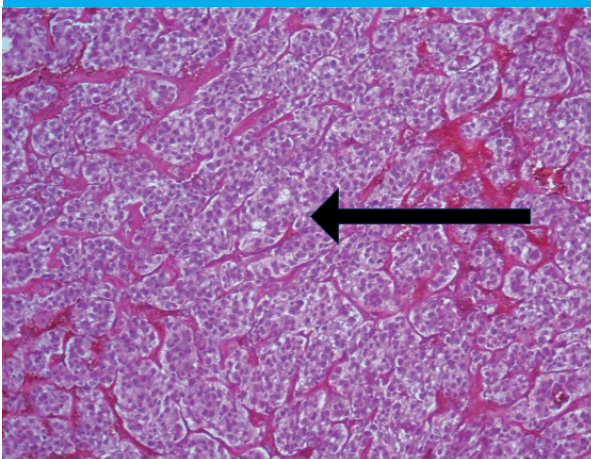
■ FIGURE 1



A. The mass presents well-defined lobulated contours, heterogeneous enhancement with contrast medium and restricted movement of water molecules indicating hypercellularity.

B. The lesion is in contact with the aorta and the flexure between the 3rd and 4th parts of the duodenum. The adrenal glands look normal.

■ FIGURE 2



The pathology examination reports histological findings consistent with paraganglioma, with mitotic count of 0-1 mitosis per 10 high-power fields and without necrosis. There are few ganglia cells in the periphery, invasion of the fibroconnective capsule and infiltration of the adjacent adipose tissue. Section stained with haematoxylin and eosin. Magnification x10.

characteristic of pheochromocytomas (light bulb sign) (Fig. 1).

Once the diagnosis was made, treatment with doxazosin and labetalol was started.

Laparoscopic surgery was decided. A heterogeneous smooth retroperitoneal mass measuring 4.3 × 3 × 2 cm in diameter, fibrous in consistency, was resected from the left lateral para-aortic region. Pathology examinations reports with haematoxylin and eosin were consistent with paraganglioma (Fig. 2). The immunohistochemical test confirmed the diagnosis with positive staining with synaptophysin.

The patient evolved with favorable outcome and was discharged on postoperative day 4.

Three months later, she was asymptomatic and her blood pressure was within normal ranges, without antihypertensive treatment.

Eighteen months after surgery, the patient remained asymptomatic, with normal blood pressure levels without requiring medication; the catecholamine and renin levels were within normal parameters. Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) scan were also performed at each

visit, which reported absence of local recurrence or distant disease.

The role of the paraganglia is to maintain blood pressure during the first years of life. After birth, paraganglia grow until the age of 12-18 months, when they regress and become microscopic remnants in adults³.

Tumor proliferation of extra-adrenal chromaffin cells gives rise to paragangliomas². They can be classified into functional, chromaffin tumors or sympathetic paragangliomas, and non-functional, non-chromaffin tumors or parasympathetic paragangliomas.

They account for 0.012% of all human tumors, with an incidence of 0.02-0.05 cases/100,000 inhabitants/year and are more common in women between the third and fifth decade of life. Paragangliomas occur in 0.05% to 0.1% of patients with sustained hypertension⁴.

These tumors produce, store, and release catecholamines: dopamine (DA), epinephrine (Epi) and norepinephrine (NEpi). Catecholamines are partially or fully metabolized within the tumor by catechol-O-methyltransferase to inactive metabolites normetanephrine and metanephrine⁴.

The most common extrarenal location in the abdomen is the sympathetic ganglia around the aorta, particularly in the organ of Zuckerkandl. They are usually single tumors (80-85%) and frequently present malignant transformation with metastasis in regional lymph nodes, lung, liver or bone. The presence of metastases suggests multiple paraganglioma⁴.

Paragangliomas can be secretory and produce catecholamines, or non-secretory. Secretory (sympathetic) paragangliomas usually occur in the thorax, abdomen and pelvis. The symptoms associated with hypersecretion include sustained or paroxysmal blood pressure elevations, headaches, episodic profuse sweating, palpitations, tremors, pallor, and anxiety. The classic tetrad of hypertension, headache, palpitations and sweating is common. These symptoms are usually paroxysmal, although sustained hypertension occurs between paroxysmal episodes in 50% to 60% of patients. The frequency, severity and duration of these episodes may vary and are often extremely difficult to manage. Hypertensive crisis may lead to cardiac

arrhythmia, myocardial infarction and even death. Non-functional paragangliomas are usually asymptomatic and are detected incidentally³.

Diagnostic imaging techniques, 24-hour urine test for metanephrines and plasma catecholamines are essential for tumor diagnosis and localization. Catecholamine or metanephrine levels in patients with symptomatic paragangliomas are usually 2 or 3 times higher than the upper reference limits³.

CT and MRI images are primary and fundamental tools for the diagnosis of paragangliomas which appear as hypervascularized mass; hypovascularization is exceptional⁴.

The definitive diagnosis is made by immunohistochemical testing of the specimen because cytology cannot differentiate between paragangliomas and other neuroendocrine tumors. The criteria for the diagnosis of malignancy are based on PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score). A score $\geq 4/15$ identifies tumors with a more aggressive biologic behavior⁵.

Open exploration and resection are the

standard surgical treatment for PG; however, laparoscopic resection for PG is challenging due to the abnormal anatomic location, dense peritumoral adhesions, hypervascularization, and proximity to major blood vessels. Treatment with α - and β -adrenergic receptor blockers is necessary to avoid hemodynamic instability during the intervention⁶.

Alpha-adrenergic blockade should be initiated immediately after the diagnosis of any catecholamine-secreting tumor (pheochromocytoma, paraganglioma or, rarely, ganglioneuroma) has been made. Phentolamine is the agent most used. Alternative selective α -1 blockers are prazosin, doxazosin and terazosin⁵.

Beta blockers (propranolol, atenolol or labetalol) can be used in patients with tachyarrhythmia or on a routine basis and should always be preceded by complete α -adrenergic blockade to avoid hypertensive crisis, heart failure and acute pulmonary edema⁵.

Five-year survival after oncologic resection of malignant paragangliomas is 52%. The possibility of late metastases requires indefinite follow-up every 6 months³.

Referencias bibliográficas /References

1. Pinto A, Barletta JA. Adrenal Tumors in Adults. *Surg Pathol Clin* 2015;8(4):725-49.
2. Ping W, Hong Zhou M, Jie Q, Tai Le J, Hao P, Dan X, et al. Laparoscopic resection of retroperitoneal paragangliomas: a comparison with conventional open surgical procedures *J Endourol* 2016; 30: 69-74.
3. Ji XK, Zheng XW, Wu XL, Yu ZP, Shan YF, Zhang QY, Zeng QQ. Diagnosis and surgical treatment of retroperitoneal paraganglioma: a single-institution experience of 34 cases *Oncol Lett* 2017; 14: 2268-80.
4. Kiernan C, Solórzano C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(1):119-38.
5. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Giménez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1915-42.
6. Xu W, Li H, Ji Z, Yan W, Zhang Y, Zhang X, Li Q. Retroperitoneal laparoscopic management of paraganglioma: a single institute experience *PLoS ONE* 2016; 11. Article e0149433, 10.1371/journal.pone.0149433.