

Paraganglioma vesical *Presentación de un caso y su resolución*

Paraganglioma of the urinary bladder *A case report and its resolution*

Dres. Mansur; J. D.;

Espada, J. D.;

Mandarino, A.;

Nakasone, A.*

Mortola, J.

INTRODUCCIÓN

Las células derivadas de la cresta neural (neuroectodermo) se pueden encontrar principalmente en la médula adrenal y distribuidas en forma periférica en el abdomen, el tórax y el cuello, así también en órganos como la vejiga y la vesícula biliar.¹

La función de este tejido está en relación con el mantenimiento del tono vascular y la presión arterial a través de la producción de catecolaminas.

Los paragangliomas o feocromocitomas extra-adrenales son tumores derivados de estas células de localización retroperitoneal en su gran mayoría, siendo estimado que 5% al 10% del total de feocromocitomas son de localización extra-adrenal, siendo más frecuentes en la niñez (20 al 25%).² En una revisión de *Fries y col.* se determina que el 71% de los paragangliomas estaban localizados en el área para-aórtica superior e inferior, 12% intratorácico y 9,8% en la vejiga. Se describen casos en el cordón espermático, la próstata y uretra.^{3,4}

La aparente benignidad de estos tumores, en contraste con su naturaleza agresiva y la imposibilidad de determinar desde el punto de vista microscópico el tipo de tumor al que uno se enfrenta, transforma a esta patología en un interesante caso para plantear su resolución, sea ésta conservadora o agresiva.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 42 años, que consulta en el mes de mayo de 2003 por episodios de tenesmo vesical y polaquiuria de cuatro meses de evolución que cedieron parcialmente con analgésicos no esteroideos acompañados de un episodio aislado de hematuria no documentado. Concomitantemente se re-interroga al paciente refiriendo que hace dos años comienza con episodios de paroxismos nocturnos intermitentes, con mareos, palpitaciones y dolor de cabeza luego de finalizar la micción. No presenta antecedentes familiares de importancia y se encontraba en tratamiento por su H.T.A. desde hace más de 5 años. Al examen físico no manifestaba ningún elemento que llamara la atención.

Se le solicita una rutina de laboratorio con un hemograma, glucemia y uremia normal, y un sedimento de orina sin alteraciones. Se le realiza una ecografía renal y véscico-prostática donde se visualizan ambos riñones normales y una gran masa paravesical derecha que invadía hacia la luz vesical a través de la pared lateral derecha. Ante este hallazgo se realiza una uretrrocistoscopia donde se visualiza un abombamiento de la pared lateral derecha de la vejiga y del hemitriángulo homolateral, con visualización de mucosa sana. Estos hallazgos llevaron a solicitar una T.C. de tórax y de abdomen y pelvis con contraste, visualizándose un engrosamiento del tracto pleuropulmonar en ba-

Servicio de Urología, Hospital J. R. Vidal, Necochea 1035.

* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital J. R. Vidal. Corrientes capital, Argentina. Tel.: 03783-421372 - CP (3400). e-mail: jespada@yahoo.com jesusmansur@infovia.com.ar

se izquierda de origen secular, una imagen cálcica en el hígado y en pelvis se observa una imagen correspondiente a tejido sólido que compromete la pared derecha de la vejiga con crecimiento vegetante hacia el interior de la luz del órgano, comprometiendo parte del techo y piso de la misma, de contornos netos, midiendo la masa 6,66 cm x 6,54 cm con pequeña área de necrosis central. Las asas intestinales estaban libres de compromiso y no se visualizaban adenopatías retroperitoneales (Foto 1). Asimismo, se realizó centellograma óseo y Rx de tórax los cuales fueron normales. Se decide realizar exploración quirúrgica de la masa ante la sospecha de un tumor de pelvis que invadía la vejiga.

Bajo anestesia general y en posición de decúbito dorsal, se realiza una incisión mediana infra-umbilical. Se accede a la masa a través del espacio pre-peritoneal de Retzius, con la visualización de una gran formación de 8 x 8 cm adherida a la pared lateral de la vejiga sin planos de clivaje, duro-pétreo que envolvía a la serosa y a la grasa peri-vesical, envolviendo estructuras vasculares y nerviosas. Se realiza una cuidadosa disección de la masa resecando la pared vesical que estaba adherida a la misma. Se comprueba la indemnidad de la mucosa vesical, se decide en ese momento la realización de una cistectomía parcial con márgenes de seguridad.

Se cateterizan ambos uréteres pudiendo realizarse una disección exitosa. Se retiran los catéteres y se cierra la vejiga en dos planos, dejándose una talla suprapúbica y una sonda Foley N° 18 simple vía.

El paciente evoluciona favorablemente en el post-operatorio inmediato, retirándose la talla al quinto día y la sonda Foley vesical al decimocuarto día. Previamente se realizó una uretrrocistografía, visualizándose un reflujo pasivo del uréter derecho, siendo dado de alta al día siguiente (Foto 2).

En la actualidad el paciente se encuentra clínicamente asintomático y se le realizó una cistoscopia de control a los tres meses, la cual nos permitió visualizar una vejiga con mucosa sana y buena capacidad.

Se encuentra en plan de control trimestral con uretrrocistoscopias el primer año y semestral luego y una T.C. semestral.

La patología de la pieza nos informó, a la macroscopía, un fragmento de 8 x 6 x 5 cm de superficie rugosa de color parduzco con áreas amarillentas, pseudo irregular, siendo al corte el parénquima heterogéneo de color amarillento rojizo con áreas de consistencia blanda y otras firmes (Foto 3). A la microscopía se informa con coloración de hematoxilina eosina (Foto 4) un patrón arquitectónico difuso con trabeculado de células tumorales con abundante citoplasma ligeramente acidófilo con aspecto oncocítico.

Ante la sospecha de un paraganglioma extra-adrenal se realizó inmunohistoquímica para cromogranina, siendo positiva en toda la muestra, lo que confirmó el diagnóstico. Se lo catalogó como un pT2b.

DISCUSIÓN

Si nos interiorizamos en la literatura médica, vemos que se han reportado menos de 200 casos sobre paragangliomas vesicales, representando el 0,05% de todos los tumores vesicales.⁵ Esta patología es más frecuente en niños que en adultos y en mujeres (relación 3/1) que en hombres.⁶ Nuestro paciente es de sexo masculino y adulto lo que nos plantea sobre si las conductas descriptas a seguir en este específico caso son las más adecuadas, visto lo infrecuente del caso.

El-dein concluye, en su serie presentada, que el diagnóstico pre-operatorio de un paraganglioma no funcio-

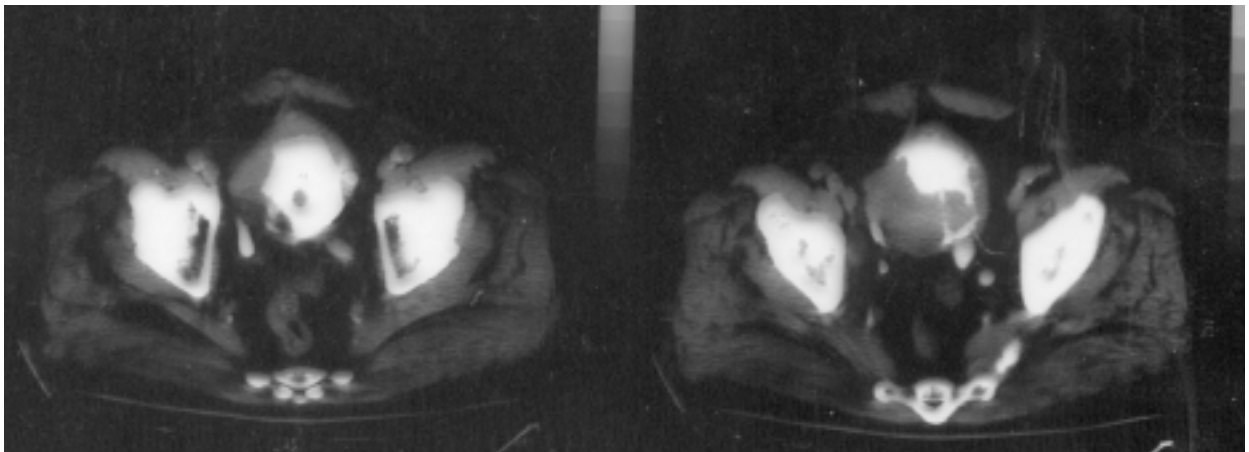


Foto 1. Imagen de T.C. de pelvis donde se visualiza una gran masa que compromete la pared derecha de la vejiga.

nante debe ser sospechado en pacientes que presentan hematuria asociada con hipertensión arterial y efecto de masa ocupante en la pelvis y el retroperitoneo, conceptos que engloban completamente las características de nuestro caso, debiéndose solicitar catecolaminas sanguíneas y en orina.⁷

Para el estudio y el diagnóstico de esta patología se han descrito distintos métodos, siendo todos ellos de



Foto 2. Imagen de uretrocistografía de control, donde se visualiza reflujo vésico-ureteral derecho, del lado donde estaba el tumor.

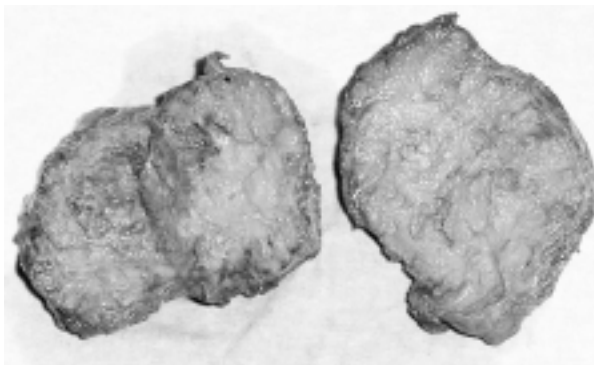


Foto 3. Pieza de anatomía patológica donde se visualizan áreas amarillentas características del feocromocitoma, junto a tejido vesical.

distinta efectividad a la hora de llegar a un diagnóstico presuntivo. *Dewan* ha evaluado en una paciente de sexo femenino de 23 años realizar en primera instancia un dosaje de catecolaminas urinarias y sanguíneas, pero ante lo inusual del caso creemos que sólo estaría indicado si el paciente relata cambios bruscos de presión arterial al realizar el acto miccional. Refiere, asimismo, que el estudio que mayor sensibilidad aporta es una T.C. con un 82%, siendo de valores similares la resonancia nuclear magnética.⁸ Al obtener la T.C. de nuestro paciente se nos informó de un tumor endovesical exofítico, que no correspondió con lo visualizado en la uretrocistoscopia.

El método de elección, según *Hwang*, para el diagnóstico y localización de esta patología, es la tomografía computada con metaiodobenzilguanidina (MIBG) como marcador,⁹ siendo la especificidad de alrededor del 95% y la sensibilidad del 77 al 90%.¹⁰ El problema, en el momento de llegar a un diagnóstico presuntivo, es si el tumor se comporta en forma benigna o si estamos ante una patología de naturaleza agresiva.

El 5% al 10% de estos tumores presentan aspectos biológicos muy agresivos, describiéndose hasta la actualidad menos de 20 casos de esta patología asociada con metástasis regionales.¹¹ Esta potencial malignidad está dada por dos características, primero la capacidad de secretar catecolaminas en gran cantidad resultando en crisis hipertensivas severas, y el potencial maligno de su celularidad que resultan en recidivas locales y metastásicas a distancia, generalmente refractarias al tratamiento.¹²

Neville describe en su trabajo que el único criterio absoluto para la sospecha de malignidad es la presencia de tumor en sitios donde el tejido paraganglionar normalmente no se encuentra,¹³ lo que nos orientaría hacia una conducta notoriamente más agresiva en cuanto al tratamiento en comparación con la de la mayoría de los autores.

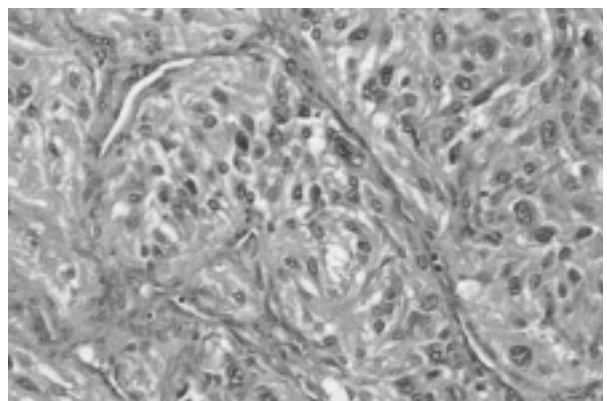


Foto 4. Paraganglioma vesical coloreado con hematoxilina-eosina.

En la gran mayoría de casos publicados la resolución está orientada hacia una conducta netamente conservadora, desde el seguimiento estricto, pasando por la resección endoscópica, hasta la cistectomía parcial, tanto por vía abierta cuanto laparoscópica.^{6,10,13,14,15,16}

Kyriakidis, basándose en lo enunciado por *Neville*, sugiere la realización de una cistectomía radical con derivación urinaria como tratamiento de elección en todos los casos.¹⁷

En cuanto al tratamiento a seguir, uno se enfrenta a un tumor vesical por lo que la conducta en primera instancia se refleja en confirmar la sospecha mediante una resección biopsia en caso que el tumor sea exofítico o una cistectomía parcial o total con derivación urinaria dependiendo del tamaño del tumor o de la conducta de cada grupo urológico en particular. Este es un punto donde uno encuentra diversos caminos.

En relación con nuestro caso se lo interpretó como un tumor para-vesical con invasión a vejiga, por lo que se decidió un abordaje pre-peritoneal visualizándose una gran masa que se continuaba con la vejiga, por lo que se procedió a la apertura de la misma y a una resección parcial, dejando amplios márgenes libres.

La predicción del comportamiento biológico de esta enfermedad, basándose en la histopatología, es notoriamente difícil. En cuanto a la morfología del tumor, éste suele encontrarse bien circunscripto, pudiendo llegar hasta los 20 cm de diámetro. El promedio de los paragangliomas de vejiga es de 2 cm (rango 0,3 a 5 cm), siendo de menor envergadura aquellos tumores funcionantes.¹⁸

Microscópicamente, se caracteriza por un patrón arquitectónico difuso, con células tumorales en forma de trabéculas o cuerdas, con inclusiones intracitoplasmáticas de glóbulos hialinos en el 47% de los casos.¹⁹

En un estudio sobre paragangliomas simpático-adrenales se propusieron cuatro factores predictivos para malignidad: localización extra-adrenal, necrosis tumoral confluyente, ausencia de glóbulos hialinos y tamaño del tumor primario. Estos factores no fueron estadísticamente significativos en el modelo de estudio empleado.²⁰

Lo que caracteriza a este tumor es su variado fenotipo. Se ha utilizado la inmunohistoquímica para tratar de identificarlo, así como medir el grado de malignidad. La inmuno-reactividad para la cromogranina es positiva en el 90% de los casos, siendo la mayoría también positiva para serotonina. Otra sustancia muy sensible es la proteína S-100 que se encuentra disponible en nuestro medio. También se describen los siguientes neuropéptidos como marcadores: la leu-encefalina, met-encefalina, somatoestatina, péptido intestinal vasoactivo, sustancia P, ACTH, y otros.²¹

Recordemos que estas sustancias confirman un paraganglioma vesical, no nos indican el grado de malignidad, ni nos dan un pronóstico de la enfermedad.

En un interesante trabajo publicado por *Cheng*, 16 anatomías patológicas con diagnóstico de paragangliomas vesicales fueron revisadas. A ocho de los casos se los examinó con inmunohistoquímica: citokeratina, vimentina, proteína S-100, marcadores neuroendócrinos (cromogranina, enolasa neuroespecífica), proteína P-53 y MIB-1. Se determinó también la ploidía celular por imagen digital. Todos los tumores fueron aneuploides. Las células tumorales exhibieron inmuno-reactividad positiva para la proteína S-100 y los marcadores neuroendócrinos en alto grado, y fueron negativas para P-53 y citokeratina.⁶

Nosotros sólo pudimos realizar cromogranina como marcador, pero somos de la opinión de que, cuanto más marcadores se dispongan, mayor sensibilidad vamos a obtener.

En relación con la malignidad, se ha sugerido una concordancia entre paragangliomas agresivos y una disminución en los valores de la proteína S-100 y del neuropéptido Y, así como una disminución de la expresión de la fracción DR del HLA en estas células dendríticas, pero evidentemente mayor investigación es necesaria en este campo.^{21,22,23}

En el caso que se confirme la presencia de metástasis, existen muy pocos datos en cuanto al tratamiento más adecuado a seguir. Los feocromocitomas malignos frecuentemente desarrollan metástasis por vía hematológica y linfática. Algunos de los sitios más frecuentes son: ganglios linfáticos locales, hígado, pulmón y hueso. El concepto antiguo es que no responden a la radioterapia, según algunos trabajos publicados en los años setenta, pero actualmente ante nuevos avances en este campo, se la recomienda en un paciente con estas características.²⁴

Resumiendo, un paciente con sospecha clínica de un tumor vesical que se acompaña de cambios de presión arterial al orinar y que imagenológicamente impresiona una masa que engloba la pared de la vejiga, siempre debe ser sometido a un estudio endoscópico. En caso de que la masa sea exofítica se debe realizar una resección biopsia estadificante, y si la mucosa es normal debe planearse una resección lo más conservadora posible. No creemos que la cistectomía radical sea la elección más adecuada, dado el bajo porcentaje de malignidad y la comorbilidad que conlleva. La anatomía patológica no nos proveyó factores pronósticos e insistimos en que un control endoscópico trimestral el primer año y semestral luego asociado con una T.C. cada seis meses, es el mejor elemento a la hora de evaluar la evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coupland, R.: The natural history of the chromaffin cell. London: Longmans, Green 1965. Pág. 606, Chapter 15. Diagnostic Surgical Pathology, Vol. 1. Second edition. Sternberg, Antonioli, Mills Carter, Oberman. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York Publishers, 1996.
2. Lack, E.: Adrenal medullary hyperplasia and pheochromocytoma. En: Pathology of the adrenal glands. New York, Churchill-Livingstone, págs. 173-235, 1990.
3. Fries, J. y Chamberlain, J.: Extra adrenal pheochromocytoma literature review and report of a cervical pheochromocytoma. *Surgery*, 1968; 63: 268-279. Pág. 606, Chapter 15. Diagnostic Surgical Pathology, Vol. 1. Second edition. Sternberg, Antonioli, Mills Carter, Oberman. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York Publishers, 1996.
4. Nielsen, V.; Skorgaard, N. y Krist, N.: Pheochromocytoma of the prostate. *British Journal of Urology*, 59: 478-479, 1987.
5. Karpman, E.; Zvara, P. y Plante, M.: Pheochromocytoma of the urinary bladder: update on new diagnostic modalities plus case report. *Ann. Urol.*, 34 (1) 13-19, (Paris), 2000.
6. El-Dein, A.; El-Sobky, E. y Shaaban, A.: Abdominal and pelvic extra adrenal paraganglioma: a review of literature and a report of 7 cases. *In Vivo*, 16 (4): 249-254, Julio-Agosto 2002.
7. Cheng, L.; Leivovich, B.; Bostwick, D.: Paraganglioma of the urinary bladder: can biological potential be predicted? *Cancer*, 15, 88 (4): 844-852, 2000.
8. Dewan, M.; Rasheed, M. y Morad, N.: Lessons to be learned: a case study approach. Paraganglioma of the urinary bladder. *J. R. Soc. Health*, 121 (3): 193-198, 2001.
9. Hwang, J.; Uchid, E. y Palak, K.: Diagnostic localization of malignant bladder pheochromocytoma using fluorodopamine positron emission tomography. *J. Urology*, Vol. 169, 274-275, Enero 2003.
10. Palak, K.; Linethan, W. y Goldstein, D.: Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med.*, 134: 315, 2001.
11. Pierola, G.; López, E. y Rueda, M.: Malignant pheochromocytoma of the bladder. Current controversies. *Eur. Urol.*, 31 (1): 122-125, 1997.
12. Whalen, R.; Althausen, A. y Daniels, G.: Extra adrenal pheochromocytoma. *J. Urology*, 147: 1, 1992.
13. Neville, A.: The adrenal medulla. En: Synington T., ed. Functional pathology of the human adrenal gland. Baltimore, Williams and Wilkins, 217-324. Pág. 615, chapter 15, 1969. Diagnostic Surgical Pathology, Vol. 1. Second edition. Sternberg, Antonioli, Mills Carter, Oberman. Lippincott-Raven. Philadelphia, New York Publishers, 1996.
14. Nesi, G.; Vezzosi, V. y Salli, C.: Paraganglioma of the urinary bladder. *Urol. Int.*, 156 (4): 250-253, 1996.
15. Kozłowski, P.; Mihn, F. y Winfield, H.: Laparoscopic management of bladder pheochromocytoma. *Urology*, 57 (2) 365, 2001.
16. Kang, W.; Shen, J. y Chai, C.: Paraganglioma of the urinary bladder: a case report. *Kaoshiung J. Med. Sci.*, 19 (3): 136-140, 2003.
17. Kyriakidis, A.; Dimitriou, D. y Stiakadis, I.: A clinical diagnosis of urinary bladder (extra adrenal) pheochromocytoma. *Acta Urol. Belg.*, 63 (3): 65-66, Sep. 1995.
18. Leestma, J. y Price, E.: Paraganglioma of the urinary bladder. *Cancer*, 28: 1063-1072, 1971. Pág. 607, Chapter 15. Diagnostic Surgical Pathology, Vol. 1. Second edition. Sternberg, Antonioli, Mills Carter, Oberman. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York Publishers, 1996.
19. De Lellis, R.; Suchow, E. y Wolfe, H.: Ultrastructure of nuclear inclusions in Pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum. Pathology*, 11: 205-207, 1980. Pág. 614, Chapter 15. Diagnostic Surgical Pathology, Vol. 1. Second edition. Sternberg, Antonioli, Mills Carter, Oberman. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York Publishers, 1996.
20. Linnoila, R.; Keiser, H. y Lack, E.: Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paraganglioma. Clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Hum. Pathol.*, 21: 1168-1180, 1990.
21. Capella, C.; Riva, C. y Frigerio, B.: Histopathology, cytology, and cytochemistry of pheochromocytomas and paragangliomas including chemodectomas. *Pathol. Pract.*, 183: 176-187, 1988. Pág. 614, Chapter 15. Diagnostic Surgical Pathology, Vol. 1. Second edition. Sternberg, Antonioli, Mills Carter, Oberman. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York Publishers, 1996.
22. Unger, P.; Hoffman, K. y Kaneko, M.: S-100 protein positive sustentacular cells in malignant and locally aggressive adrenal pheochromocytoma. *Arch. Pathol. Med.*, 115: 484-487, 1991.
23. Helman, L.; Cohen, P. e Israel, M.: Neuropeptide Y expression distinguishes malignant from benign pheochromocytoma. *J. Clin. Oncology*, 7: 1720-1725, 1989. Pág. 615, Chapter 15. Diagnostic Surgical Pathology, Vol. 1. Second edition. Sternberg, Antonioli, Mills Carter, Oberman. Lippincott-Raven Publishers, 1996.
24. Naguib, M.; Cáceres, M. y Eng, T.: Radiation treatment of recurrent pheochromocytoma of the bladder: case report and review of the literature. *Am. J. Clin. Oncol.*, 25 (1): 42-44, 2002.