

CASO CLÍNICO

CASE REPORT

1. Doctor en Medicina Clínica. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela
2. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela
3. Médico especialista. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría. Todos los autores declaramos que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas. Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaramos que han seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certificamos que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Recibido: 9 mayo 2019

Aceptado: 12 julio 2019

Publicación online: 14 noviembre 2019

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona".
Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 584162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

Citar como: Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Rondon-Tapia M. Paranglioma vulvovaginal primario. Reporte de caso. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(4):549-553. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2215>

Paranglioma vulvovaginal primario.

Reporte de caso

Primary vulvovaginal paraganglioma.

Case report

Eduardo Reyna-Villasmil¹, Duly Torres-Cepeda², Martha Rondon-Tapia³

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2215>

ABSTRACT

Paranglioma is an extra-adrenal neuroendocrine neoplasia derived from neural crest precursors that arise in association with autonomic ganglia. Also called extra-adrenal pheochromocytomas, these tumors are defined by their anatomical site and whether they are hormonally functional. Parangliomas are rare neoplasms of the female genital tract and may be located in the ovaries, uterus or cervix. Those that appear in the vulvovaginal region are extremely rare. Clinical manifestations depend on unregulated catecholamine secretion and location. Diagnosis is based on morphological and immunohistochemical findings. Surgical resection is the primary treatment for this tumor as it does not respond to chemotherapy and radiotherapy. Due to its low frequency and nonspecific symptomatology, diagnosis may be difficult. We present a case of primary vulvovaginal paraganglioma.

Key words: Extra-Adrenal Paranglioma; Pheochromocytoma, extra-adrenal, Genitalia, female.

RESUMEN

El paranglioma es una neoplasia neuroendocrina extraadrenal derivada de precursores de la cresta neural, que surgen en asociación con los ganglios autónomos y, en ocasiones, también son denominados feocromocitomas extraadrenales. Se definen por su sitio anatómico y si son o no hormonalmente funcionales. Los parangliomas son neoplasias poco frecuentes del tracto genital femenino y pueden aparecer en ovarios, útero o cuello uterino. Los que aparecen en la región vulvovaginal son extremadamente raros. Las manifestaciones clínicas dependen de la secreción no regulada de catecolaminas y la localización. El diagnóstico se basa en hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos. La resección quirúrgica es un tratamiento primario para este tumor, ya que no responde bien a la quimio-radioterapia. Debido a su baja frecuencia y sintomatología inespecífica, puede mostrar dificultades para realizar el diagnóstico. Se presenta un caso de paranglioma vulvovaginal primario.

Palabras clave. Paranglioma extraadrenal, Feocromocitoma extraadrenal, Genitales femeninos.



INTRODUCCIÓN

El paraganglioma es un raro tumor neuroendocrino en los tejidos blandos que tiene origen en la cresta neural; representa 0,01% de todas las neoplasias. El diagnóstico se basa principalmente en la morfología histopatológica⁽¹⁾. Estos tumores se distribuyen principalmente en áreas de acumulación de los paraganglios, como glándulas suprarrenales, cuello, mediastino o retroperitoneo⁽¹⁻³⁾. Existen pocos informes de su aparición en el tracto genital femenino, incluido ovario, ligamento ancho, útero, vagina y vulva⁽⁴⁻⁶⁾. Se presenta un caso de paraganglioma vulvovaginal primario.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 40 años de edad consultó por presentar dispareunia desde hacía aproximadamente 5 años y tumoración dolorosa de crecimiento lento ubicado en el introito vulvar. La paciente refería menstruaciones regulares y hábito tabáquico (12 a 14 cigarrillos diarios). Negaba antecedentes personales o familiares de importancia.

En el examen físico no se encontró alteraciones. La evaluación cardiopulmonar estaba dentro de límites normales. El abdomen era blando, no doloroso y no se palpaban tumoraciones ni visceromegalias. Tampoco se observaron linfoadenopatías superficiales y/o profundas. Al examen ginecológico se halló tumoración dolorosa, superficial, fija sobre en la zona vulvar posterior, sobre el margen inferior del labio derecho. Medía aproximadamente 5 centímetros de longitud y se prolongaba 3 centímetros dentro de la pared vaginal posterior. No se encontraron evidencias de sangrado ni retracción de la piel que cubría la lesión. El tacto rectal mostró que la tumoración se prolongaba en el espesor de la pared vaginal posterior. El resto del examen era normal.

Las pruebas de laboratorio de rutina, imágenes de radiografía de tórax, abdomen y tomografía computada abdominopélvica se mostraron dentro de límites normales. Las concentraciones de marcadores tumorales (CA-125, alfafetoproteína y antígeno carcinoembriogénico) también estaban dentro de límites normales. La ecografía pélvica mostró que el útero y ambos ovarios tenían características normales, sin evidencia de líquido libre en cavidad. La paciente fue progra-

mada para cirugía bajo anestesia general, en la que se extrajo tumor sólido y nodular de la zona vulvovaginal, debajo del labio derecho, que medía 5 x 4 x 3 centímetros, de color marrón rojizo (figura 1). No se observaron lesiones adicionales ni linfoadenopatías.

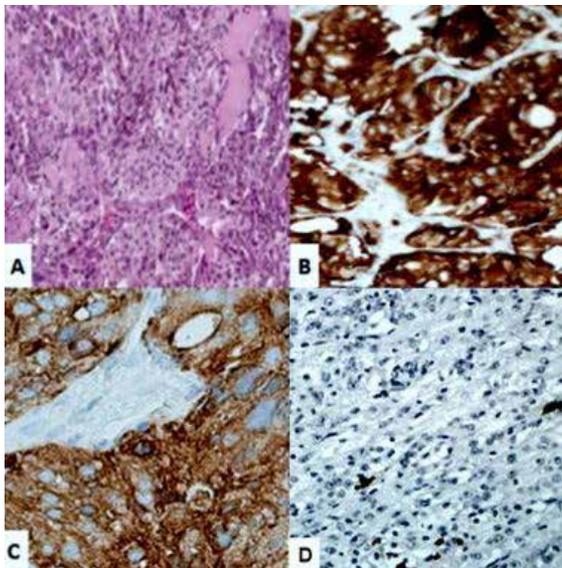
En la evaluación anatomopatológica, se observó que la superficie del tumor era lisa, con algunas zonas irregulares de color marrón, de consistencia elástica y que medía 5 centímetros en su longitud máxima. El examen microscópico mostró que el epitelio que recubría la lesión era normal, pero el tejido subyacente no tenía cápsula y presentaba nidos de células grandes redondas-ovales, eosinofílicas, con citoplasma granular, organizadas en cordones y nidos, compatibles con el patrón de Zellballen. Estaban rodeadas de estroma estrecho muy vascularizado. La cromatina nuclear era regular y el nucléolo pequeño. No se observó aumento de la actividad mitótica y los bordes de la masa estaban libres de lesiones tumorales. La naturaleza endocrina del tumor fue confirmada por la inmunotinción positiva a sinaptofisina y cromogranina de los componentes de los gránulos secretorios. La inmunotinción también fue positiva para desmina, enolasa neuroespecífica, CD56 y MNF 116, y negativa para CD10, CD68 y marcadores de melanocitos. En la tinción S-100, se observó positividad de algunas células sustentaculares (figura 2). Los gránulos citoplasmáticos eran positivos para la coloración PAS. La tasa de proliferación Ki-67 fue menor de 3%. La tinción de neurofila-

FIGURA 1. IMAGEN MACROSCÓPICA DE LA PIEZA QUIRÚRGICA CUYO EJE MAYOR MEDÍA 5 CENTÍMETROS.





FIGURA 2. IMAGEN HISTOLÓGICA DEL PARAGANGLIOMA VULVOVAGINAL. A) NIDOS CONFLUENTES DE CÉLULAS TUMORALES POLIGONALES. B) INMUNOTINCIÓN POSITIVA A SINAPTOSINA. C) INMUNOTINCIÓN POSITIVA A CROMOGRANINA. D) INMUNOTINCIÓN POSITIVA A PROTEÍNA S100 DE LAS CÉLULAS SUSTENTACULARES.



mentos mostró una fina malla de fibras dentro de los nidos del tumor. Por los hallazgos de la inmunohistoquímica, se hizo el diagnóstico de paraganglioma vulvovaginal primario.

La paciente no presentó manifestaciones sugestivas de exceso de concentraciones de catecolaminas antes y durante la cirugía. Las concentraciones plasmáticas y urinarias de catecolaminas estaban dentro de límites normales, por lo que fue dada de alta a las 48 horas de la cirugía. La evaluación por resonancia magnética postoperatoria no reveló presencia de tumoraciones en pelvis, abdomen o a distancia, durante los 12 primeros meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Los paragangliomas son neoplasias neuroendocrinas extraadrenales que surgen en los ganglios parasimpáticos o simpáticos; en ocasiones, también son denominados feocromocitomas extraadrenales. Se definen por su sitio anatómico de aparición y si son o no funcionales desde el punto de vista bioquímico. Los paragangliomas que se originan de la glándula suprarrenal son denominados feocromocitomas. Aquellos de origen parasimpático están casi exclusivamente en el cuello y la base del cráneo, surgiendo del cuerpo carotídeo⁽⁵⁾. Aquellos de origen simpático aparecen en cualquier lugar del cuerpo.

Alrededor de 10% de los casos están asociados con síndromes hereditarios y 50% de los tumores se originan en la bifurcación de la aorta o en la vejiga urinaria⁽⁷⁾. Estas neoplasias aparecen raramente en el tracto genital femenino, con algunos casos descritos en ovarios, útero y cuello uterino. Los paragangliomas vulvovaginales son extremadamente raros⁽⁸⁾.

Las manifestaciones clínicas dependen de la secreción de catecolaminas y localización de los paragangliomas. Las manifestaciones relacionadas con la localización vulvovaginal incluyen sangrado genital irregular y tumores o nódulos dolorosos que aparecen en vulva y/o vagina o indoloros, por debajo de la sínfisis púbica^(5,6,8). La hipersecreción de catecolaminas por tumores funcionales es responsable de hipertensión paroxística o persistente, palpitaciones, cefalea e hiperhidrosis. Incluso pueden conducir a complicaciones cardiovasculares letales, como *shock* y crisis hipertensiva⁽⁹⁾. La liberación de catecolaminas puede ocurrir de forma secundaria a la actividad sexual, parto y manipulación, biopsia o resección del tumor^(4,5). Por estas razones, cualquier manipulación del tumor debe ser suave y lo más breve posible para evitar la liberación de catecolaminas. En el presente caso, probablemente el tumor no era funcional, ya que la paciente no presentó manifestaciones asociadas a la hipersecreción de catecolaminas.

Las pruebas bioquímicas para el diagnóstico de paragangliomas funcionales incluyen la medición de las concentraciones urinarias de catecolaminas: ácido vanilmandélico, normetanefrina y metanefrina. Existe evidencia que sugiere que la medición de las concentraciones de metanefrina libres en plasma o metanefrina urinaria fraccionadas son las pruebas más sensibles para la detección o exclusión de la liberación excesiva de catecolaminas⁽¹⁰⁾.

La tomografía computada y la resonancia magnética tienen valores similares de sensibilidad (90 a 100%) y especificidad (70 a 80%). La especificidad de la exploración con 123I-metaiodobenzilguanidina puede ser llegar al 95 y 100%, pero su uso en la práctica clínica cotidiana es limitado. Tanto la gammagrafía de receptores de somatostatina como la tomografía por emisión de positrones son útiles para el diagnóstico de enfermedad multifocal, metastásica y tumoraciones ocultas⁽¹¹⁾.



El diagnóstico definitivo está basado en los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos. Aunque desde el punto de vista histológico el paraganglioma puede ser similar al quimiodectoma o feocromocitoma, el patrón alveolar redondeado típico (patrón de Zellballen) puede ser menos evidente en los tumores extraadrenales. La mayoría son hipervasculares debido a la red de capilares y anastomosis de tipo endocrino que se extienden a través del tejido fibroso que rodea los nidos celulares. La inmunotinción positiva a sinaptofisina y cromogranina A en forma simultánea, es considerada diagnóstica. Las células tumorales generalmente son inmunopositivas en forma difusa a los marcadores neuroendocrinos y enolasa neuroespecífica⁽⁸⁾.

Entre los diagnósticos diferenciales está el carcinoma neuroendocrino, que aparece en mujeres de edad avanzada; suelen estar más extendidos al momento del diagnóstico y muestran reactividad focal a los anticuerpos anticitoqueratina, comparados con los paragangliomas⁽¹¹⁾. Los tumores de células granulares en vagina, notables por su granularidad citoplasmática, se consideran derivación de células de Schwann y sus células muestran fuerte inmunorreactividad a la proteína S100⁽¹²⁾. Los sarcomas alveolares de partes blandas tienen células poligonales dispuestas en nidos y separadas por abundantes capilares intersticiales, pero ocurre comúnmente en el tejido blando profundo de alguna extremidad. Además, las células anormales pueden tener cristales positivos a la tinción PAS (ácido peryódico de Schiff, o leucofucsina). Los melanomas malignos presentan nucléolos eosinofílicos prominentes, pseudoinclusiones nucleares, pleomorfismo significativo y alta actividad mitótica, patrón de crecimiento anidado y aparición de células eosinofílicas con marcada inmunorreactividad para el marcador de melanoma HMB45⁽¹¹⁾. Los carcinomas metastásicos y tumores epitelioides del músculo liso muestran células con eosinofilia citoplasmática e inmunorreactividad para la citoqueratina AE1/AE3 y marcadores miogénicos (desmina, actina del músculo liso), respectivamente. El tumor de células epitelioides perivasculares (PEComa) de vagina presenta un patrón de crecimiento organoide, perivascular y citoplasma granular eosinofílico, pero con nucléolos prominentes e inmunotinción positiva a HMB45⁽¹³⁾. Otras entidades que pueden causar confusión

son rhabdomioma, leiomioma o hemangioma vaginal⁽⁶⁾.

Los paragangliomas tienen una tasa de crecimiento promedio de 1 milímetro por año y el tiempo necesario para duplicar su tamaño es de 4,2 años⁽¹⁴⁾. La resección quirúrgica es el tratamiento principal, ya que estos tumores no responden bien a la quimio-radioterapia⁽³⁾. La mortalidad perioperatoria es superior al 30% en ausencia de preparación preoperatoria suficiente (bloqueadores alfa- y beta-adrenérgico y bloqueadores de los canales de calcio, para evitar los efectos de la liberación excesiva de catecolaminas), generalmente debida a diagnóstico indefinido. Esta tasa puede disminuir a menos del 3% si existe preparación adecuada⁽²⁾. El pronóstico depende de múltiples factores, como tipo de cirugía, tamaño del tumor y margen quirúrgico, atipia celular, necrosis, metástasis a ganglios linfáticos e invasión de vasos sanguíneos. La resección completa del tumor es clave para evitar recaídas y aumentar las tasas de supervivencia⁽³⁾.

Los paragangliomas suelen ser tumores benignos y no existen informes de tumores vaginales con comportamiento maligno⁽⁵⁾. No obstante, no siempre es posible predecir el pronóstico. La morfología histopatológica no es necesariamente compatible con un comportamiento biológico, ya que la metástasis puede ocurrir en tumores con histología 'benigna'. Por lo tanto, no se puede depender exclusivamente de la histopatología para distinguir entre tumores benignos y malignos. Los sitios metastásicos más comunes son ganglios linfáticos, pulmones, hígado y huesos. La resección quirúrgica de las lesiones metastásicas es el tratamiento primario⁽¹⁵⁾. Los controles periódicos y el seguimiento de por vida son importantes debido a la probabilidad de progresión y metástasis.

En conclusión, los paragangliomas, aunque raros, deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial de tumoraciones vulvovaginales bien circunscritas. Los síntomas clínicos son inespecíficos y poco útiles, ya que la mayoría de los tumores son inactivos. Las evidencias histopatológicas e inmunohistoquímicas tienen un valor esencial en el diagnóstico. Deben tenerse en cuenta las complicaciones asociadas con la hipersecreción de catecolaminas producidas por el tumor.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fahmi Y, Elabbasi T, Khaiz D, Bensardi FZ, Hattabi K, Berrada S, et al. Retroperitoneal paraganglioma: report of a case and literature review. *Pan Afr Med J.* 2015;21:298. doi: 10.11604/pamj.2015.21.298.6564.
2. Berona K, Joshi R, Woo YJ, Shrager J. Postpartum diagnosis of cardiac paraganglioma: A case report. *J Emerg Med.* 2018;55(4):e101-e105. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.05.034.
3. Kroiss AS. Current status of functional imaging in neuroblastoma, pheochromocytoma, and paraganglioma disease. *Wien Med Wochenschr.* 2019;169(1-2):25-32. doi: 10.1007/s10354-018-0658-7.
4. Sharma S, Chougule A, Garg R, Chopra S, Sikka P. A Long-standing primary vaginal paraganglioma-coexisting with esophageal carcinoma. *Indian J Surg Oncol.* 2018;9(2):286-287. doi: 10.1007/s13193-017-0688-4.
5. Hassan A, Bennet A, Bhalla S, Ylagan LR, Mutch D, Dehner LP. Paraganglioma of the vagina: report of a case, including immunohistochemical and ultrastructural findings. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22(4):404-6.
6. Liu YQ, Yue JQ. Paraganglioma of the vulva: a case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(10):2247-50.
7. Huang CJ, Lee CH, Chang YH, Won JG. Paravesical (urachal) paraganglioma (PGL) presenting as hypertensive crisis during micturition, mimicking bladder PGL. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(3):247-249. doi: 10.1016/j.jfma.2017.06.012.
8. Akl MN, Naidu SG, McCullough AE, Magtibay PM. Vaginal paraganglioma presenting as a pelvic mass. *Surgery.* 2010;147(1):169-71. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.020.
9. Gu YW, Poste J, Kunal M, Schwarcz M, Weiss I. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *Cardiol Rev.* 2017;25(5):215-222. doi: 10.1097/CRD.000000000000141.
10. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):R109-19. doi: 10.1530/EJE-13-0882.
11. McCluggage WG, Young RH. Paraganglioma of the ovary: report of three cases of a rare ovarian neoplasm, including two exhibiting inhibin positivity. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(5):600-5.
12. Cui Y, Tong SS, Zhang YH, Li HT. Granular cell tumor: A report of three cases and review of literature. *Cancer Biomark.* 2018;23(2):173-178. doi: 10.3233/CBM-170556.
13. Natella V, Merolla F, Giampaolino P, Bifulco G, Mainenti PP, Insabato L. A huge malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix and vagina. *Pathol Res Pract.* 2014;210(3):186-8. doi: 10.1016/j.prp.2013.10.003.
14. Jansen JC, van den Berg R, Kuiper A, van der Mey AG, Zwinderman AH, Cornelisse CJ. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer.* 2000;88(12):2811-6.
15. Yi C, Han L, Yang R, Yu J. Paraganglioma of the renal pelvis: a case report and review of literature. *Tumori.* 2017;103(Suppl. 1):e47-e49. doi: 10.5301/tj.5000677.