

Paraganglioma extra-adrenal cervical primario en un canino: Reporte de caso.

Andrés Felipe Mesa, Dubel Balvin

Centro de veterinaria y zootecnia Universidad CES

Facultad de Medicina veterinaria Universidad CES

Resumen

Una paciente canina de 12 años de edad, de raza mestiza, esterilizada, se presentó a consulta debido a que presentaba una masa grande, móvil, no ulcerada e indolora a nivel de tejidos profundos en región cervical ventral. En los exámenes clínicos, hematológicos no observaron otras alteraciones asociadas. En los estudios radiográficos, ecográficos y ecocardiográficos, no se encontró evidencia de lesiones concomitantes intraabdominales o intratorácicas compatibles con neoplasia primaria o metastásica. Se realizó Biopsia Excisional e histopatología la cual fue compatible con neoplasia de origen neuroendocrino posiblemente Paraganglioma, la cual se confirmó mediante inmunohistoquímica con Sinaptofisina.

A nuestro conocimiento, este es el primer caso reportado de este tipo de neoplasias, de presentación extra-adrenal en la región cervical ventral.

Palabras clave: *Paraganglioma, canino, neuroendocrino, neoplasia, InmunoHistoquímica*

1. Introducción

Los Tumores Neuroendocrinos (TNEs) son enfermedades poco frecuentes que comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de células productoras de péptidos y aminas del sistema neuroendocrino. Histológicamente se caracterizan por presencia de marcadores intracelulares propios de tejido endocrino como cromogranina A, sinaptofisina y enolasa neuronal específica, las cuales a través de la inmunohistoquímica serán de gran ayuda en el diagnóstico de este tipo de neoplasias. (1,2)

Los TNEs son categorizados de forma amplia en tumores de tipo carcinoide y TNEs funcionales y no funcionales, entre los que se encuentran los tumores de células de los islotes pancreáticos, el cáncer tiroideo medular, carcinoma neuroendocrino de células grandes, el feocromocitoma y el paraganglioma.(3)

Los paragangliomas (PGL) son neoplasias extra-adrenales que pueden originarse tanto de los paraganglios del sistema nervioso simpático (SNS) o del sistema nervioso parasimpático(SNP)(4), similar a lo que acontece con los feocromocitomas, algunos PGL pueden caracterizarse por la sobreproducción de catecolaminas como adrenalina y noradrenalina. Dicho comportamiento se ha descrito en humanos, particularmente en aquellos tumores originados en tórax, abdomen y regiones pélvicas, mientras que aquellos originados en lugares anatómicos como la cabeza y el cuello no suelen ser activos hormonalmente (5). En Caninos la actividad biológica, producción de hormonas y cambios clínicos asociados no se ha descrito ni ha podido ser demostrada (6–9).

En los perros los paragangliomas comprenden solo el 0.2%, de todos los tipos de neoplasias que afectan a la especie (10), La edad de aparición varía entre 1.5 a 12 años (9,11). No se ha demostrado predisposición sexual o racial, aunque se ha propuesto que en razas braquicéfalas, pueda existir una correlación entre la deficiencia crónica de oxígeno y el aumento de la incidencia de este tipo de neoplasias (12). La presentación clínica típica es aquella asociada a la base cardíaca y cuerpos aórticos, aunque también se han descrito presentaciones atípicas, en el interior del atrio derecho, mediastino posterior con invasión a medula espinal y extra-adrenal retroperitoneal (8,9,13–15).

Como se mencionó anteriormente los paragangliomas (PGL) se encuentran estrechamente relacionados con los feocromocitomas, tanto en origen embrionario como en conformación, siendo imposible diferenciarlos a un nivel celular. (23).

Ambos se caracterizan por presentar células neoplásicas de aspecto poligonal, de citoplasma basófilo, núcleos redondos, que se organizan en forma de “nido”, rodeadas por redes de tejido fibroso y vascular. (13,24).

No existen características histológicas que puedan predecir el comportamiento biológico. (25), ni siquiera las características predictivas de agresividad en otros tipos de neoplasias como la invasión a vasos sanguíneos o al tejido adyacente han demostrado ser criterios de malignidad para esta enfermedad, por lo que pacientes con PGL aún sin evidencia de comportamiento invasivo pueden llegar a presentar metástasis. (26–28).

En caninos se ha propuesto un sistema de grado histológico con tres niveles (Brown et al 2003) (29):

Grado I: Benigno, bajo índice mitótico, no invasivo, sin presencia de metástasis regional y/o a distancia.

Grado II: levemente agresivo, bajo índice mitótico, anisocitosis leve, invasión local o metástasis regional.

Grado III: agresivo: alto índice mitótico, pleomorfismo celular, crecimiento invasivo local o metástasis.

Este sistema no se utiliza de forma regular en el diagnóstico de PGL canino ya que no ha sido validada por ningún otro estudio. (13).

Los signos clínicos se asocian usualmente a los efectos de masa u ocupación de espacios anatómicos por parte de la neoplasia, invasión local e interferencia con la función en órganos y estructuras vecinas. El riesgo de metástasis es inferior al 18% y se ha descrito principalmente en nódulos linfáticos, hígado, bazo, páncreas, pulmones, corazón, sistema nervioso central y hueso. (16–18).

Para el conocimiento de los autores, este es el primer caso reportado en la literatura, describiendo un Paraganglioma en la región cervical en perros u otra especie no humana. El diagnóstico se hizo utilizando la apariencia histológica combinado con inmunohistoquímica.

2. Presentación del caso

Una paciente canina de 12 años de edad, de raza mestiza, se presentó a consulta en la clínica veterinaria Sanavet, ubicada en la ciudad de Medellín, por la presencia de una masa tumoral en tercio medio de región cervical ventral. La masa tuvo una historia de crecimiento insidioso y constante, con un tiempo de evolución previa de aproximadamente tres o cuatro meses, a la medición con calibre pie de rey, tiene un área de 5.5 cm de ancho x 3.7 cm de largo x 3 cm de alto. En el momento de presentación a la clínica, el examen físico fue normal, los exámenes hematológicos y químicos no mostraron hallazgos significativos y no se detectaron anomalías en las radiografías torácicas ni en el citológico de orina. El ultrasonido abdominal, practicado durante el proceso de evaluación inicial, reveló una lesión esplénica de 9.5 mm, reportada como hiperplasia nodular esplénica, mientras que el U/S cervical reveló ausencia de relación de la neoplasia con glándula tiroides.

Se realizó cirugía de extracción de la neoplasia con márgenes de seguridad de 2 cm hacia cada cuadrante de la neoplasia y 2 planos de profundidad. Se colectaron las muestras del tejido neoplásico y fueron fijadas en formol neutro tamponado al 10% para evaluación histopatológica y enviados al laboratorio. Los especímenes de tejido fueron procesados de forma rutinaria y teñidos con hematoxilina y eosina, obteniendo un resultado inicial de Condrosarcoma mixoide extraesquelético. Debido a lo inusual del diagnóstico se requirió el bloque de tejido parafinado y fue enviado a un segundo laboratorio de referencia para confirmar diagnóstico y realización de tinciones de inmunohistoquímica. Con el siguiente resultado: El tejido corresponde a tejido conectivo y con un crecimiento neoplásico de origen neuroendocrino, altamente infiltrativo, de células redondas, que se organiza en lóbulos subdivididos por trabéculas de tejido conectivo fibrovascular que se originan de una cápsula fibrosa. Las células neoplásicas se alinean a lo largo y alrededor de pequeños capilares, pleomorfismo celular y anisocitosis leve. Núcleos redondeados y ovalados, anisocariosis moderada, 3 figuras mitóticas en 10 campos de 400X, presencia de células en los bordes de los fragmentos evaluados y ausencia de las mismas en vasos sanguíneos. Diagnóstico presuntivo Paraganglioma y se sugirió uso de inmunohistoquímica confirmatoria.

Las tinciones inmunohistoquímicas fueron realizadas sobre el tejido neoplásico proveniente del bloque parafinado. Los procedimientos de tinción fueron realizados en el laboratorio Corpavet (Corporación de patología veterinaria y molecular S.A.S), ubicado en la

ciudad de Bogotá. Todos los procedimientos de IHQ se corrieron concomitantemente con tejidos de control positivo, las muestras de ensayo y control se realizaron con anticuerpos primarios negativos positivos e irrelevantes.

Las muestras se evaluaron con anticuerpos para S100, sinaptofisina y cromogranina A (Dako, carpinteria, california ,USA), y enolasa neuronal específica.

Las células tumorales proliferativas dieron positivas para sinaptofisina, cromogranina A y enolasa neuronal específica (ver anexos) Estos resultados de IHQ indican un linaje neuroendocrino por parte de esta neoplasia, sugiriendo en combinación con la morfología histopatológica un origen paraganglionar.

3. Discusión

La inmunohistoquímica se utilizó en este caso para confirmar el diagnóstico de paraganglioma extra-adrenal y descartar otros diagnósticos diferenciales probables.

La tinción positiva para sinaptofisina y cromogranina A, Enolasa neuronal específica y S100 demostró que las células neoplásicas en proliferación tenían un origen neuroendocrino confirmando el diagnóstico de paraganglioma extra-adrenal. (2,9,13,25,29,30).

Aunque los paragangliomas rara vez se han reportado por fuera de la glándula adrenal y los cuerpos carotídeos, el aspecto histopatológico y los resultados de la marcación inmunohistoquímica de esta neoplasia cervical, son consistentes con los reportes de los tumores caninos originados en dichos lugares anatómicos. En los estudios realizados con paragangliomas, estos tumores fueron intensamente positivos para sinaptofisina, cromogranina A y enolasa neuronal específica, tanto para aquellos originados en ubicaciones extra-adrenales como en aquellos de presentación típica adrenal (13). Al no haber marcadores inmunohistoquímicos específicos para el paraganglioma, el diagnóstico final se basa en las características y apariencia histopatológica en combinación con los hallazgos inmunohistoquímicos (2,13)

En seres humanos, los PGL atípicos originados en tórax, abdomen y región pélvicas se caracterizan por la sobreproducción de hormonas, especialmente norepinefrina, mientras que las presentaciones extra-adrenales de cabeza y cuello han sido reportados, al igual que en este caso, bioquímicamente silentes. Los paragangliomas comprenden solo el 0.2% de todos los tipos de neoplasias que afectan al perro (10). Los reportes de caso extraadrenales han relatado principalmente localizaciones como la base cardiaca, mediastino posterior y espacio retroperitoneal 6,26 , 27. No se conocen a la fecha de esta publi-

cación, casos de cabeza y cuello. Además la actividad endocrina de estas neoplasias en caninos no ha sido descrita 6-9

No existen características histológicas que puedan predecir el comportamiento biológico. (25), ni siquiera las características predictivas de agresividad en otro tipos de neoplasias como la invasión a vasos sanguíneos o al tejido adyacente han demostrado ser criterios de malignidad para esta enfermedad, por lo que pacientes con PGL aún sin evidencia de comportamiento invasivo pueden llegar a presentar metástasis. (26–28). Todo esto, sumado al vacío de conocimiento existente para este tipo de neoplasia en la actualidad , hace que estos pacientes requieran hacerse un seguimiento estricto en el tiempo, con el fin de detectar de forma temprana alteraciones asociadas a la progresión de la enfermedad.

Se han utilizado diversas ayudas diagnósticas de imagen para el abordaje y análisis inicial de los PGL, las cuales permiten evaluar márgenes, relación con estructuras cercanas, forma, tamaño, arquitectura y vascularización. (17,19). En medicina veterinaria las técnicas de este tipo más aconsejadas son la tomografía axial computarizada (TAC) y la ecografía. La primera es la prueba de oro en el diagnóstico de imagen de este tipo de lesiones en caninos, ya que permite una mayor precisión acerca de forma, tamaño, arquitectura y detección de invasión a vasos sanguíneos versus el ultrasonido. (7,13,20). Sin embargo la ecografía continua siendo la más usada, debido a que se encuentra disponible fácilmente y no requiere anestesia(21).

La excisión quirúrgica radical es el único tratamiento disponible con buenos resultados para lo pacientes caninos diagnosticados con paragangliomas, tanto para aquellos activos como para los inactivos en producción de hormonas. (9,15,33–35). Para el caso expuesto en este manuscrito, ocho meses después de la cirugía de excisión, la paciente continúa en remisión completa de la enfermedad.

4. Conclusión

Este caso describe un paraganglioma extra-adrenal de presentación cervical ventral, posiblemente originado en ramas del nervio glosofaríngeo, según la descripción dada por histopatología, un tipo de neoplasia de presentación inusual y raramente identificada en caninos, siendo este el primer reporte conocido por los autores, originado en esta región anatómica.

5. Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés inherentes a la publicación de este manuscrito.

Anexos

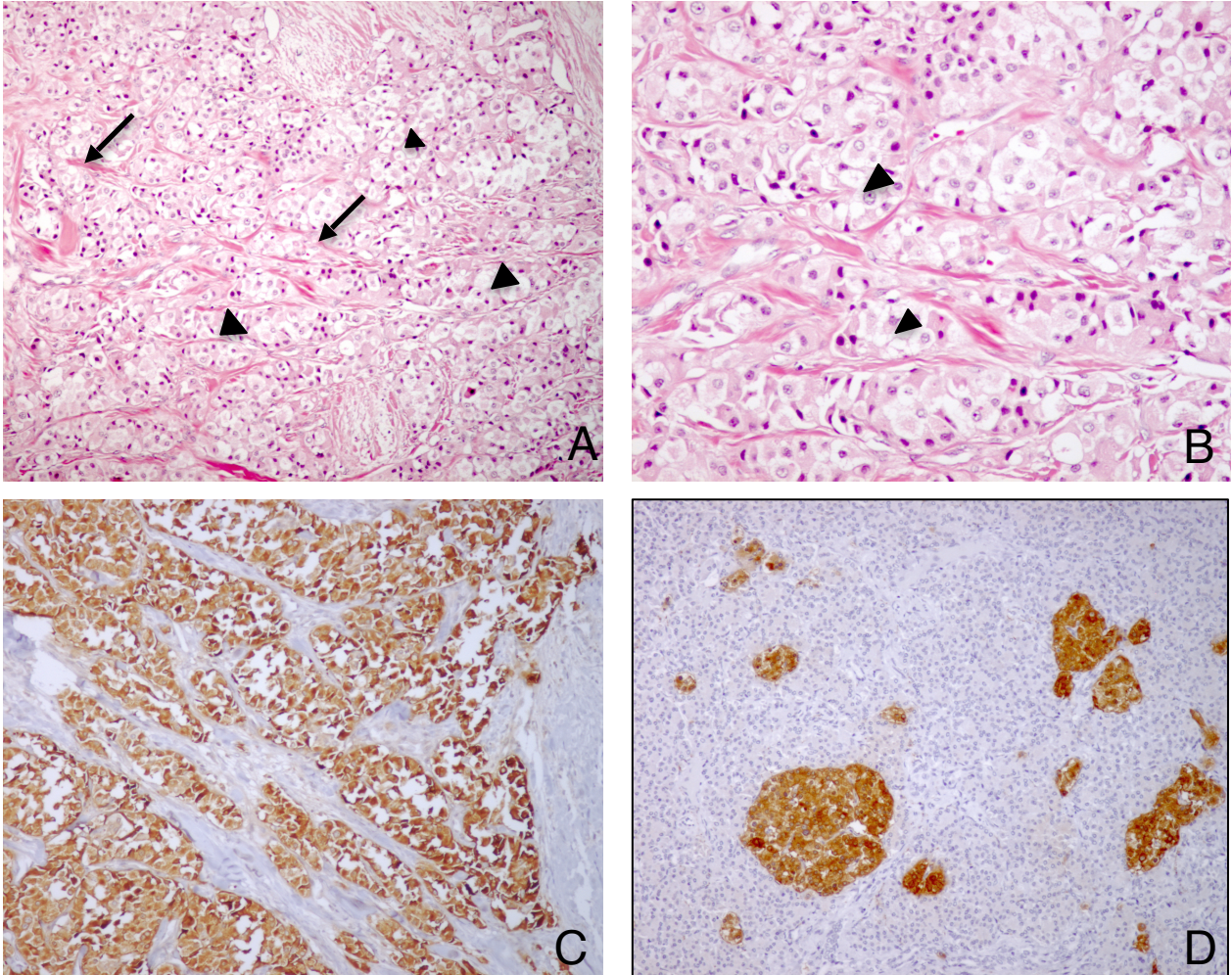


Figura A. H&E, 100X. Neoplasia de origen neuroectodermico, células redondas (cabeza de flecha) que se organizan en lóbulos subdivididos por trabéculas de tejido conectivo fibrovascular (flechas)

Figura B. H&E, 200X. Neoplasia de origen neuroectodermico, células redondas (cabeza de flecha) con núcleo central, formando nidos de estroma fibrovascular

Figura C: Inmunohistoquímica correspondiente a Sinaptofisina, en microscopio convencional con 100x de aumento: Inmunomarcación positiva para las células neoplásicas que se observan rodeadas por estroma fibrovascular de inmunomarcación negativa.

Figura D: Corresponde al control positivo de la inmunomarcación

6. Bibliografía

1. Adam M. Mougey, Douglas G Adler. Neuroendocrine tumors: Review and clinical update. *Hosp Physician*. 2007;51:12–20.
2. Aresu L, Tursi M, Iussich S, Guarda F, Valenza F. Use of s-100 and chromogranin a antibodies as immunohistochemical markers on detection of malignancy in aortic body tumors in dog. *J Vet Med Sci*. 2006 Nov;68(11):1229–33.
3. Instituto nacional del cáncer. Tumores neuroendocrinos. [Internet]. Available from: www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=44904
4. Pacak K, Eisenhofer G. An assessment of biochemical tests for the diagnosis of pheochromocytoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Nov;3(11):744–5.
5. Eisenhofer G, Pacak K, Huynh T-T, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Dec 21;18(1):97–111.
6. Hardcastle MR, Meyer J, McSporran KD. Pathology in Practice. *J Am Vet Med Assoc*. 2013 Jan 15;242(2):175–7.
7. Mai W, Seiler GS, Lindl-bylicki BJ, Zwingenberger AL. CT AND MRI FEATURES OF CAROTID BODY PARAGANGLIOMAS IN 16 DOGS: Carotid Body Paragangliomas. *Vet Radiol Ultrasound*. 2015 Jul;56(4):374–83.
8. Mascort J, Pumarola M. Posterior mediastinal paraganglioma involving the spinal cord of a dog. *J Small Anim Pract*. 1995 Jun;36(6):274–8.
9. Rizzo SA, Newman SJ, Hecht S, Thomas WB. Malignant Mediastinal Extra-Adrenal Paraganglioma with Spinal Cord Invasion in a Dog. *J Vet Diagn Invest*. 2008 May 1;20(3):372–5.
10. Ware WA, Hopper DL. Cardiac tumors in dogs: 1982-1995. *J Vet Intern Med*. 1999 Apr;13(2):95–103.
11. Yamamoto S, Fukushima R, Hirakawa A, Abe M, Kobayashi M, Machida N. Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of Malignant Potential in Canine Aortic Body Tumours. *J Comp Pathol*. 2013 Aug;149(2-3):182–91.

12. Hayes HM, Sass B. Chemoreceptor Neoplasia: A Study of the Epidemiological Features of 357 Canine Cases. *J Vet Med Ser A*. 1988 Feb 12;35(1-10):401–8.
13. Galac S, Korpershoek E. Pheochromocytomas and paragangliomas in humans and dogs: Pheochromocytomas and paragangliomas. *Vet Comp Oncol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Mar 29]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/vco.12291>
14. Robat C, Houseright R, Murphey J, Sample S, Pinkerton M. Paraganglioma, pituitary adenoma, and osteosarcoma in a dog. *Vet Clin Pathol*. 2016 Sep;45(3):484–9.
15. Yanagawa H, Hatai H, Taoda T, Boonsriroj H, Kimitsuki K, Park C-H, et al. A Canine Case of Primary Intra-Right Atrial Paraganglioma. *J Vet Med Sci*. 2014;76(7):1051–3.
16. Withrow SJ, Vail DM, Page RL, editors. Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology. 5th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2013. 750 p.
17. Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JCR, Behrend EN, Feldman EC. Canine and feline endocrinology [Internet]. 2015 [cited 2017 Mar 29]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9781455744565>
18. Hooft KV 't. BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology, 4 th edition - Edited by Carmel T. Mooney and Mark E. Peterson. *J Small Anim Pract*. 2013 Nov;54(11): 614–614.
19. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):1915–42.
20. Fife W, Mattoon J, Drost WT, Groppe D, Wellman M. Imaging features of a presumed carotid body tumor in a dog. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc*. 2003 Jun;44(3):322–5.
21. Rosenstein DS. Diagnostic imaging in canine pheochromocytoma. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc*. 2000 Dec;41(6):499–506.
22. Green SA, Simoes-Costa M, Bronner ME. Evolution of vertebrates as viewed from the crest. *Nature*. 2015 Apr 22;520(7548):474–82.
23. DeLellis RA, editor. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004. 320 p.

24. Romanucci M, Malatesta D, Berardi I, Pugliese G, Fusco D, Della Salda L. Cytological, Histological and Ultrastructural Nuclear Features of Monster Cells in a Canine Carotid Body Carcinoma. *J Comp Pathol*. 2014 Jul;151(1):57–62.
25. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, Shizawa S, Miura Y. 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;16(1):23–32.
26. Timmers HJLM, Gimenez-Roqueplo A-P, Mannelli M, Pacak K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Jun 1;16(2):391–400.
27. Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, Morgan WM, Neblett WW, Oates JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg*. 1999 Jun; 229(6):755–764; discussion 764–766.
28. Kantorovich V, Pacak K. Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2010 [cited 2017 Mar 29]. p. 343–73. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612310820151>
29. Brown PJ, Rema A, Gartner F. Immunohistochemical Characteristics of Canine Aortic and Carotid Body Tumours. *J Vet Med Ser A*. 2003 Apr;50(3):140–4.
30. Ilha MRS, Styer EL. Extra-adrenal retroperitoneal paraganglioma in a dog. *J Vet Diagn Invest*. 2013 Nov;25(6):803–6.
31. Kromhout K, Gielen I, De Cock HE, Van Dyck K, van Bree H. Magnetic resonance and computed tomography imaging of a carotid body tumor in a dog. *Acta Vet Scand*. 2012;54(1):24.
32. Shaw TE, Harkin KR, Nietfeld J, Gardner JJ. Aortic Body Tumor in Full-Sibling English Bulldogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2010 Sep;46(5):366–70.
33. McGrotty YL. What is your diagnosis? Heart base tumour, probably a chemodectoma, with secondary pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Small Anim Pract*. 2001 Dec;42(12):573, 594.

34. Wey AC, Moore FM. Right atrial chromaffin paraganglioma in a dog. *J Vet Cardiol.* 2012 Sep;14(3):459–64.
35. Noszczyk-Nowak A, Nowak M, Paslawska U, Atamaniuk W, Nicpon J. Cases with manifestation of chemodectoma diagnosed in dogs in Department of Internal Diseases with Horses, Dogs and Cats Clinic, Veterinary Medicine Faculty, University of Environmental and Life Sciences, Wrocław, Poland. *Acta Vet Scand.* 2010;52(1):35.