

Paraganglioma de bexiga - Relato de um caso e revisão da literatura

Paraganglioma of bladder - A case report and review of literature

Fauzia de Fátima Naime¹, Hélio Begliomini², Maria Cecília Araújo³, Maria Custódia dos Santos⁴, Regina Stela Pozzi Moraes⁵, Jorge Duarte⁶, Demerval Mattos Júnior⁷

Resumo

Um caso raro de paraganglioma da bexiga urinária funcionante, metastático para osso, é apresentado juntamente com uma revisão da literatura médica. Paragangliomas são tumores que surgem das células paragangliônicas dispersas ao longo dos gânglios autônomos e que produzem sintomas por secreção de catecolaminas (tumores funcionantes) ou por expansão tumoral local. Eles podem originar metástase para ossos, pulmões, linfonodos e cérebro, e, ocasionalmente causar compressão da medula espinhal. Paragangliomas vesicais representam cerca de 0,06% de todos os tumores da bexiga, afetando mais comumente a região do trígono ou próximo ao orifício ureteral, seguida por localização na cúpula ou na parede lateral do órgão. A clássica *síndrome miccional*, que consiste de cefaléia, palpitação, hipertensão paroxística e hematuria é discutida, assim como são sumarizadas as características clínicas e radiológicas desses tumores. Discutem-se ainda os princípios gerais do diagnóstico e do tratamento, considerando-se todos os métodos terapêuticos disponíveis, que compreendem a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia e mais recentemente a meta-iodo-benzilguanidina.

Palavras-chave: paraganglioma; feocromocitona; tumor vesical de bexiga

Abstract

A case of rare functioning urinary bladder paraganglioma, secretive and metastatic to the bone, is presented with a review of the literature. Paragangliomas are tumours arising from paraganglionic cells dispersed along the autonomous ganglia and that produce symptoms by secreting catecholamines (functioning tumours) or by local tumours invasion. They metastasize to bones, lungs, lymphnodes, brain and occasionally comprise spinal cord compression. Paragangliomas of bladder represent about 0,06% of all bladder tumours and affect most commonly the trigone or near the ureteral orifices, followed by bladder dome and lateral walls. The classic micturitional syndrome consisting of headache, palpitation, paroxysmal hypertension and hematuria is discussed, and clinical, radiological, and pathologic findings are summarized. General principles of diagnosis and treatment are also discussed taking into consideration all available therapeutic approaches, which include surgery, radiation therapy, chemotherapy, and in recent years metaiodobenzylguanidine.

Key words: paraganglioma; pheochromocytoma; bladder tumour of bladder

Trabalho realizado no Serviços de Oncologia e Urologia do Hospital do Servidor Público Estadual - Fundação Morato de Oliveira - Rua Pedro de Toledo, 1800 - Vila Clementino - São Paulo - SP - 49029-004

1Residente do Setor de Oncologia do Serviço de Radioterapia e Oncologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 2Pós-Graduado pela Escola Paulista de Medicina; Assistente do Serviço de Urologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 3Preceptora do Setor de Oncologia do Serviço de Radioterapia e Oncologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 4Médica do Setor de Oncologia do Serviço de Radioterapia e Oncologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 5Médica Encarregada do Setor de Oncologia do Serviço de Radioterapia e Oncologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 6Residente do Serviço de Urologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 7Diretor do Serviço de Urologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO.

Introdução

Os feocromocitomas são tumores originários das células cromafins, que estão associadas aos gânglios simpáticos durante a vida fetal, provenientes da crista neural. Após o nascimento, a maioria destas células degeneram e o maior número de células cromafins residuais permanecem na medular adrenal. Os feocromocitomas que se originam fora da medular adrenal são chamados de paragangliomas. O paragânglio caracteriza-se pela presença de depósitos granulares de células principais que contêm substâncias neurotransmissoras, que provavelmente exercem a função comum de governar níveis locais de excitação dentro do sistema nervoso autônomo. Os paragangliomas vesicais são neoplasias raras que representam menos do que 0,06% de todos os tumores da bexiga⁽¹⁾. Estes tumores freqüentemente ocorrem como um único complexo sintomático de ataques miccionais devido a um aumento da secreção de catecolaminas durante a atividade do detrusor.

Descrição do caso

A paciente D.M.S., de 26 anos, branca, do sexo feminino, apresentou a partir da 28ª. semana de gestação, em maio de 1991, episódios de cefaléia, palpitação e hipertensão arterial durante o ato miccional, tendo feito acompanhamento cardiológico e sido medicada com atenolol. A criança nasceu a termo, de parto normal, com Apgar 9. Após o parto, a paciente não fez acompanhamento em nossa instituição, porém com a persistência da síndrome miccional, vinha sendo medicada com diferentes analgésicos para cefaléia.

Em abril de 1995, ela apresentou episódios de hematúria maciça com coágulos, com duração de dois dias, acompanhados de cefaléia, palpitação e hipertensão arterial. Tais episódios repetiram-se por mais três vezes, acompanhados de dor em membro inferior direito e dificuldade à deambulação, iniciando-se em agosto de 1995 a investigação diagnóstica em nosso hospital. A ultra-sonografia e a urografia excretora revelaram vegetação em parede lateral direita da bexiga e exclusão funcional renal ipsilateral. A cistoscopia confirmou a presença de lesão vegetante de aproximadamente cinco centímetros, ocupando a região do trigono, assoalho e parede lateral direita tendo sido realizada a ressecção transuretral (RTU) parcial desta lesão. O exame histológico revelou tratar-se de um paraganglioma, com microscopia mostrando ninhos de células tumorais pro-

liédricas, acidófilas, com núcleo grande e nucléolo proeminente, circundados por cordões de tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. O estudo imuno-histoquímico mostrou cromogranina e enolase positivas e marcadores epiteliais negativos. Apresentava, à cintilografia óssea com Iodo 131, hiperconcentração do traçador em ilíaco e fêmur direito globalmente, entretanto a cintilografia com iodo 131 metaiodobenzilguanidina era normal. Ao raio X simples (Foto 1), evidenciava-se uma lesão extensa do terço médio proximal do fêmur. Entretanto, pelo risco iminente de fratura, submeteu-se ela à ressecção da área tumoral mais enxerto ósseo e fixação intramedular com pinos (Fotos 2 e 3). Os demais exames complementares realizados foram: tomografia computadorizada (TC) do tórax normal, TC e ressonância magnética de abdômen e pelve evidenciando achados semelhantes à ultrasonografia (Fotos 4 e 5). Os parâmetros laboratoriais, provas de função hepática, renal e dosagem de catecolaminas eram normais. O valor do ácido vanilmandélico (VMA) na urina de 24 horas foi de 5,1 ng para um valor de referência de 8 ng/ 24 hs. A paciente recusou um novo procedimento cirúrgico-urológico tendo se submetido à radioterapia no campo vesical com uma dose total de 4500cGy, com fracionamento de 180 cGy/dia, e no fêmur direito uma dose total de 3000cGy fracionada em 200 cGy/dia. Acompanhada periodicamente por meio de exame clínico, laboratorial e

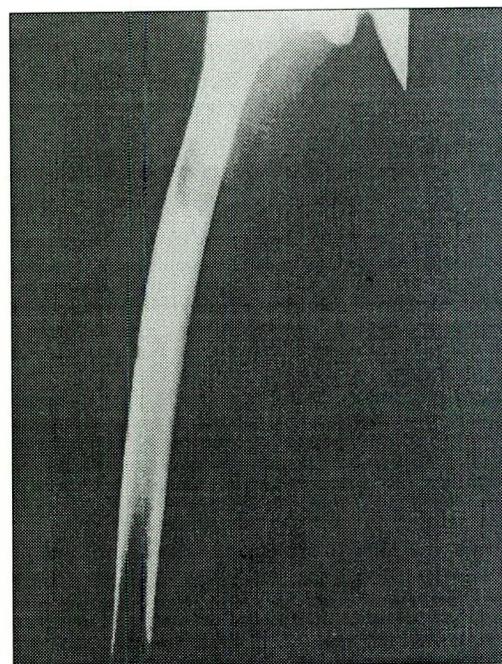
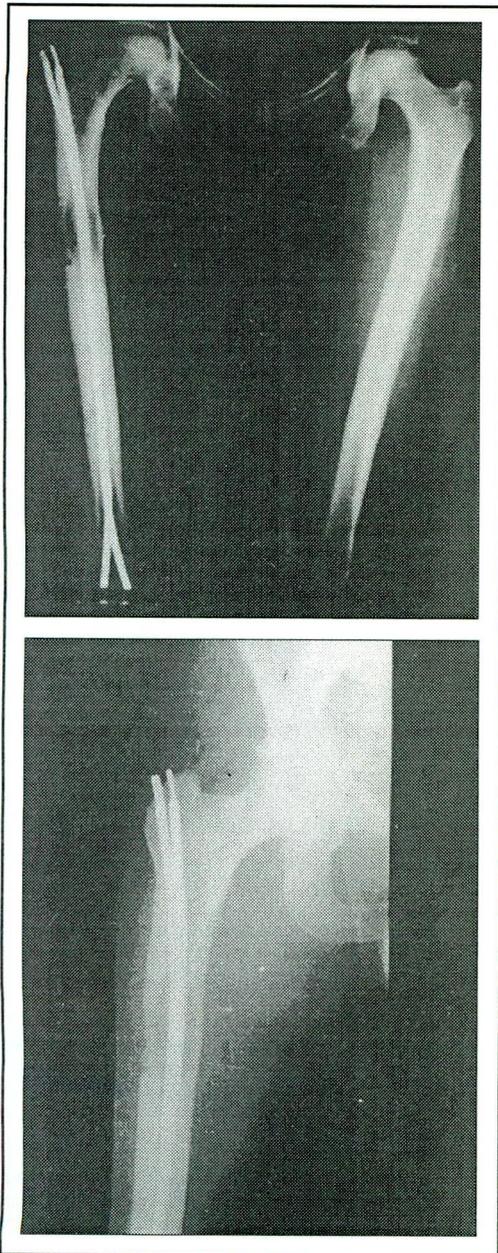


Foto 1 - Raio X simples de fêmur direito mostrando lesão no terço médio proximal.



Fotos 2 e 3 - Raio X simples de fêmur direito, destacando o local onde foi realizada a ressecção tumoral, mais externo ósseo e fixação intramedular com pinos

de imagem, foi verificado que após o tratamento realizado houve melhora da dor, da hipertensão arterial e da hematuria, melhora esta que persistiu até oito meses deste tratamento com episódios de taquicardia durante o ato miccional, porém com dosagem de VMA normal. Desde então, a paciente apresenta-se assintomática, e uma cistoscopia de outubro de 1996 mostrou uretra p rvea, bexiga de boa capacidade (400ml) e mucosa vesical sem evidência de tumora o. Foi visto um cáculo aderido a parede vesical lateral esquerda, com edema. Meato ureteral direito não visualizado

e meato ureteral esquerdo t pico. TC de tórax normal e TC de abd men total mostrando rim direito aumentado de volume com múltiplas forma es císticas. O mapeamento ósseo de novembro de 1996 mostrou aumento de concentra o do traçador em T₁₂ (apófise transversa) porém sem repercussão clínica.

Discussão

O primeiro caso de paraganglioma vesical foi descrito por Zimmerman, Biron e Macmohon em 1953⁽³⁾. Até a presente data foram descritos 206 casos na literatura mundial, incluindo este último caso.

Noventa por cento dos feocromocitomas surgem na medular adrenal e os tumores extra-adrenais ocorrem em 10% a 20% de todos os casos. Estes paragangliomas são multifocais

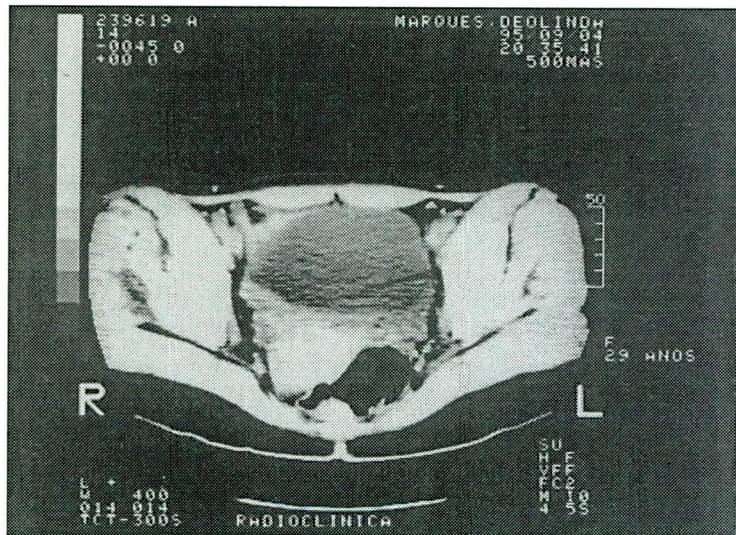


Foto 4 - TC de pelve - tumor vesical

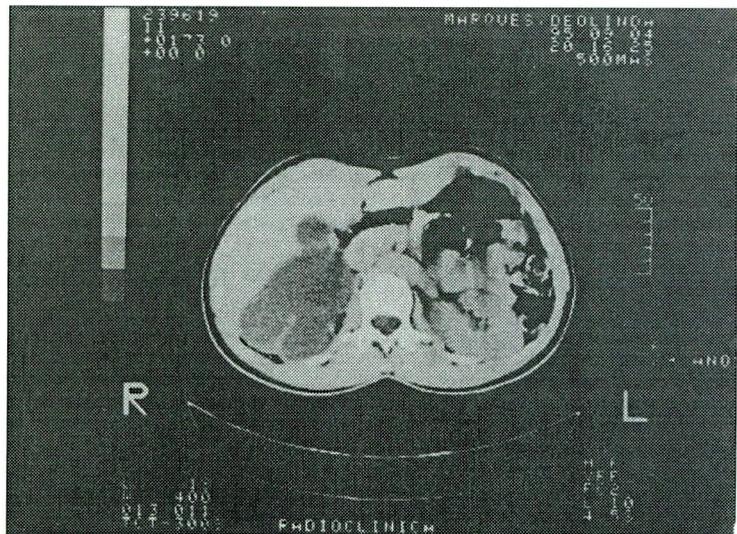


Foto 5 - TC abdomen - hidronefrose direita

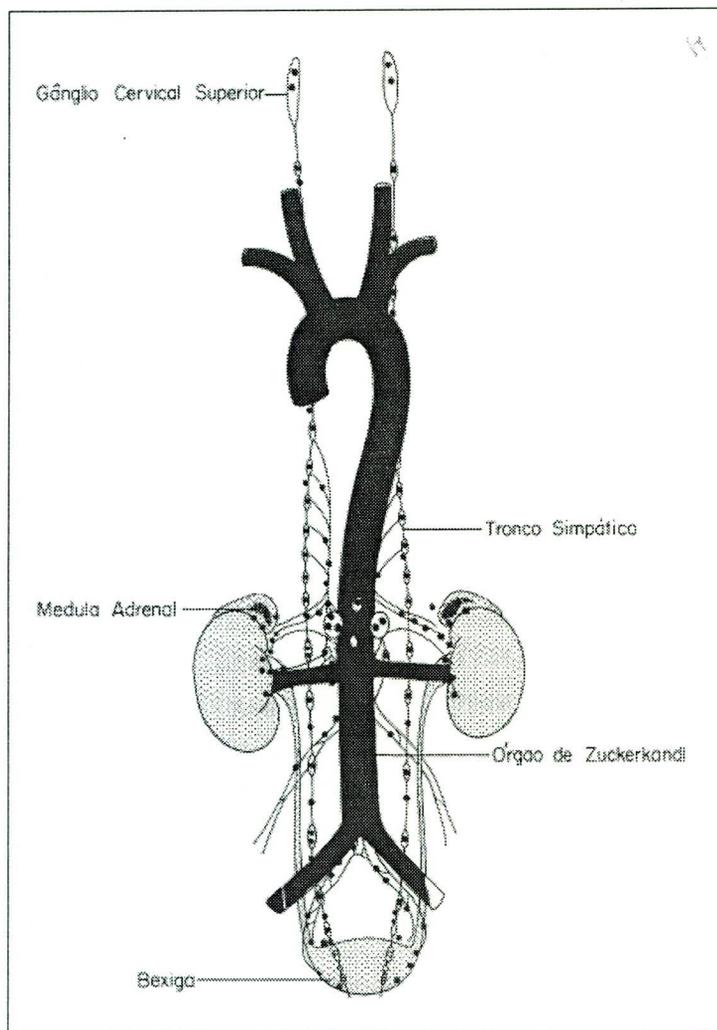


Figura 1 - Sítio de paragânglios aórtico-simpáticos

em aproximadamente 10% dos casos⁽²⁾ e parecem surgir de pequenos ninhos de tecido paragangliônico que persistem ao longo do eixo aórtico^(2, 3) (Figura 1). A maioria é benigna e o diagnóstico de tumor maligno é estabelecido somente quando a metástase é encontrada em áreas onde presume-se normalmente não haver tecido cromafin, como linfonodos, ossos, fígado e pulmão. Clinicamente os paragangliomas são classificados em funcionantes e não funcionantes. Os tumores vesicais funcionantes (83%) são usualmente localizados na cúpula ou no trígono, numa incidência de 34,4 % a 41%^(4, 5). Dez a 15% dos casos de paraganglioma da bexiga são malignos. A idade de ocorrência varia dos 11 aos 78 anos de idade⁽¹⁾, com um pico de incidência nas terceira e quinta décadas. Homens e mulheres têm sido igualmente afetados. A característica síndrome miccional consistindo de cefaléia, palpitação, hipertensão, hematúria e visão borrada ocorre em 47% a 77% dos casos⁽⁶⁾. Estes

sintomas aparecem durante ou poucos minutos após a micção e, geralmente, duram alguns minutos, podendo entretanto persistir por horas. A pressão sanguínea pode ser normal, constantemente elevada ou paroxisticamente elevada⁽⁷⁾. A hematúria está presente em 55% a 60% e hipertensão intermitente em 65% a 70% dos pacientes^(8, 9). Os tumores malignos associados incluem carcinoma de células renais ou carcinoma de células transicionais da bexiga. A neurofibromatose familiar é também uma associação bem conhecida⁽¹⁰⁾. Além disso, é interessante relatar que o feocromocitoma em associação com gravidez é raro, com uma incidência de 18,5 por milhão de nascidos vivos, podendo ter conseqüências desastrosas para mãe e feto^(11, 12). A investigação laboratorial e as técnicas de imagem são necessárias para o diagnóstico de paraganglioma. O teste bioquímico de rastreamento mais sensível é a dosagem na urina de catecolaminas, ácido vanilmandélico (VMA) e metanefrinas. A maior parte dos paragangliomas funcionais secretam noradrenalina exclusivamente ou como catecolamina predominante. Quando predomina a epinefrina, deve-se suspeitar de localização intra-adrenal (feocromocitoma)⁽¹²⁾. Em um estudo realizado por Naguib e colaboradores⁽¹³⁾, 41 pacientes com feocromocitoma foram submetidos a dosagem de catecolaminas, que se mostravam aumentadas em 76% dos casos, VMA alterado em 88% e metanefrina, a mais sensível, com 97% dos casos exibindo valores aumentados.

A cistoscopia em mais de 80% dos casos revela um tumor em submucosa no trígono ou na cúpula da bexiga, em contraste com a maioria dos carcinomas de células transicionais da bexiga que envolvem a mucosa.

A urografia excretora pode mostrar falha no enchimento da bexiga ou obstrução ureteral. A ultra-sonografia e a tomografia computadorizada são exames não invasivos inespecíficos, com a vantagem de melhor visualização de lesões menores que 1 cm pela tomografia. A ressonância nuclear magnética pode ser superior à tomografia para estes tumores, mas a experiência com este método é limitada.

A cintilografia através do radiofármaco metaiodobenzilguanidina (131-I MIBG) tem sido aplicada como um método de identificação de tumores originários de tecidos cromafins, tanto adrenais quanto extra-adrenais, sendo pron-

tamente absorvida por estes tecidos. O Iodo 131 MIBG tem estrutura molecular semelhante a noradrenalina e sua incorporação no tecido cromafim é feita por mecanismo similar àquele observado com um neurotransmissor ou hormônio. A utilização deste radiofármaco é valiosa para o diagnóstico de localização torácica, sítio este pouco identificado pela tomografia computadorizada, e também no acompanhamento de alguns paragangliomas malignos⁽¹⁰⁾. O método de captação com Iodo 131 metaiodobenzilguanidina (131-I MIBG) é considerado o mais específico para o diagnóstico dos paragangliomas funcionantes podendo determinar tumores múltiplos ou pequenos, sendo o exame mais sensível para se detectar doença metastática ou recorrente^(14, 15). O papel da MIBG em tumores não funcionantes é desconhecido. O tratamento do paraganglioma de bexiga é primariamente cirúrgico, ou seja, ressecção transuretral, cistectomia total ou parcial. Para excluir a hipótese de doença metastática ou multifocal, Das e colaboradores⁽⁴⁾ recomendam a exploração dos linfonodos pélvicos e retroperitoneais e, se a linfadenopatia metastática é confirmada, a cistectomia radical mais linfadenectomia pélvica superior devem ser consideradas. Casos não suspeitados podem resultar em crise hipertensiva durante a RTU. A preparação pré-operatória do paciente é feita com alfa-bloqueadores e, se necessário, beta-bloqueadores mais hidratação rigorosa para evitar hipotensão após a remoção do tumor. A crise hipertensiva no pós-operatório pode ser controlada com fentolamina ou nitroprussiato de sódio. Os agentes anestésicos halotano e éter devem ser evitados. Deve-se monitorar a hipoglicemia e hipotensão secundária à perda da estimulação adrenérgica no fígado, pâncreas e circulação periférica no pós-operatório. A radioterapia, quimioterapia e 131-I MIBG devem ser consideradas nos casos de doença metastática sintomática, porém apresentam resultados pobres. Massey e Wallner⁽¹⁶⁾ mostraram o alívio da dor óssea com radioterapia em pacientes com doença óssea metastática, entretanto não conseguiram demonstrar bons resultados com a quimioterapia. Os agentes quimioterápicos utilizados incluíram diferentes regimes contendo cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e dacarbazina para quatro pacientes com doença metastática em pulmão, fígado, retroperitônio e costelas. Patel e colaboradores⁽¹⁷⁾ descreveram uma experiência de 15 anos com quimioterapia em pacientes com paraganglioma em diferentes localizações como bexiga, retroperitônio

mediastino, pelvis, cabeça e pescoço e paravertebral. Foram usados diferentes esquemas quimioterápicos contendo ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina e vincristina em 13 pacientes e obtiveram resposta parcial objetiva de 46%, concluindo estes autores serem estas drogas ativas no tratamento de pacientes com paraganglioma. Finalmente, nos últimos 5 anos tem sido utilizada a 131-I MIBG como método terapêutico de palição para tratamento dos tumores derivados da crista neural, podendo aliviar os sintomas, produzir regressões tumorais mas raramente ser curativo⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

O prognóstico do paraganglioma vesical ainda não é bem conhecido devido ao pequeno número de casos e o respectivo seguimento.

Recomendamos à classe oncológica e urológica que fiquem atentos acerca das manifestações clínicas dos paragangliomas, para que não ocorram diagnósticos tardios e que, quando diagnosticados, os pacientes sejam acompanhados periodicamente por um período de tempo prolongado já que recorrências podem ocorrer até 20 anos após a retirada do tumor primário, como descrito na literatura.

A fim de estabelecer-se um tratamento sistêmico padrão, um número maior de trabalhos, com número maior de pacientes deverão ser desenvolvidos, bem como a elaboração de novas drogas.

Referências Bibliográficas

1. Ieestma, J.E. and Price, E.B. Jr. - Paraganglioma of the urinary bladder. *Cancer*, 28: 1063-73, 1971.
2. Sakashita, K.; Tanda, M.; Maru, A.; Koyanagi, T.; Isukamoto, E.; Itoh, K. - Paraganglioma of urinary bladder, visualization with 131 I-MIBG scintigraphy. *Urol Int* 42: 237-40, 1987.
3. Zimmerman, I.J.; Biron, R.E.; Mac Mahon, H.E. - Pheocromocytoma of urinary bladder. *N. England. J Med* 249: 25-6, 1953.
4. Das S.; Bulusa, N.V.; Lowe P. - Primary vesicle pheocromocytoma. *Urology* 21: 20-5, 1983.
5. Schutz, W.; Vogel, E. - Pheocromocytoma of the urinary bladder - a case report and

- review of the literature. *Urol Int* 39: 250-5, 1984.
6. Sweetser P.M; Ohl D.A.; Thompson N.W. - Pheochromocytoma of the urinary bladder. *Surgery* 109(5): 677-81, 1991.
 7. Davaris, P.; Petraki, K.; Arvanitis D.; Papacharalampous, Morakis, A.; Zorzos, S. - Urinary bladder Paraganglioma(UBP). *Path Res Pract* 181: 101-5, 1986.
 8. Frydenberg, M. et al. - Malignant Pheochromocytoma of the urinary bladder - active or inactive. *Br J Urol* 67: 548, 1991.
 9. Heyman, J.; Cheung, Y.; Ghali, V. and Leiter - Bladder Pheochromocytoma: evaluation with magnetic resonance imaging. *J Urol* 141: 1424, 1989.
 10. Edward, M.; Burton, Paul, F. Schellhammer; David, L. Weaver; Robert, A. Woolfitt - Paraganglioma of urinary bladder in patient with neurofibromatosis. *Urology* 27(6): 550-2, 1986.
 11. Bassoon - Zaltzman, C.; Sermer, M.; Lao, T.T.; Druncker, D. - Bladder pheochromocytoma in pregnancy without hypertension. A case report. *J Reprod Med FEB*, 40(2): 149-50, 1995.
 12. Schenker, J.G; Chowers, J. - Pheochromocytoma and pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 26: 739-47, 1971.
 13. Naguib, A.; Samaan, Robert C. Hickey; Paul, E. Shutts - Diagnosis, localization, and management of pheochromocytoma. *Cancer* 62: 2451-60, 1988.
 14. Maurea, S.; Cuocolo, A.; Reynolds, J.C.; Tumeh, S.S. et al. - Iodine- 131- metaiodobenzilguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paraganglioma: Comparison with CT and MRI. *J. Nucl.Med*, 34: 173-9. 1993.
 15. Sisson, J.C. et al. - Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N Engl J* 305:12, 1981.
 16. Massey, V.; Wallner, K. - Treatment of metastatic chemodectoma. *Cancer* 69: 790-2, 1992.
 17. Patel, Shreyaskumar R.; Winchester, David J.; Benjamin, Robert S. - A 15-years experience with chemotherapy of paraganglioma. *Cancer* 76:1476-80, 1995.
 18. Bomanji, J.; Britton, K.E.; Ur, E.; Hawkins, L.; Grossman, A.B.; Besser, G.M. - Treatment of malignant phaeochromocytoma, paraganglioma and carcinoid tumours with 131-I metaiodobenzylguanidine. *Nucl Med Commun* 14(10): 856-61, 1993.
 19. Wiseman, G.A.; Kvols, L.K. - Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled MIBG and somatostatin analogues. *Semin Nucl Med* 25(3): 272-8, 1995.
 20. Gelfand, M.J. - Meta-iodobenzylguanidine in children. *Semin Nucl Med* 23(3): 231-242. 1993.