

TRIADA DE CARNEY INCOMPLETA E HIPERTENSION ARTERIAL EN UNA MUJER JOVEN

**ALBERTO ALLIEVI, VALENTINA ARAYA, CECILIA CALVAR, CONRADO CIMINO,
HUGO DELLE PIANE, GABRIELA DIAZ, MARTA GIANNI, LUDMILA PRUDKIN**

Unidad A de Clínica Médica, Servicio de Cirugía General, Sección Endocrinología, Servicio de Gastroenterología, Servicio de Patología, Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires

Resumen Se presenta un caso de paciente joven, con triada de Carney incompleta que cursa hipertensión arterial de dos años de evolución y anemia ferropénica grave por pérdida crónica de sangre por tubo digestivo, con tumores gástricos múltiples y paraganglioma pararenal. No presenta aún desarrollo de condromas pulmonares visibles por tomografía axial computada. En nuestra paciente el paraganglioma no resultó funcional. Resaltamos que la presencia de tumores gástricos múltiples en un adulto joven debe sugerir la posibilidad de tumores estromales (GIST), cuyo diagnóstico por biopsia endoscópica es difícil debido a su localización profunda, situada en las capas musculares de la pared gástrica. Asimismo queremos remarcar la importancia de las técnicas de marcación descritas para el diagnóstico preciso. El seguimiento debe ser constante dado el pronóstico incierto de estos tumores. Los condromas pulmonares pueden aparecer años después de la resección del GIST y ser confundidos con metástasis del GIST.

Palabras clave: paraganglioma, GIST, condromas

Abstract *Incomplete Carney's triad and arterial hypertension in a young woman.* The case of young woman with arterial hypertension diagnosed two years before, is here presented; she had a ferropenic anemia caused by digestive loss of blood. Multiple gastric tumors and pararenal non functioning paraganglioma were found. No chondromas were detected. An incomplete Carney's Triad was diagnosed. We remark that multiple gastric tumors in a young adult suggest the possibility of gastrointestinal stromal tumors (GIST) Endoscopic biopsy frequently is not effective because these tumors are deep placed in the muscular gastric layers. The importance of specific techniques for a positive diagnosis are emphasized. Continuous follow up is needed because these tumors have uncertain prognosis. Lung chondromas may appear years later after the GIST was removed and might be confused with GIST metastases.

Key words: paraganglioma, GIST, chondromas

En 1977, Carney y colaboradores publicaron la asociación de tumores poco frecuentes: tumores del estroma gastrointestinal (leiomiomas); condromas pulmonares y paragangliomas extraadrenales. Esta entidad se conoce como triada de Carney¹. Hasta el momento han sido informados menos de 100 casos en la literatura mundial, la serie más larga es la publicada por Carney en 1999 con un total de 79 casos, incluyendo un estudio estadístico, clínico, patológico y pronóstico². No ha sido comprobada ninguna alteración genética subyacente, la tendencia general es considerar esta entidad bajo un patrón hereditario y familiar². Es importante diferenciar la triada o síndrome de Carney del complejo de Carney, que constituye una neoplasia endocrina múltiple que se presenta con tumores cardíacos, endocrinos, cutáneos y neurales con

lesiones pigmentadas en piel y mucosas. Este complejo tiene una herencia definida bajo un patrón autosómico dominante, y se lo relaciona con la mutación del gen supresor PRKAR1A³.

Si bien la hipertensión arterial en pacientes jóvenes es una enfermedad de baja prevalencia, las hipertensiones arteriales secundarias son más frecuentes dentro de este grupo etario. Se debe efectuar un estudio riguroso para determinar su etiología. La causa más común de hipertensión arterial primaria es la esencial y de la hipertensión arterial secundaria la renovascular. Cuando una hipertensión arterial en un paciente joven se asocia a tumores digestivos esta entidad debe ser tenida en cuenta.

Caso clínico

Mujer de 22 años que ingresa a este Hospital por melena, anemia e hipertensión arterial. Refiere hipertensión de 2 años de evolución en tratamiento con enalapril. En el último año,

Recibido: 18-V-2005

Aceptado: 15-XI-2005

Dirección Postal: Dr. Hugo Rafael Delle Piane, Alsina 89, 1642 San Isidro, Buenos Aires, Argentina
Fax (54-11) 4747-1833 e-mail: hdelle@intramed.net

cuadros compatibles con melena en forma intermitente y episodios aislados de hematemesis. Al examen físico se presentaba lúcida, afebril, frecuencia cardíaca de 125 por min, con hipotensión ortostática, palidez de piel y mucosas, obesidad centrípeta y abdomen globoso con hepatomegalia leve. Laboratorio de ingreso: hematocrito 15.3%; hemoglobina 4.5 g%; glóbulos blancos 13 400/mm³; plaquetas 566 000/mm³; glucemia 108 mg %; urea 21 mg %; Na 138 meq/l; K 4.6 meq/l. Radiografía de tórax: sin alteraciones.

En la videofibroendoscopia digestiva alta se observó en el estómago la presencia de varias lesiones elevadas, la mayor "polilobulada", cubierta de mucosa normal, y hacia cara posterior de color rojo vinoso. Se tomaron biopsias.

La ecografía abdominal no reveló alteraciones viscerales.

En la seriada esófago gastro duodenal se visualizaron dos lesiones de aspecto submucoso hacia cara anterior del cuerpo y antro gástrico. La resonancia magnética nuclear reveló la presencia de múltiples formaciones nodulares sólidas en pared gástrica, con proyección de las mismas hacia la transcavidad de los epilones que deforman el cuerpo y la cola del páncreas. También se observó una formación nodular a la altura del hilio renal izquierdo de 15 mm, con agrandamiento de la glándula suprarrenal izquierda que no reforzaba con gadolinio.

La arteriografía mostró una imagen pararenal vascularizada por una pequeña arteria que nace directamente de la aorta, y una imagen de gran tamaño no vascularizada en el cuerpo del estómago.

En el centellograma con yodo-metil-bencil-guanidina (MIBG) la glándula suprarrenal no captó el radiotrazador.

La tomografía axial computada de tórax fue normal (ver Tablas 1 y 2).

También fueron normales el ecocardiograma y fondo de ojo.

El diagnóstico preoperatorio fue hipertensión arterial, hemorragia digestiva, tumor de la pared gástrica, tumor pararenal compatible con paraganglioma.

Se realiza gastrectomía total con esófago-yeyuno-anastomosis en Y de Roux término lateral, resección de tumor pararenal izquierdo.

Hubo buena evolución en los 6 meses posquirúrgicos, con supresión progresiva de la medicación antihipertensiva.

En la macroscopia de estómago de la pieza quirúrgica de gastrectomía había múltiples nódulos tumorales de ubicación subserosa y submucosa, sésiles y subpediculados localizados predominantemente en curvatura menor y cara posterior. El mayor de ellos de 9 x 6 x 5 cm, de tejido sólido rosado, de consistencia firme con áreas quísticas. Uno de los nódulos submucoso mostraba erosión central superficial.

La microscopia reveló que los nódulos gástricos estaban constituidos por proliferación celular con patrón epitelioide,

fusocelular, alveolar y de células claras, con conteo mitótico 3/50 campos de alto aumento. CD117 (C-KIT) fue positivo, este es un receptor tirosin-cinasa que actúa como elemento fundamental en la mayoría de los GIST. Diagnóstico: tumor estromal gástrico con diferenciación a músculo liso.

Se halló nódulo pararenal de 3 cm de diámetro mayor, de superficie lisa, ligeramente mamelonada al corte sólido, homogéneo, pardo amarillento de consistencia blanda, constituido por células de variable tamaño con citoplasma granular, delimitado por tractos delgados de tejido fibroconectivo, cromogranina y sinaptofisina positivos; son marcadoras de las células de origen neuroendocrino y constituyen un marcador de las vesículas secretoras de dichas células. Diagnóstico: paraganglioma extra-adrenal.

Discusión

La tríada de Carney incluye la presencia de tumores del estroma gastrointestinal, a menudo múltiples; condromas pulmonares y paragangliomas extra-adrenales, en pacientes jóvenes^{4, 6, 7}. El 85% de los pacientes afectados son de sexo femenino y la edad de diagnóstico varía desde 7 a 40 años. Al momento del diagnóstico, sólo el 1% presentó la tríada completa, 34% dos componentes y 65% un solo tumor. El período de aparición del segundo tumor es de 8.4 años y entre el segundo y el tercero de 5.9 años⁵.

Los tumores del estroma gastrointestinal se presentan en aproximadamente un 73%, los condromas pulmonares en un 15% y los paragangliomas extra-adrenales en un 10%⁵.

La clínica varía de acuerdo al tumor sintomático. La mayoría de los pacientes consultan por hemorragia gastrointestinal o anemia ferropénica debida a la misma o con menor frecuencia por el hallazgo radiológico de masas pulmonares^{2, 6}. Nuestra paciente se presentó con anemia e hipertensión arterial. En el caso del paraganglioma, las manifestaciones habituales que permiten el diagnóstico son la presencia de una masa asintomática, 50% o la aparición de hipertensión arterial 50%¹¹.

Los tumores del estroma gastrointestinal representan un grupo heterogéneo de neoplasias que aparecen en cualquier sector del tubo gastrointestinal⁸. Existen ciertas evidencias actuales de su probable origen en las células de Cajal, éstas se encuentran normalmente dentro del plexo mioentérico y están involucradas en la actividad marcapaso del intestino. Dichas células expresan la proteína KIT⁸, que generalmente se identifica utilizando el anticuerpo monoclonal CD 117. Estos tumores presentan un curso clínico impredecible, aunque se considera que ciertos parámetros indican una mala evolución (tamaño mayor de 5 cm, conteo mitótico mayor de 5/50 campos de alto aumento, ulceración mucosa)^{9, 10}.

El paraganglioma pertenece a un grupo de tumores catecolaminosecretantes, siendo el feocromocitoma su principal referente. Estos tumores pueden ser bilaterales (10%), familiares (10%) y extraadrenales (10%), en cuyo caso siendo funcionantes se denominan paragangliomas.

TABLA 1.- *Dosajes de catecolaminas urinarias*

Adrenalina	6.0 µg/24 h
Noradrenalina	30.0 µg/24 h
Ácido vainillín-mandélico	4.6 mg/24 h
5-hidroxiindolacético	2.9 mg/24 h

TABLA 2.- *Dosajes plasmáticos*

Aldosterona	168.0 pg/ml
Renina	4.2 pmol/l
Cortisol plasmático	12.9 µg/dl

Los parámetros morfológicos tales como el pleomorfismo, la actividad mitótica; la necrosis y la invasión vascular han sido referidos como de mal pronóstico. Sin embargo, la evolución concreta de un determinado tumor es incierta y se basa principalmente en el hallazgo de lesiones metastásicas. Clínicamente se manifiestan con hipertensión sostenida en la mayoría de las veces. El diagnóstico se realiza mediante la demostración de catecolaminas y sus metabolitos en la orina, métodos por imagen para su localización y centellograma con MIBG¹¹.

Se realizó diagnóstico de tríada de Carney incompleta basándose en los hallazgos clínicos, de imágenes, y anatomopatológicos. La presencia de múltiples tumores estromales gástricos es la causa de la hemorragia digestiva y la consecuente anemia ferropénica presentada por la paciente.

En este caso, el tumor gástrico de mayor tamaño superaba ampliamente el criterio para predecir su curso clínico, si bien el conteo mitótico era menor al considerado de mala evolución. No se detectaron lesiones metastásicas en los estudios por imágenes ni intraoperatoriamente.

Al ingreso, la paciente presentaba hipertensión arterial que requirió medicación. Los valores de catecolaminas y sus metabolitos urinarios fueron normales. El centellograma con MIBG fue negativo, lo que implica paraganglioma no funcionante. El tumor se diagnosticó por histología y fue confirmado por la inmunomarcación positiva para cromogranina y sinaptofisina. Podemos considerar como agravantes potenciales de su hipertensión, a sus antecedentes familiares y su obesidad^{12, 13, 14}.

Finalmente, creemos importante destacar que los condromas pueden aparecer años después de haber sido extirpado el tumor estromal, y que en esa circunstancia el diagnóstico diferencial entre la presencia de condromas y metástasis del tumor estromal es sumamente difícil antes de la cirugía.

Bibliografía

1. Carney JA, Sheps SG, Go VL, Gordon H. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma, and pulmonary chondroma. *N Eng J Med* 1977; 296: 1517-8.
2. Carney JA. Gastric stroma sarcoma, pulmonary chondroma, and extra adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component and possible familial occurrence. *Mayo Clinic Proceedings*, 1999; 74: 543-52.
3. Stratakis Ca, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: Diagnostic criteria and recommendations for patient's evaluation. *J Clin Endocr Metab*. 2001; 86: 4041-46.
4. Harrison's Principles of Internal medicine. 15th. edition. McGraw-Hill Professional, 2001.
5. Williams CI, Hayman LL, Daniels SR, et al. Chealt childhood. *Circulation* 2002; 106: 143-60.
6. Carney JA. The triad of leiomyosarcoma, pulmonary chondroma and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five-year review. *Medicine* 1983; 62: 159-69.
7. Wick MR, Ruebner BH, Carney JA. Gastric tumors in patients with pulmonary chondroma or extra-adrenal paraganglioma. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 527-31.
8. Barcat JA. Sobre los tumores del estroma gastrointestinal *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 291-4.
9. Appelman HD. The Carney triad: a lesson in observation, creativity, and perseverance. *Mayo Clinic Proceedings* 1999; 74: 638-40.
10. Trupian JK, Stewart RE, Misick C, Appelman HD, Goldblum JR. Gastric stromal tumors. A clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviors. *Am J Pathol* 2002; 26: 705-14.
11. Colowel AS, D'Cunha J, Maddaus MA. Carney's triad paragangliomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1011-2.
12. Masuo K, Mikani H, Oghiara T, Tuck ML. Familial obesity, sympathetic activation and blood pressure level. *Blood Press* 2001; 10: 199-204. (Abstract).
13. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children. *Hypertension* 2002; 40: 441-7.
14. Bloomgarden ZT. Obesity, hypertension and insulin resistance. *Diabetes Care* 2002; 25: 2088-97.

L'homme qui est tout entier à son métier, s'il a du génie, devient un prodige; s'il n'en a point, une application opiniâtre l'élève au-dessus de la médiocrité.

El hombre que se entrega de lleno a su menester, si es un genio se convertirá en un hombre prodigioso; si no lo es, la tenaz aplicación al trabajo lo elevará por encima de la mediocridad.

Denis Diderot (1713-1784)