CLINICAL NOTE

Safe endoscopic resection of gangliocytic paraganglioma of the major duodenal papilla

P. Sánchez-Pobre, S. Sáenz-López, S. Rodríguez, F. Sánchez, I. Alemany¹, G. López¹, F. Colina¹, P. Martínez-Montiel, J. C. Marín, G. Castellano and J. A. Solís Herruzo

Services of Digestive Diseases and ¹Pathology. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Spain

Sánchez-Pobre P, Sáenz-López S, Rodríguez S, Sánchez F, Alemany I, López G, Colina F, Martínez-Montiel P, Marín JC, Castellano G, Solís Herruzo JA. Safe endoscopic resection of gangliocytic paraganglioma of the major duodenal papilla. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 660-664.

ABSTRACT

A case of gangliocytic paraganglioma of the papilla of Vater in a 76-year-old man with a history of recurrent obstructive jaundice is presented. This is the first case of gangliocytic paraganglioma of the major papilla successfully resected by endoscopic ampullectomy.

Key words: Duodenal gangliocytic paraganglioma. Major duodenal papilla tumors. Endoscopic resection.

INTRODUCTION

Gangliocytic paragangliomas (PG) are rare gastrointestinal tumors that are found primarily in the second part of the duodenum (1,2). Histologically, they are composed of three types of cells: epitheloid cells, ganglion cells, and spindle cells. The more common presenting symptoms of these sessile or polypoid tumors are abdominal pain, gastrointestinal bleeding, and biliary obstruction; otherwise they are discovered incidentally (2,3). These tumors are usually benign and can be cured by local excision. However, the finding of regional lymph node metastases (4-6) or recurrence after in-

complete excision has been reported in some cases. The endoscopic resection of periampullary gangliocytic paraganglioma has been described only when the minor papilla was involved (7).

We describe a case of PG of the major papilla without lymph node metastases that presented with recurrent obstructive jaundice and cholangitis. Endoscopic resection by endoscopic ampullectomy was successfully performed, with no later evidence of recurrence.

CASE REPORT

A 76-year-old man with a history of hypertension, inferoposterior myocardial infarction, and drug-controlled coronary three-vessel disease was attended in our department. He underwent subtotal gastrectomy for a perforated duodenal ulcer 25 years earlier. He was referred to our department because of recurrent cholestasis, abdominal pain, and an episode of acute cholangitis. A computed tomography (CT) and a magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen did not identify any obstructive lesion in the bilio-pancreatic tree. The patient underwent an endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), which revealed a sessile polypoid lesion measuring 1.5 cm located at the papilla that caused obstruction of the biliary tree. Its surface was covered by normal duodenal mucosa. An endoscopic sphincterectomy of the papilla was performed (Fig. 1), and biopsy specimens from the lesion showed histological features consistent with gangliocytic paraganglioma. An ecoendoscopy confirmed the submucosal nature of the tumor and a lack of lymphatic spread.

With the diagnosis of PG of the papilla without lymph node involvement, excision of the lesion was decided, in spite of the benign course of the lesion, in order to avoid the potential risk of local growth or lymph node metastasis. Due to the high surgical risk of the patient and the localized nature of the lesion, the tumor was resected endoscopically by ampullectomy.

A histopathological evaluation of the duodenal polypoid lesion showed a well circumscribed tumor with rich vascu-

Recibido: 30-09-03.
Aceptado: 02-10-03.

Correspondencia: P. Sánchez-Pobre Bejarano. Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. Telf: 913 908 199. e-mail: psanchezp@meditex.es

Fig. 1.- Endoscopic sphincterectomy of the major papilla showing an obstructive submucosal lesion.

Esfinterotomía endoscópica de la papila mayor, mostrando una lesión submucosa obstructiva.

larization. Microscopically, three different cell types were recognized: spindle cells arranged in fascicles; polygonal cells with granular eosinophilic cytoplasm and stippled nuclei with some nucleoli arranged in nests, and epithelioid cells with a trabecular or organoid growth pattern (endocrine growth pattern). There were also a number of larger polygonal cells with an eosinophilic cytoplasm and prominent nucleoli (ganglion cells). Necrosis, mitotic figures, and vascular invasion were absent (Fig. 2).

For the last 12 months the patient has been well and free of symptoms, without new episodes of cholestasis, with normal laboratory tests, and without ecoendoscopic signs of biliary obstruction, local recurrence or lymph node metastasis.

DISCUSSION

PGs are rare neuroendocrine submucosal tumors of the gastrointestinal tract that are almost exclusively located in the second portion of the duodenum. In this location, they have been described in the major (5, 8-12) and in the minor papilla (7). There is a slight male predominance. They are usually diagnosed in the sixth decade of life, although patient ages have ranged from 15 to 80 years. The most common presenting symptom is gastrointestinal bleeding, but other cases presented with abdominal pain and, occasionally, biliary obstruction (2,8). Some patients are asymptomatic and tumors are found incidentally (2,5).

Endoscopy reveals a sessile or polypoid submucosal lesion (2). Histologically, it is generally not encapsulated and has a very characteristic pattern. It is typically composed of a variable proportion of ganglion cells with varying degrees of differentiation, spindle cells, and epithelioid cells (3). Epithelioid cells are most numerous. They have a clear cytoplasm and form nests or cords extending to the mucosa and

Fig. 2.- 2a. Gangliocytic paraganglioma (hematoxylin-eosin). Intestinal mucosa on the left side of the figure. Submucosal, not encapsulated tumor. Tumor nests characteristic of paraganglioma growth pattern.

2b. Gangliocytic paraganglioma (hematoxylin-eosin). (Detail in higher magnification). The lesion is composed of three cell types: epithelioid cells, ganglion cells (both cell types appear in the figure), and spindle cells. Epithelioid cells are most numerous, and have a granular or clear cytoplasm and round nuclei with an occasional nucleolus. Ganglion cells (arrow) are larger and have an eosinophilic cytoplasm and prominent nucleoli.

2a. Paraganglioma gangliocítico (hematoxilina-eosina). A la izquierda de la imagen se observa la mucosa intestinal. En la submucosa se aprecia una proliferación neoplásica no encapsulada. Las células neoplásicas se disponen aquí formando nidos celulares en un patrón de crecimiento "paraganglioma-like". En otras áreas (no mostradas en la imagen), la disposición trabecular de las células tumorales recuerda a la de los tumores carcinoides.

2b. Paraganglioma gangliocítico (hematoxilina-eosina). Detalle a mayor aumento. La lesión está constituida por tres tipos celulares: epitelioides, ganglionares (ambos mostrados en la imagen) y fusiformes. Se observa que las células epitelioides, más abundantes, tienen un citoplasma moderado granular eosinófilo o de aspecto claro y núcleos redondeados con ocasionales nucléolos. Las células ganglionares (una de ellas señalada por una flecha) son de mayor tamaño y tienen abundante citoplasma eosinófilo y núcleos de nucléolo prominente.

submucosa. Ganglion cells are sparse, constantly associated with spindle cells. Spindle cells are associated with epithelial cells as sustentacular cells in an organoid pattern, or are aggregated into fascicles or surrounding ganglion cells (10). Using immunohistochemical studies, epithelioid cells are positive for low-molecular weight keratin, chromogranin, pancreatic polypeptide, neuron-specific enolase, serotonin, somatostatin... Spindle cells are always strongly positive for S-100, but also stain with neuron-specific enolase, neurofilaments and vimentine. Ganglion cells are reactive to neuron-specific enolase (1-3,13), neurofilaments and synaptophysin (10). Therefore, epithelial and ganglion cells have neuroendocrine features (10). Ultrastructural studies show neurosecretory granules and neurofilaments, supporting its neuroendocrine nature (10).

The histogenesis of this tumor is not clear. It has been suggested that the tumor arises from an embryonic celiac ganglion or from pluripotential intestinal stem cells, or that the lesion is

due to a hamartomatous proliferation of endodermal cells at the ventral primordium of the pancreas, and neuroectodermally derived ganglion and Schwann cells. However, the finding of regional lymph node metastasis in several reported cases suggest that PG is a true neoplasm (1,4,5).

PG usually have a benign course, but cases of lymph node metastasis and local recurrence have been reported (5,6,9). In such cases, the lesion is usually larger than the tumor of the present case, ranging from 2 to 9 cm, and there are usually local invasion or tumor emboli in the submucosal lymph nodes. If there is evidence or suspicion of lymph node spread, the tumor should be surgically excised. No cases of distant metastasis or of mortality secondary to this tumor have been reported.

The histopathological diagnosis using biopsy specimens taken from the tumor prior to excision is difficult because of its submucosal location. Ecoendoscopy is not useful for the precise diagnosis of this tumor because of the absence of a pathognomonic pattern (7,14,15). However, it provides accurate information about the local and regional staging of this tumor.

This report describes a patient with a history of recurrent obstructive jaundice and an episode of acute cholangitis. CT and MRI did not identify the papillary lesion, which was revealed by ECPR instead. Biopsy specimens were diagnostic as a result of previous sphincterectomy, which allowed access to the submucosa.

The treatment of PG includes the complete excision of the submucosal lesion (2, 4). It is usually performed by surgery, but endoscopic resection has also been carried out with no evidence of recurrence in subsequent years (2,7). Surgical treatment with lymph node dissection is recommended for large lesions or when there is suspicion of lymph node involvement.

Endoscopic resection is recommended for small duodenal PGs that are localized and with no lymphatic spread (7). Tumors of the papilla can be resected by endoscopic ampullectomy (16). Endoscopic resections of PGs located at the minor papilla have also been reported (7). In the present case, the high surgical risk of the patient, the small size of the peripapillary lesion, and the absence of lymph node involvement were the reasons to perform an endoscopic ampullectomy. It was carried out with mild transient bleeding and no other complications. There have been no signs of recurrence at 1-year follow-up.

REFERENCES

1. Perrone T, Sibley RK, Rosai J. Duodenal gangliocytic paraganglioma. An immunohistochemical and ultrastructural study and hypothesis concerning its origin. *Am J Pathol* 1985; 9: 31-41.
2. Scheithauer BW, Nora FE, Lechago J, Wick MP, Crawford BG, Weiland LH, et al. Duodenal gangliocytic paraganglioma. Clinico-pathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Pathol* 1986; 86: 559-65.
3. Stephens M, Williams GT, Jasani B, Williams ED. Synchronous duodenal neuroendocrine tumors in Von Recklinghausen's disease—a case report of coexisting gangliocytic paraganglioma and somatostatin-rich glandular carcinoid. *Histopathology* 1987; 11: 1331-40.
4. Sundararajan V, Robinson-Smith TM, Lowy AM. Duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: e139-41.
5. Hashimoto S, Kawasaki S, Matsuzawa K, Harada H, Makuchi M. Gangliocytic paraganglioma of papilla of Vater with regional lymph node metastasis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1216-8.
6. Dookan DB, Miettinen M, Finkel G, Gibas Z. Recurrent duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis. *Histopathology* 1993; 22: 399-401.
7. Nakamura T, Ozawa T, Kitagawa M, Takehira Y, Yamada M, Yasumi K, et al. Endoscopic resection of gangliocytic paraganglioma of the minor duodenal papilla: case report and review. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 270-3.
8. Evans JD, Wilson PG, Barber PC, Neoptolemos JP. Duodenal gangliocytic paraganglioma presenting as an ampullary tumor. *International J Pancreatol* 1996; 20: 131-4.
9. Inai K, Kobuke T, Yonehara S, Tokuoka S. Duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis in a 17 year old boy. *Cancer* 1989; 63: 2540-5.
10. Altavilla G, Chiarelli S, Fassina A. Duodenal periampullary gangliocytic paraganglioma: report of two cases with immunohistochemical and ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 2001; 25: 137-45.
11. Sajuja P, Malhotra V, Gondal R, Dutt N, Choudary A. Periampullary gangliocytic paraganglioma. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 154-6.
12. Girgis PA, Henthorne WA. Pathologic quiz case: mass at the ampulla of Vater in a 43-year-old man. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1239-40.
13. Furihata M, Sonobe H, Iwata J, Ido E, Ohtsuki Y, Ohnishi S. Immunohistochemical characterization of a case of duodenal gangliocytic paraganglioma. *Pathol Int* 1996; 46: 610-3.
14. Smithline AE, Hawes RH, Kopecky KK, Cummings OW, Kumar S. Gangliocytic paraganglioma, a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. Endoscopic ultrasound findings presented. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 173-7.
15. Buetow PC, Levine MS, Buck JL, Pantograg-Brown L, Emory TS. Duodenal gangliocytic paraganglioma: CT, MR imaging and US findings. *Radiology* 1997; 204: 745-7.
16. Norton ID, Gostout CJ, Baron TH, Geller A, Petersen BT, Wiersema MJ. Safety and outcome of endoscopic snare excision of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 239-43.

Ampulectomía endoscópica eficaz de un paraganglioma gangliocítico localizado en la papila de Vater

P. Sánchez-Pobre, S. Sáenz-López, S. Rodríguez, F. Sánchez, I. Alemany¹, G. López¹, F. Colina¹, P. Martínez-Montiel, J. C. Marín, G. Castellano y J. A. Solís Herruzo

Servicios de Medicina Aparato Digestivo y ¹Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

Se describe un caso de paraganglioma gangliocítico de la papila de Vater, en un varón de 76 años, manifestado con cuadros de ictericia obstructiva recidivante. Este es el primer caso descrito de paraganglioma de la papila mayor resuelto eficazmente mediante ampulectomía endoscópica.

Palabras clave: Paraganglioma gangliocítico duodenal. Tumor duodenal de la papila mayor. Resección endoscópica.

INTRODUCCIÓN

Los paragangliomas gangliocíticos (PG) son lesiones poco frecuentes del tracto gastrointestinal, habitualmente localizados en la segunda porción duodenal (1,2). Se caracterizan histológicamente por la proliferación de tres tipos celulares: células epitelioides, ganglionares y fusiformes. Son tumores sesíles o polipoides que pueden expresarse clínicamente con hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, cuadros obstructivos o descubrirse casualmente (2,3). Estos tumores se consideran generalmente benignos y se curan mediante exéresis local. Sin embargo, en algunas ocasiones se han descrito metástasis en ganglios linfáticos regionales (4-6) o recidiva cuando la exéresis no fue completa. La resección endoscópica del PG de localización papilar ha sido descrita sólo a nivel de papila menor (7).

Se describe un caso de PG de la papila mayor, localizado y sin afectación ganglionar local, que debutó como episodios recurrentes de ictericia obstructiva y colangitis. La resección mediante ampulectomía endoscópica fue eficaz, sin datos de recidiva posterior.

CASO CLÍNICO

Varón de 76 años, con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica tipo infarto agudo infero-posterior con enfermedad de tres vasos controlada con tratamiento farmacológico. Venticinco años antes había sido sometido a gastrectomía subtotal por perforación de úlcera duodenal.

Fue remitido a nuestro servicio por presentar en los dos años previos cuadros recidivantes de colestasis obstructiva, dolor abdominal y un episodio de colangitis aguda. En la tomografía computerizada (CT) y en la resonancia magnética nuclear (RMN) abdominales, no se objetivó ninguna causa obstructiva en el árbol bilio-pancreático. Se realizó una colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) en la que se detectó una formación polipoide sesil de aproximadamente 1,5 cm situada en el área teórica de la papila que estaba recubierta por mucosa de aspecto normal y que provocaba la obstrucción del árbol biliar. Se liberó la papila mediante esfinterotomía endoscópica (Fig. 1) y se tomaron biopsias de dicha lesión, con las que se estableció el diagnóstico de paraganglioma gangliocítico. La ecoendoscopia confirmó su localización submucosa y la ausencia de nódulos linfáticos anormales.

Con el diagnóstico de PG papilar, sin afectación ganglionar, se decidió su exéresis por el riesgo potencial de crecimiento local y de metástasis a nivel linfático, a pesar de la benignidad de la lesión. Dado el elevado riesgo quirúrgico del paciente y la naturaleza localizada de la lesión se resecó el tumor mediante ampulectomía endoscópica. El estudio histopatológico de la lesión duodenal polipoide mostró un tumor bien delimitado y ricamente vascularizado. Microscópicamente se reconocieron tres tipos celulares: células fusiformes dispuestas en fascículos; células poligonales de citoplasma granular eosinófilo y núcleos de cromatina laxa con ocasionales nucléolos formando nidos y células de aspecto epitelioides con un patrón de crecimiento trabecular u organoide (patrón de crecimiento endocrino). Se observaron algunas células poligonales de mayor tamaño con citoplasma eosinófilo y nucléolo prominente (células ganglionares). No se observaron necrosis, invasión vascular ni mitosis (Fig. 2).

Actualmente, tras más de 12 meses de la resección del tumor, el paciente se encuentra asintomático, sin nuevos cuadros de colestasis, con normalidad bioquímica y sin datos ecoendoscópicos de obstrucción del árbol biliar ni de recidiva local o ganglionar.

DISCUSIÓN

Los PG son tumores submucosos neuroendocrinos del tracto gastrointestinal muy poco frecuentes, localizados casi

exclusivamente en la segunda porción duodenal. Dentro de esta localización se han descrito casos en la papila mayor (5,8-12) y menor (7). Este tumor se diagnostica más comúnmente en la sexta década de la vida, con cierto predominio en varones, pero se han descrito casos entre los 15 y los 80 años. La manifestación clínica más frecuente es la hemorragia digestiva, pero se han descrito casos que originaron dolor abdominal, obstrucción y ocasionalmente ictericia obstructiva (2,8). En otros casos puede ser asintomático y detectarse incidentalmente (2,5).

La imagen endoscópica es la de una lesión submucosa, polipoide o sesil (2). Histológicamente es un tumor muy característico, habitualmente no encapsulado. Está compuesto típicamente por una proporción variable de células ganglionares en diferente grado de diferenciación, células epitelioides y células fusiformes (3). Las células epitelioides son las más numerosas. Tienen citoplasmas claros y forman nidos o cordones celulares que se extienden por la mucosa y submucosa. Las células ganglionares están dispersas o forman pequeños grupos, asociadas constantemente a las células fusiformes. Las células fusiformes se asocian con las células epitelioides como si fueran células sustentaculares adoptando un patrón organoide o se agrupan formando pequeños fascículos o rodean a las células ganglionares (10). Usando técnicas de inmunohistoquímica, las células epitelioides son positivas para queratinas de bajo peso molecular, cromogranina, polipéptido pancreático, enolasa neuronal específica, serotonina, somatostatina, insulina, péptido vasoactivo, etc. Las células fusiformes siempre son intensamente positivas para la proteína s100 pero también se tiñen para la enolasa neuronal específica, la proteína neurofilamento y la vimentina. Las células ganglionares son positivas para la enolasa neuronal específica (1-3,13), el neurofilamento y la sinaptofisina (10). Por tanto, las células epitelioides y las células ganglionares tienen características de diferenciación neuroendocrina (10).

El estudio ultraestructural demuestra la presencia de gránulos neurosecretores y neurofilamentos, confirmando igualmente su naturaleza neuroendocrina (10). La histogénesis de este tipo de tumor no está clara. Se ha sugerido su origen en células embrionarias del ganglio celiaco o en células pluripotenciales localizadas en la base de las glándulas intestinales. También se especula con que se originaran en la proliferación hamartomatosa de células ectodérmicas derivadas de células epiteliales del primordio ventral pancreático o en el neuroectodermo de las células de Schwann. El

hecho de que se hayan publicado casos con metástasis ganglionares sugiere que se trate de una verdadera neoplasia (1,4,5).

El curso clínico de los PG, suele ser benigno, pero se han descrito algunos casos con metástasis en ganglios linfáticos o con recidiva local (5,6,9). En estos casos, la lesión suele ser de mayor tamaño que el que presentamos, oscilando entre 2 y 9 cm, y con frecuencia se detecta invasión local o émbolos tumorales en los linfáticos de la submucosa. La presencia o sospecha de afectación ganglionar local obliga a su exéresis quirúrgica. No se ha descrito, sin embargo, ningún caso de metástasis a distancia ni mortalidad secundaria a este tumor.

El diagnóstico histológico mediante biopsias previas a la resección es difícil dada su localización submucosa. La ecoendoscopia no es útil para el diagnóstico específico de este tumor, ya que carece de un aspecto ecográfico patognomónico (7,14,15). Sin embargo, es de gran importancia para confirmar su localización típicamente submucosa, su extensión local, reseabilidad y para poder excluir afectación linfática regional.

En el caso que referimos, el tumor se presentó con cuadros de ictericia obstructiva recurrente y con un episodio de colangitis aguda. Ni la TC ni la RMN detectaron la lesión papilar, pero sí la CPRE. La biopsia fue diagnóstica, gracias a que la esfinterotomía previa permitió el acceso a la submucosa.

El tratamiento de los PG consiste en la exéresis completa de la lesión submucosa (2,4). Esto generalmente se realiza mediante cirugía, pero también se ha realizado por vía endoscópica sin recidiva en años de seguimiento posterior (2,7). Se aconseja la resección quirúrgica con exéresis ganglionar local cuando la lesión es grande o se sospecha la afectación ganglionar local.

En los PG duodenales pequeños, localizados y sin afectación de ganglios linfáticos locales se aconseja la resección endoscópica (7). Los tumores de la papila pueden ser extirpados por ampulectomía endoscópica (16) y también se ha descrito la resección endoscópica de PG localizados en la papila menor (7). En nuestro caso, el elevado riesgo quirúrgico del paciente, el pequeño tamaño de la lesión peripapilar y la ausencia de afectación ganglionar local nos decidieron a realizar una ampulectomía endoscópica. Esta se llevó a cabo con un mínimo sangrado autolimitado y sin otras complicaciones. En el seguimiento del paciente, durante más de un año, no se han presentado signos de recidiva.