

## Actualización del manejo diagnóstico y terapéutico del paraganglioma

### Update on diagnostic and therapeutic management of paraganglioma

**Dr. Manuel Ernesto Hevia Costa**

Hospital clinicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El paraganglioma es un tumor neuroendocrino poco frecuente que puede desarrollarse en diversos sitios del organismo. Alrededor del 97 % son benignos y se curan mediante la extirpación quirúrgica, y el restante 3 % son malignos, y provocar metástasis a distancia. Alrededor del 75 % son esporádicos y el restante 25 % son hereditarios (y tienen una mayor probabilidad de ser múltiples y de desarrollo a una edad temprana). Pueden tener predisposición genética asociada a síndromes tumorales familiares, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2, el síndrome de Von Hippel-Lindau y la neurofibromatosis tipo 1, o mutaciones específicas relacionadas solamente con el desarrollo de paragangliomas. Comparado con la forma de aparición esporádica, la presentación familiar tiene tendencia a aparecer en edades más jóvenes, y a tener múltiple localización. Por la poca disponibilidad de recursos y lo costoso de las investigaciones utilizadas, son de difícil diagnóstico en nuestro medio, por lo cual no se excluye que exista un subregistro en el número de casos que se puedan presentar, razón por la que es importante siempre —ante la sospecha clínica— pensar en su probable confirmación diagnóstica y situación. Los estudios de imágenes y la medición de la producción no fisiológica de catecolaminas, pueden ayudar en el diagnóstico de esta entidad. Las principales modalidades de tratamiento son: la cirugía, la embolización y la radioterapia. Con el objetivo de actualizar y sugerir una guía de tratamiento se realizó la presente revisión.

**Palabras clave:** paraganglioma, tumor neuroendocrino, catecolaminas, cirugía.

## ABSTRACT

Paraganglioma is a rare neuroendocrine tumor that may occur in several parts of the body. Roughly 97 % of these tumors are benign and can be excised through surgery whereas 3 % of them are malignant and cause distant metastasis. Almost 75 % are sporadic and the remaining 25 % are hereditary (more likely to be multiple and developed at early ages). They may be genetically predisposed and associated to family tumor syndromes such as type 2 multiple endocrine neoplasia, Von Hippel-Lindau syndrome and type 1 neurofibromatosis or specific mutations related to development of paragangliomas. When compared to the sporadic occurrence, the family presentation tends to appear at younger ages, with multiple locations. Owing to the low resource availability and the high cost of research, these tumors are difficult to be diagnosed in our conditions, so there may be failures in registering the real number of cases; this is the reason why it is always important to think on possible diagnostic confirmation when clinical suspicion of paraganglioma arises. Imaging studies and measurement of the non-physiological production of catecholamines may help in the diagnosis of this disease. The main therapeutical modalities are surgery, embolization and radiotherapy. The present review was intended to update this topic and to submit a treatment guideline.

**Keywords:** paraganglioma, neuroendocrine tumor, catecholamines, surgery.

---

## INTRODUCCIÓN

Paraganglioma es una designación genérica que, de manera global, se emplea para nombrar a la familia de neoplasias neuroendocrinas, poco comunes, que pueden originarse en la médula adrenal, o en los paraganglios del sistema neuroendocrino difuso. En particular, el término de paraganglioma, suele reservarse a los tumores que surgen del tejido extraadrenal, mientras que los que surgen de la médula adrenal se denominan feocromocitomas.<sup>1</sup> Son usualmente benignos, y tienen una baja mortalidad; sin embargo, tienen una elevada morbilidad asociada al efecto de masa que producen. Pueden tener presentación esporádica o familiar, asociada a diversos síndromes genéticos. Comparado con la forma de aparición esporádica, la presentación familiar tiene tendencia a aparecer en edades más jóvenes y a tener múltiple localización.<sup>1</sup> El principal objetivo con esta revisión lo constituye la actualización y organización del tratamiento ante la sospecha de esta enfermedad endocrina.

Los tumores productores de catecolaminas fueron descritos por primera vez por *Franke* hace poco más de un siglo (1886), en las suprarrenales de un niño que murió de *shock*, aunque entonces se clasificó como un angiosarcoma, y no se tuvo seguridad de su diagnóstico diferenciado, hasta que en 1896 *Menasse* aplicó la cromorreacción de Henle para el diagnóstico histológico del tumor. *Neusser* asoció por primera vez este tipo de tumores con la hipertensión arterial (HTA), y en 1892 *Labbé* y otros lo relacionaron con la HTA paroxística. Posteriormente, *Alezais* y *Peyron* acuñan el nombre de paragangliomas para los tumores cuya localización era extraadrenal. En 1945, *Rotch* y *Kuale* establecen las pruebas necesarias para el diagnóstico, y el primer tratamiento quirúrgico de un tumor productor de catecolaminas se llevó a cabo por *Roux*, en 1926.<sup>1</sup>

El 90 % de estos tumores tienen su origen en las glándulas adrenales, al ser depositarias de la más grande colección de células cromafines del organismo, y el resto, el 10 %, son extraadrenales y se originan en los paraganglios, con predominio de los paragangliomas solitarios. Presentan una incidencia del 0,012 % de todos los tumores del cuerpo humano, y del 0,02-0,05 casos/100 000 habitantes/año.<sup>2</sup>

De cada 30 000 tumores de cabeza y cuello 1 es un paraganglioma, y tienen un patrón de herencia autosómico dominante. Ningún factor de riesgo ambiental, alimentario o de estilo de vida, se ha vinculado a la presentación de un paraganglioma. En cuanto a su relación con el sexo, se calculan 2 casos en varones por cada uno que aparece en mujeres, aunque en algunas latitudes está invertida esta relación; otras estadísticas muestran una mayor incidencia en mujeres para las localizaciones de cabeza y cuello.<sup>3</sup>

La edad de predilección es en la cuarta década de la vida. En los niños es más común que sean multicéntricos y familiares.<sup>4</sup> Etiológicamente hay 2 factores demostrados como potencialmente tumorigenos en estos casos:

- La estimulación hipóxica crónica.
- La herencia familiar.<sup>1</sup>

## DESARROLLO

Los feocromocitomas y los paragangliomas extra suprarrenales surgen del tejido de la cresta neural. El tejido de la cresta neural se convierte en paraganglios simpático y paraganglios parasimpáticos.

Los paraganglios simpáticos incluyen las localizaciones siguientes:

- La médula suprarrenal.
- El órgano de Zuckerkandl cerca de la bifurcación aórtica.
- Otros paraganglios a lo largo de la distribución del sistema nervioso simpático.

Los paraganglios parasimpáticos incluyen las localizaciones siguientes:

- El cuerpo carotídeo.
- Otros paraganglios a lo largo de las ramas cervicales y torácicas de los nervios vago y glossofaríngeo.

En la 5ta. semana de desarrollo embrionario, a partir de las células de la cresta neural de la región torácica, se originan las simpatogonias, y se van diferenciando en 3 tipos celulares: neuroblastos, simpatoblastos y feocromoblastos. Estos últimos aparecen en la 7ma. semana, y dan lugar a los feocromocitos adrenales y extraadrenales para los ganglios paraaórticos y paraganglios de los grandes vasos. Su proliferación tumoral da origen a los feocromocitomas y paragangliomas.<sup>5</sup>

El tamaño de los paragangliomas puede variar de 2 a 12 cm, con promedio de 5,4 cm. Macroscópicamente son tumores sólidos y encapsulados, la superficie de corte es café rojiza, extremadamente vascularizada, homogénea y con fibrosis focal. Histológicamente presentan el patrón organoide de Zellballen; pueden presentar variedades como la trabecular, fusiforme o angiomatoide.<sup>5</sup>

### **Predisposición genética**

De todos los feocromocitomas y paragangliomas extra suprarrenales, 25 % se presentan en el entorno de un síndrome hereditario. En el caso particular del paraganglioma, puede formar parte de los síndromes de paraganglioma hereditario, y se presentan 5 diversas variedades del síndrome de feocromocitoma-paraganglioma familiar, en dependencia de la mutación del gen que codifica subunidades de las enzimas succinato deshidrogenada (SDH) que se produce.<sup>6-10</sup> Los paragangliomas extra suprarrenales también se presentan en los 2 síndromes siguientes, que son muy poco frecuentes:

- Tríada de Carney de paraganglioma extra suprarrenal, tumor de estroma gastrointestinal (TEGI) y condroma pulmonar.<sup>11</sup>
- Díada de Carney-Stratakis de paraganglioma y TEGI.<sup>12,13</sup>

Se recomienda realizar pruebas genéticas en las situaciones siguientes:

- Pacientes con antecedentes personales o familiares de características clínicas que indican un síndrome de feocromocitoma-paraganglioma hereditario.
- Pacientes con tumores bilaterales o multifocales.
- Pacientes con paragangliomas simpáticos o paragangliomas extra suprarrenales malignos.
- Pacientes diagnosticados antes de los 40 años de edad.

Las sustancias más frecuentemente producidas por estos tumores son las catecolaminas.

- La adrenalina (agonista fuerte Beta 1 y débil Beta 2) se produce más frecuentemente en los tumores adrenales pequeños, y es la causante de taquicardia, la intolerancia hidrocabonada y la HTA sistólica.
- La noradrenalina (agonista Beta 1 y Beta 2) se secreta más frecuentemente en los tumores extraadrenales, paragangliomas y tumores adrenales de gran tamaño, causa con más frecuencia hipotensión ortostática, bradicardia y HTA sistólica y diastólica.

### **Clasificación topográfica, estadificación y criterios de malignidad**

*Clasificación de los paragangliomas, según localización topográfica*

#### 1. Paragangliomas branquiómicos:

- hueso temporal (yugular y timpánico)
- cuerpo carotídeo
- otras localizaciones de cabeza y cuello (órbita, laringe y nasal)
- subclavios, aórticos, pulmonares

#### 2. Paraganglios extravagales (mediastino superior)

#### 3. Aortosimpáticos (retroperitoneales)

#### 4. Viscerales (pélvicos, vagales y mesentéricos)

No hay un sistema de estadificación estándar del feocromocitoma y el paraganglioma. Los pacientes se han dividido tradicionalmente en las 3 categorías siguientes:

- Enfermedad localizada (aparentemente benigna).
- Enfermedad regional.
- Enfermedad metastásica. Los sitios más comunes de metástasis de un feocromocitoma o un paraganglioma extrasuprarrenal son los ganglios linfáticos, los huesos y los pulmones.

Entre las características patológicas relacionadas con una neoplasia maligna se incluyen el tumor de tamaño grande, el aumento del número de mitosis, el ADN aneuploide y la necrosis tumoral extensa.<sup>14-20</sup>

### Manifestaciones clínicas

El diagnóstico se basa en el examen clínico y el historial familiar. El paraganglioma puede ser secretante o no secretante, y en el primer caso producen catecolaminas. Los paragangliomas secretores (simpático) se encuentran 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 tétrada clásica dada por HTA, cefalea, palpitaciones y sudoración. Estos síntomas son frecuentemente paroxísticos, aunque se presenta HTA sostenida entre episodios paroxísticos en 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 muerte.

En sentido general se plantea que la HTA tiene un comportamiento variable, de predominio sistólico, diastólico o con componente mixto sistólico diastólico, si prevalece la secreción de epinefrina o norepinefrina, y, en ocasiones, los pacientes pueden presentarse con hipotensión ortostática. Ocasionalmente se presenta sin HTA. En otros momentos pueden presentarse con predominio de paroxismos de HTA sin hipertensión arterial crónica, con predominio de la HTA crónica sin paroxismos de HTA, o con la coexistencia de ambas manifestaciones. El paraganglioma de vejiga urinaria puede ser revelado por una hematuria sin dolor y aumento de la presión arterial después de la micción.<sup>21</sup>

Los síntomas de exceso de catecolaminas pueden ser espontáneos o inducidos por una variedad de situaciones: actividad física extenuante, trauma, trabajo de parto y parto, inducción de la anestesia, cirugía u otros procedimientos invasores, como la instrumentación directa del tumor (aspiración con aguja fina), alimentos ricos en tiramina (vino rojo, chocolate y queso), micción (tumor en la pared de la vejiga)

y la administración de fármacos como el glucagón, la histamina, la metoclopramida, el droperidol, la tiramina, la hormona adenocorticotropina (ACTH), los antidepresivos tricíclicos, las fenotiacinas, la imipramina, la naloxona, la morfina, la meperidina, la nicotina, la hidralacina y la hormona estimulante de la tirotropina (TRH).

Los no secretores (parasimpáticos) están mayoritariamente situados en cabeza y cuello, bajo la forma de una gran masa, y pueden ser asintomáticos o estar asociados con pérdida auditiva unilateral, acúfenos pulsátiles, tos, ronquera, sensación de cuerpo extraño en la faringe, dificultad para tragar, dolor y/o

problemas en el movimiento de la lengua, y la aparición de tímpano de color rojo violáceo en los yúgulo timpánicos. Su comportamiento difiere según las características citológicas y la localización del tumor. La malignidad no es frecuente, y se define más bien por la presencia de metástasis que por las características citohistológicas. Las metástasis son generalmente a los pulmones, los ganglios, los huesos y el bazo.<sup>22</sup>

En sentido general, pueden aparecer otros síntomas, como son, las náuseas, los vómitos, el dolor toraco-abdominal, las alteraciones de la visión, las crisis convulsivas, las parestesias, la fatiga intensa, las diarreas y la constipación, así como otros signos, como son: la piloerección, el *flushing*, la palidez extrema, la pérdida de peso, la frialdad y la humedad de las manos, la masa palpable, la retinopatía, los fenómenos de Raynaud y la gangrena.<sup>23</sup>

El paraganglioma diagnosticado durante un embarazo es extremadamente poco frecuente (0,007 % de todos los embarazos). Sin embargo, es importante mencionar esta situación, porque las mujeres con afecciones hereditarias que aumentan el riesgo de padecer de un paraganglioma, suelen estar, a menudo, en edad reproductiva, y el desenlace de un tumor con estas características —no diagnosticado durante el embarazo— puede ser catastrófico.<sup>24</sup>

El diagnóstico prenatal resulta en una reducción de mortalidad, tanto para la madre como para el neonato. Se debe sospechar en cualquier embarazada que presenta HTA en el primer trimestre, hipertensión paroxística o hipertensión, que es excepcionalmente difícil tratar.<sup>25-28</sup>

### Medios diagnósticos

Determinaciones hormonales basales:

*Muestra de orina de 24 horas para dosificación de catecolaminas y sus metabolitos* : una muestra de orina de 24 horas en busca de catecolaminas (por ejemplo epinefrina, norepinefrina y dopamina) y metanefrinas fraccionadas (por ejemplo, metanefrina y normetanefrina), tiene una sensibilidad relativamente baja (77–90 %), pero una especificidad alta (98 %).<sup>29,30</sup>

*Metanefrinas fraccionadas libres de plasma*: la medición de metanefrinas fraccionadas libres de plasma parece ser una prueba ideal de detección de casos. La medición de metanefrinas fraccionadas libres de plasma (por ejemplo, metanefrina y normetanefrina) tiene una sensibilidad alta (97-99 %), pero una especificidad relativamente baja (85 %).

Se utiliza la medición de metanefrinas fraccionadas libres de plasma para la detección inicial de casos, a la que sigue la medición de las metanefrinas y catecolaminas en orina de 24 horas para obtener la confirmación. Los resultados de la prueba pueden ser difíciles de interpretar debido a la posibilidad de resultados positivos falsos,<sup>30</sup> que pueden ser causados por cualquiera de los problemas siguientes: medicinas comunes (antidepresivos tricíclicos), tensión física o emocional, y alimentos comunes (cafeína y bananas) que interfieren con ensayos y medicamentos específicos.<sup>31</sup>

Los pacientes de paragangliomas sintomáticos casi siempre presentan aumentos de catecolaminas o metanefrinas 2 o 3 veces más altos que los límites superiores de los rangos de referencias:

- Catecolaminas en orina de 24 horas: valor normal de adrenalina hasta 20 µg/d, y noradrenalina hasta 80 µg/d.
- Metanefrinas en orina de 24 horas: metanefrinas hasta 400 µg/d y normetanefrina hasta 900 µg/d.
- Catecolaminas plasmáticas en crisis: valor dudoso entre 0,5 y 2 ng/mL, y positivo de sospecha de paraganglioma mayor de 2 ng/mL.<sup>32</sup>

Las pruebas de provocación (por ejemplo, mediante el uso del glucagón) pueden ser peligrosas, y no añaden ningún valor a otros métodos actuales de análisis y no se recomiendan.<sup>33</sup>

*Citología aspirativa con aguja fina (CAAF)* : los paragangliomas son de difícil diagnóstico mediante esta técnica, por lo que en la actualidad este medio diagnóstico es poco usado.<sup>33</sup>

*Ultrasonografía*: la ecografía da una información muy limitada como diagnóstico, pero sí puede tener su utilidad para hacer seguimiento de estos tumores. Las imágenes de flujo Doppler son útiles para mostrar la naturaleza hipervascular de la lesión, y permiten diferenciarla de otras masas no vasculares.

*Tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM)*: las imágenes obtenidas por estos medios diagnósticos 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 avasculares. Conforme estos tumores crecen, puede haber áreas de necrosis y hemorragia, manifestadas como zonas de baja y alta atenuación.

En el caso particular de la RM, la imagen es similar en todos los casos de paragangliomas: masa hipointensa, bien definida, con áreas de vacío de señal (imágenes *salt and pepper*). Además de permitir la identificación y localización de la lesión, es una ayuda importante para diferenciarla de cambios inflamatorios, líquidos y estructuras vasculares vecinas.

La TAC y la RM tienen similar sensibilidad (90-100 %) y especificidad (70-80 %). Las imágenes por TAC proporcionan un detalle anatómico superior a la RM.<sup>34</sup>

*Arteriografía*: ha sido desplazada como método de diagnóstico por la angio TAC y angio RM. Mantiene un importante interés en diagnóstico prequirúrgico en paragangliomas localizados en cabeza y cuello, para la realización de técnicas de embolización, coadyuvante fundamental en el tratamiento de las lesiones vasculares.

*Imágenes con isótopos radioactivos*: para los pacientes con riesgo de enfermedad multifocal, maligna o recidivante, también puede ser útil la centellografía con <sup>123</sup>I metayodobenzilguanidina (MIBG), acompañada por imagenología por TAC, que proporcionan información anatómica y funcional con buena sensibilidad (80-90 %) y especificidad (95-100 %). Se puede usar <sup>131</sup>I-MIBG de la misma forma, pero la calidad de la imagen no es tan alta como con <sup>123</sup>I-MIBG. Otras opciones de pruebas de imágenes funcionales incluyen la centellografía de <sup>111</sup>In-octreotida y la tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>F-fluorodeoxiglucosa, y ambas se pueden acompañar con imagenología por TAC para un mejor detalle anatómico.<sup>35</sup>

El embarazo normal no afecta las concentraciones de catecolaminas; por lo tanto, las pruebas bioquímicas habituales son válidas. La imagenología de RM es el método preferido de localización, porque no expone al feto a la radiación ionizante.<sup>25-28</sup>

## Tratamiento

El tratamiento definitivo del paraganglioma localizado y regional, incluso la enfermedad localizada recidivante, consiste en el bloqueo adrenérgico  $\alpha$  seguido de cirugía. Para los pacientes con enfermedad irresecable o metastásica, el tratamiento puede incluir una combinación de los procedimientos siguientes:

- Bloqueo de catecolamina.
- Quimioterapia.
- Ablación por radiofrecuencia.
- Crioablación.
- Radioterapia.

El tratamiento de pacientes de paraganglioma localizado, regional, metastásico o recidivante, se resume en el cuadro siguiente:

**Cuadro.** Opciones de tratamiento para pacientes de feocromocitoma

Paraganglioma	Opciones estándar de tratamiento
Paraganglioma localizado	Cirugía
Paraganglioma regional	Cirugía
Paraganglioma metastásico	Cirugía
	Terapia paliativa
Paraganglioma recidivante	Cirugía
	Terapia paliativa

Preparación médica preoperatoria:

Se debe iniciar el bloqueo adrenérgico  $\alpha$  en el momento del diagnóstico, y potenciarlo al máximo antes de la cirugía, para prevenir complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales que se pueden presentar como resultado de un exceso de secreción de catecolamina durante la cirugía.

La fenoxibenzamina (un antagonista  $\alpha$  no selectivo), es el fármaco habitualmente preferido. La prazosina, la terazosina y la doxazosina (antagonistas selectivos de  $\alpha$ -1) son opciones alternativas. Estos últimos tienen una acción más corta que la fenoxibenzamina y, por lo tanto, la duración de la hipotensión posoperatoria es teóricamente menor que con el agonista  $\alpha$  no selectivo; no obstante, hay menos experiencia general con los antagonistas  $\alpha$ -1 selectivos, que con la fenoxibenzamina.

Habitualmente, es suficiente un período de tratamiento preoperatorio de 1 a 3 semanas. Si se presenta taquicardia, o si el control de la presión arterial no es

óptima con el bloqueo adrenérgico  $\alpha$ , se puede añadir un bloqueador adrenérgico  $\beta$  (por ejemplo, metoprolol o propranolol), pero solo después del bloqueo adrenérgico  $\alpha$ . También se ha utilizado el labetalol, bloqueador  $\alpha$  y  $\beta$ , aunque con menos



experiencia en su uso y resultados. Los antiadrenérgicos  $\beta$  nunca se deben iniciar antes del bloqueo de los antiadrenérgicos  $\alpha$ ; hacerlo, bloquea la vasodilatación mediada por el receptor adrenérgico  $\beta$ , y daría como resultado una vasoconstricción mediada por el receptor adrenérgico  $\alpha$  sin oposición, que puede conducir a una crisis potencialmente mortal.<sup>36,37</sup>

La HTA intraoperatoria se puede controlar con una infusión intravenosa de fentolamina, nitroprusiato sódico, o un antagonista del canalizador de calcio de acción rápida (por ejemplo, nicardipina). La extirpación del tumor puede estar acompañada de una caída súbita de presión arterial, que puede exigir la sustitución rápida de volumen y vasoconstrictores intravenosos (norepinefrina o fenilefrina). La hipotensión posoperatoria se controla principalmente mediante una expansión del volumen, y la HTA posoperatoria habitualmente responde a los diuréticos.

Las opciones estándar de tratamiento para el paraganglioma metastásico incluyen los procedimientos siguientes:

1. Cirugía.
2. Terapia paliativa.
3. Con frecuencia, los pacientes muestran muchos síntomas debido al exceso de secreción de catecolaminas. La fenoxibenzamina es eficaz y, en caso necesario, se puede añadir metirosina, que es un fármaco que bloquea la síntesis de catecolamina.

#### Terapias paliativas

*Quimioterapia:* el mejor régimen de quimioterapia establecido es la combinación de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina (protocolo de Averbuch).<sup>38</sup>

*Terapia dirigida:* están surgiendo terapias dirigidas específicas y novedosas como posibles estrategias de tratamiento para el paraganglioma metastásico. Los resultados de un número muy pequeño de casos tratados con el inhibidor de la tirosina cinasa sunitinib fueron más prometedores.<sup>39-41</sup>

*Radioterapia:* se ha utilizado radioterapia con <sup>131</sup>I-MIBG para el tratamiento de la metástasis ávida de MIBG. Se puede considerar el tratamiento fundamentado en protocolos con otras sustancias experimentales radiomarcadas, como la somatostatina radiomarcada, para las metástasis que no absorben MIBG.<sup>42-44</sup>

#### Otras terapias:

- Radioterapia de haz externo (como paliativo de metástasis óseas).
- Embolización.
- Ablación por radiofrecuencia.
- Crioblación para paliar metástasis hepáticas o metástasis óseas aisladas.

Tratamiento en el embarazo:

El uso de la fenoxibenzamina es seguro durante el embarazo, pero los bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  solo se deben administrar en caso necesario, porque su uso se relacionó con un retraso de crecimiento intrauterino. La resección del tumor, a menudo, se puede llevar a cabo de forma segura durante el segundo trimestre, o se puede combinar la resección con la cesárea cuando el feto está listo para el parto. El tratamiento exitoso durante el embarazo depende de una vigilancia cuidadosa y de la disponibilidad de un equipo de especialistas con experiencia.<sup>45-47</sup>

### **Pronóstico y supervivencia**

No hay datos claros relacionados con la supervivencia de los pacientes con enfermedad localizada (aparentemente benigna) o enfermedad regional. Aunque los pacientes con enfermedad localizada deberían experimentar una supervivencia general que se acerca a la de los individuos de la misma edad sin enfermedad, entre 6,5 y 16,5 % de estos pacientes presentarán recidiva, habitualmente entre 5 a 15 años después de la cirugía inicial. Aproximadamente 50 % de los pacientes con enfermedad recidivante presentan metástasis a distancia. La supervivencia a 5 años en el entorno de enfermedad metastásica es de 40 a 45 %.<sup>48</sup>

### **Evaluación del seguimiento**

El seguimiento a largo plazo es esencial para todos los pacientes de feocromocitoma o paraganglioma extra suprarrenal, incluso cuando la enfermedad inicial no demuestra indicios de una neoplasia maligna.

## **CONCLUSIONES**

- El paraganglioma es un tumor neuroendocrino poco frecuente de localización extrasuprarrenal.
- Alrededor del 97 % son benignos y se curan mediante la extirpación quirúrgica, y el restante 3 % son malignos, capaces de producir metástasis a distancia.
- La mayoría de los paragangliomas son asintomáticos, o se presentan como una masa indolora.
- Alrededor del 75 % son esporádicos y el restante 25 % son hereditarios.
- Los estudios de imágenes y la medición de la producción no fisiológica de catecolaminas pueden ayudar en el diagnóstico.
- Las principales modalidades de tratamiento son la cirugía, la embolización y la radioterapia.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. Endocr-Relat Cancer. 2004;11:1-18.

2. Omura M, Saito J, Yamaguchi K. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004;3(27):193-202.
3. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2002;19(346):1459-66.
4. Amar L, Bertherat J, Baudin E. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005;34(23):8812-8.
5. Brennan M, Macdonald J. Cancer of the Endocrine System. En: De Vita Jr, Vicent T, Samuel S. *Cancer: Principles and practice of oncology.* Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1985. p. 1198-201.
6. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science.* 2000;287:848-51.
7. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science.* 2009;325:1139-42.
8. Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma type 3. *Nat Genet.* 2000;3(26):268-70.
9. Astuti D, Latif F, Dallol A. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet.* 2001;1(69):49-54.
10. Burnichon N, Brière JJ, Libé R. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet.* 2010;15(19):3011-20.
11. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc.* 1999;6(74):543-52.
12. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet.* 2002;2(108):132-9.
13. Qin Y, Yao L, King EE. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2010;3(42):229-33.
14. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension.* 1997;5(29):1133-9.
15. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;5(26):551-66.
16. Nativ O, Grant CS, Sheps SG. The clinical significance of nuclear DNA ploidy pattern in 184 patients with pheochromocytoma. *Cancer.* 1992;11(69):2683-7.
17. Wu D, Tischler AS, Lloyd RV. Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *Am J Surg Pathol.* 2009;4(33):599-608.

18. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol.* 2005;1(16):23-32.
19. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM. Histopathology of benign *versus* malignant sympathoadrenal paragangliomas: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Hum Pathol.* 1990;11(21):1168-80.
20. Tischler AS. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;8(132):1272-84.
21. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665-75.
22. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2009;2(161):355-61.
23. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;3(185):684- 8.
24. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;6(356):601-10.
25. Mannelli M, Bemporad D. Diagnosis and management of pheochromocytoma during pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2002;6(25):567-71.
26. Schenker JG, Granat M. Pheochromocytoma and pregnancy-an updated appraisal. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1982;1(2):1-10.
27. Ahlawat SK, Jain S, Kumari S. Pheochromocytoma associated with pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;11(54):728-37.
28. Keely E. Endocrine causes of hypertension in pregnancy-when to start looking for zebras. *Semin Perinatol.* 1998;6(22):471-84.
29. Lenders JW, Pacak K, Walther MM. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA.* 2002;11(287):1427-34.
30. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;2(88):553-8.
31. Perry CG, Sawka AM, Singh R. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;5(66):703-8.
32. Botella JI, Valero MA, Martín I, Álvarez F, García G, Luque M, et al. Manual de Diagnóstico y Terapéutica de Endocrinología y Nutrición. Madrid: Edit. Novo Nordisk; 2004. p.125.

33. Young WF Jr. Pheochromocytoma: how to catch a moonbeam in your hand. *Eur J Endocrinol.* 1997;1(136):28-9.
34. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;2(89):479-91.
35. Furuta N, Kiyota H, Yoshigoe F. Diagnosis of pheochromocytoma using [<sup>123</sup>I]-compared with [<sup>131</sup>I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Int J Urol.* 1999;3(6):119-24.
36. Cubeddu LX, Zarate NA, Rosales CB. Prazosin and propranolol in preoperative management of pheochromocytoma. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;2(32):156-60.
37. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg.* 2002;8(26):1037-42.
38. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med.* 1988;4(109):267-73.
39. Druce MR, Kaltsas GA, Fraenkel M. Novel and evolving therapies in the treatment of malignant pheochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor everolimus (RAD001). *Horm Metab Res.* 2009;9(41):697-702.
40. Jimenez C, Cabanillas ME, Santarpia L. Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease-related tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;2(94):386-91.
41. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;1(94):5-9.
42. Buscombe JR, Cwikla JB, Caplin ME. Long-term efficacy of low activity meta-[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl Med Commun.* 2005;11(26):969-76.
43. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K. Clinical review: current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;4(92):1217-25.
44. Gonas S, Goldsby R, Matthay KK. Phase II study of high-dose [<sup>131</sup>I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2009;25(27):4162-8.
45. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ.* 1990;301(6752):587-9.
46. Montan S, Ingemarsson I, Marsál K. Randomised controlled trial of atenolol and pindolol in human pregnancy: effects on fetal haemodynamics. *BMJ.* 1992;304(6832):946-9.
47. Junglee N, Harries SE, Davies N. Pheochromocytoma in Pregnancy: When is Operative Intervention Indicated? *J Womens Health (Larchmt).* 2007;9(16):1362-5.

48. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. J Clin Endocrinol Meta. 2005;4(90):2110-6.

Recibido: 10 de febrero de 2014.

Aprobado: 14 de julio de 2014.

*Manuel Ernesto Hevia Costa.* Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".  
San Lázaro # 701, municipio Centro Habana. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: mehevia@infomed.sld.cu