

# Feocromocitoma: nuevas perspectivas en diagnóstico y seguimiento

## *Pheochromocytoma: new insights in diagnosis and monitoring*

ANA VIEITES<sup>a</sup>, GABRIELA SANSÓ<sup>a</sup>, IGNACIO BERGADÁ<sup>a</sup>, MARTA BARONTINI<sup>a</sup>

### RESUMEN

La hipertensión arterial es una patología de menor frecuencia en pediatría que en la edad adulta, sin embargo existen diversas etiologías que la pueden originar y es fundamental realizar diagnóstico certero de las mismas. El feocromocitoma es un tumor endócrino, originado en el tejido cromafín y constituye una importante causa de hipertensión secundaria. Puede ser esporádico o formar parte de diversos síndromes familiares, como la enfermedad de von Hippel Lindau, la Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 2, los síndromes de Feocromocitoma/Paraganglioma Familiar tipo 1, 2, 3 y 4, y la Neurofibromatosis tipo 1. Además, en la actualidad se han descrito más de 15 genes susceptibles que han sido implicados en casos familiares. Siendo tumores altamente heredables, se recomienda realizar pruebas genéticas en todos los pacientes, incluso en aquellos con una historia familiar comprobable. El diagnóstico de la enfermedad hereditaria mejora la atención del paciente y permite el diagnóstico precoz en familiares.

**Palabras clave:** Hipertensión endócrina, Feocromocitoma, Feocromocitoma familiar.

### ABSTRACT

Arterial hypertension is a less frequent condition in paediatrics than in adulthood, but due to the high proportion of secondary causes, the search for the aetiology is crucial for an adequate diagnosis and treatment. Pheochromocytoma is an endocrine tumor originated in the chromaffin tissue. It is an important cause of secondary hypertension. It can be sporadic or part of several hereditary syndromes, such as von Hippel Lindau disease, Multiple Endocrine Neoplasia type 2, Pheochromocytoma/Familial Paraganglioma syndromes type 1, 2, 3

and 4, and type 1 Neurofibromatosis. In addition, more than 15 susceptible genes have been described in familial pheochromocytoma. Being highly heritable tumors, genetic testing of tumor susceptibility is recommended in all patients, even in absence of a family history. The diagnosis of the hereditary disease improves the patient's attention and allows early diagnosis in relatives.

**Key words:** Endocrine hypertension, Pheochromocytoma, Familial pheochromocytoma.

La hipertensión arterial (HTA) es una patología que presenta una prevalencia del 1 al 3% en la población pediátrica y puede alcanzar al 10% en la adolescencia.<sup>1</sup> En este grupo etario la búsqueda de posibles causas de HTA es fundamental por la mayor proporción de HTA secundaria. La hipertensión endócrina puede ser una de las principales etiologías, correspondiente al 1-3% de los casos de HTA en pediatría. Dentro de estas últimas, el feocromocitoma (Feo) es un tumor endócrino, productor de catecolaminas, originado en el tejido cromafín que se localiza en la médula adrenal (85%) o en el tejido cromafín extraadrenal (15%). En sentido estricto, el término feocromocitoma se refiere a los tumores que derivan de la médula suprarrenal. Los tumores con características similares, tanto clínicas y farmacológicas como bioquímicas, que derivan del tejido cromafín extraadrenal, se denominan paragangliomas (Pgl). Los Pgl se dividen en dos grupos: aquellos que se originan en tejidos derivados del

a. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE). Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Ana Vieites: anavieites@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.



sistema parasimpático (se encuentran a lo largo de los nervios craneales y del vago, por ejemplo, los tumores del glomus, quemodectomas, los tumores del cuerpo carotideo) y aquellos que derivan del tejido cromafín extraadrenal asociado al simpático (designados habitualmente como feocromocitomas extraadrenales).<sup>2</sup> Éstos se originan en restos cromafines adyacentes a los ganglios simpáticos, y se pueden encontrar en cualquier sitio a lo largo de la aorta, en el órgano de Zuckerkandl, la pelvis, la vejiga, el mediastino posterior o el cuello.

Aproximadamente entre el 10 y el 15% de los Feos son tumores adrenales bilaterales o múltiples y el 10% de los mismos son malignos. Se los han descrito en cualquier momento de la vida, desde pocos meses hasta la octava década, con picos de incidencia en la preadolescencia, la adolescencia, la tercera y cuarta década de la vida. No existe preferencia de presentación por sexo, salvo en la infancia, donde hay un predominio por el sexo masculino, que es más evidente por debajo de los 10 años de edad.

La sintomatología clínica está dada por la hipersecreción de catecolaminas producidas por el tumor. Las diversas manifestaciones reflejan variaciones en la liberación de las hormonas, su patrón de liberación y diferencias individuales en la sensibilidad a las catecolaminas.

No hay correlación entre los niveles de catecolaminas circulantes y la HTA presentada por los pacientes. Los síntomas y signos son variados, a menudo desconcertantes y el tumor puede imitar una variedad de condiciones clínicas que conducen a diagnósticos erróneos.<sup>2,3</sup>

La manifestación más característica del Feo y del Pgl es la HTA. Menos frecuentemente, el diagnóstico se realiza por el efecto de masa producido por el tumor o por el hallazgo incidental en un estudio por imágenes. En los niños la HTA es más frecuentemente sostenida (93%), con o sin crisis paroxísticas sobreagregadas, sin embargo, puede haber casos de HTA paroxística exclusivamente (7%). Otros signos y síntomas que orientan al diagnóstico son cefaleas y sudoración. La cefalea es muy frecuente (90%) y de gran valor clínico. La sudoración también es sumamente constante (90%). En general es muy intensa y generalizada y ocurre en forma de accesos varias veces en el día. Las tríadas HTA, cefalea y sudoración o taquicardia, cefalea y sudoración obligan a descartar la presencia de feocromocitoma y es común a todas las edades.

Otros signos y síntomas que se presentan con frecuencia variable son: dolor retroesternal, palpaciones, nerviosismo, temblor, náuseas, debilidad, dolor abdominal, cuadros psiquiátricos, pérdida de peso, diabetes o curva de tolerancia a la glucosa patológica y alteraciones visuales.

Muchos pacientes son asintomáticos o tienen signos y síntomas tan discretos que pueden pasar desapercibidos, que retrasan el diagnóstico de la enfermedad con consecuencias irreparables. En los adultos el feocromocitoma es una causa frecuente de incidentaloma suprarrenal, habiéndose encontrado entre el 1,5-30% de ellos.<sup>4,5</sup>

En los niños se ha observado un mayor porcentaje de pacientes que presentan feocromocitoma o paraganglioma como parte de un síndrome genético.

Cuando el paciente no presenta una historia familiar positiva de Feo/Pgl ni una signo-sintomatología compatible con un síndrome familiar se denomina "esporádico". Sin embargo, esta denominación basada en la información clínica, no excluye la posibilidad de la presencia de una mutación germinal en alguno de los genes susceptibles, por lo que el tumor es "aparentemente esporádico".

Actualmente se considera que un 24% de los pacientes tiene una patología familiar, elevándose al 40% cuando se considera solamente la población por debajo de los 20 años. Los estudios de biología molecular han hecho posible diferenciar la enfermedad esporádica de la hereditaria, modificándose el manejo médico no solamente del paciente sino también de su familia.

El Feo que aparece en pacientes jóvenes o niños, bilateral, múltiple o extraadrenal, se asocia significativamente con la presencia de mutaciones.<sup>6,7</sup> En los niños y adolescentes se encuentra una fuerte predominancia de alteraciones en el gen VHL seguido de SDHB, RET y NF1.

## SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A FEOCROMOCITOMA

### 1. Enfermedad de von Hippel Lindau (VHL)

Es un síndrome tumoral familiar autosómico dominante causado por mutaciones del gen VHL. Su prevalencia es de aproximadamente 1/36000 nacidos vivos. Predispone al desarrollo de distintos tumores, benignos y malignos. Se caracteriza por la presencia de hemangioblastomas del sistema nervioso central, médula espinal y retina, tumores quísticos o carcinomas de células claras de riñón y

tumores o quistes pancreáticos o del saco endolinfático. El tumor endócrino más frecuente es el Feo que se presenta habitualmente en la infancia como primera manifestación de la enfermedad.

Según la presentación clínica se lo clasifica en: VHL tipo 1: ausencia de Feo y presencia del resto de la patología en los diversos órganos. VHL tipo 2: con Feo. Se subdivide en: 2A: Feo y hemangioblastoma, 2B: Feo, hemangioblastoma, tumores o quistes de páncreas y/o carcinoma de células renales y 2C: Feo únicamente.

El Feo en la enfermedad de VHL tiene comienzo más temprano (en general antes de los 19 años), es a menudo bilateral o múltiple y la malignidad es poco frecuente, alrededor del 5% o menor. La HTA es el síntoma más frecuente y suele ser permanente o con crisis graves.

Sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes puede estar normotenso o asintomático. Los Feos en la enfermedad de VHL muestran un fenotipo noradrenérgico franco. La NA representa el 98% de la secreción del tumor y la A sólo el 1,5% del contenido catecolaminérgico total.

La proteína VHL tiene influencia sobre múltiples procesos que involucran la respuesta fisiológica a la hipoxia, angiogénesis, apoptosis y metabolismo energético.<sup>8-10</sup>

## 2. Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 2 (MEN 2)

Es un síndrome hereditario cuya prevalencia estimada en la población general es de 1/40000 personas. Se caracteriza por el desarrollo de tumores que involucran las células C de la glándula tiroides, la médula adrenal y las glándulas paratiroideas. La manifestación característica y que marca el pronóstico de la enfermedad es el carcinoma medular de tiroides. De acuerdo con las diferentes glándulas involucradas se divide en tres diferentes síndromes: MEN 2A, MEN 2B y Carcinoma Medular de Tiroides Familiar.<sup>11</sup>

El carcinoma medular de tiroides (CMT) en general es la primera manifestación del MEN 2 y aproximadamente la mitad de los pacientes con MEN 2 A y MEN 2 B desarrollan el feocromocitoma entre los 30-40 años.<sup>10,11</sup>

En el MEN 2B el 100% de los pacientes presenta un fenotipo caracterizado por hábito marfanoide, ganglioneuromas en labios y lengua, y ganglioneuromatosis intestinal. Es muy importante reconocer esta patología en la infancia, lo más tempranamente posible para instaurar el tratamiento precozmente, dada la gran agresividad que presenta el

CMT en esta enfermedad.

El MEN 2 es causado por una mutación en la línea germinal del proto-oncogén RET. Se transmite a la descendencia en forma autosómica dominante. Actualmente puede realizarse la identificación del defecto genético de los portadores asintomáticos, permitiendo el diagnóstico y la terapéutica (tiroidectomía preventiva) en estadios tempranos de la enfermedad. La penetrancia del gen es completa, sin embargo, la expresión clínica de cada componente del síndrome es variable en las familias afectadas.

El Feo generalmente es benigno (5% son malignos) y bilateral, pero puede afectarse primero una adrenal y años más tarde la glándula contralateral. Se suele acompañar de hiperplasia de la médula adrenal. Los síntomas típicos de Feo son frecuentemente discretos o aun ausentes, por lo que los pacientes deben ser controlados bioquímicamente. Tienen un fenotipo adrenérgico característico y se presentan clínicamente con taquicardia o crisis paroxísticas más que con HTA sostenida. La tríada taquicardia, sudoración y cefalea se encuentra en el 40-80% de los pacientes.

Otras manifestaciones frecuentes son ansiedad, hiperglucemia o diabetes. La determinación de los niveles de adrenalina y metanefrina son los métodos de elección para el diagnóstico de estos pacientes.<sup>13</sup> El screening de Feo en los pacientes con MEN 2 es clínicamente relevante dado que el 8-10% de los pacientes muere por un Feo no diagnosticado que aún si es asintomático aumenta el riesgo quirúrgico durante la tiroidectomía.

## 3. Síndrome de Feocromocitoma/Paraganglioma (Feo/Pgl) Familiar

La succinato dehidrogenasa (SDH), es un complejo enzimático mitocondrial con un importante rol en la fosforilación oxidativa y en sensar el oxígeno intracelular. Tiene cuatro subunidades: SDHD, SDHA, SDHC y SDHB que dan nombre a cada uno de los genes. Las mutaciones germinales en cada uno de estos genes supresores tumorales dan fenotipos diferentes dando los Síndromes de Paraganglioma familiar tipo 1, 2, 3 y 4 (PGL1, PGL2, PGL3 y PGL4 respectivamente). Las mutaciones identificadas son inactivantes, confirmando la abolición de la actividad y activando los pasos relacionados con la hipoxia.<sup>15</sup>

El PGL 1 se produce por mutaciones en el gen SDHD. Su alteración se asocia predominantemente a la presencia de Pgl de cabeza y cuello, tumo-



res localizados más frecuentemente en el glomus carotídeo presentes en el 63%, Feo en el 45% y tumores adrenales bilaterales en el 27%. El PGL 3 se produce por mutaciones en el gen SDHC que codifica para la subunidad más grande del citocromo b. Se han descrito mutaciones en SDHC en familias con Pgl de cabeza y cuello, aunque también se han descrito algunos casos de Feo. El PGL 4 se produce por mutaciones en el gen SDHB que codifica para la subunidad B, catalítica de la SDH. Sus mutaciones se relacionan con la presencia de tumores extraadrenales que presentan gran agresividad. Se desarrollan Pgl abdominales extraadrenales en el 81% y Feo adrenales en el 33% de los portadores. El 71% de los pacientes portadores de mutaciones en esta subunidad desarrollan enfermedad maligna.<sup>16,17</sup>

Las mutaciones en la subunidad A (SDHA) se asocian al desarrollo de Feo y desórdenes neurológicos.

Existe otro gen relacionado con la función de la succinato deshidrogenasa: SDHAF2 que codifica para un factor 2 requerido para el ensamble de la SDH y la subsiguiente actividad y estabilidad. Se han descrito pocas familias con mutaciones en este gen con paragangliomas de cabeza y cuello.<sup>18</sup>

#### 4. Neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinhausen (NF1)

La NF1 es la enfermedad familiar que predispone al desarrollo de tumores del sistema nervioso periférico. Se caracteriza por la presencia de manchas café con leche, neurofibromas, hamartomas del iris (nódulos de Lisch) y efélides en las regiones axilares y/o inguinales. El diagnóstico es clínico y tan característico que no es necesario realizar el estudio de biología molecular. La prevalencia es de 1/3000 recién nacidos vivos.

Hace mucho tiempo que se conoce la asociación entre NF1 y Feo la prevalencia estimada es entre 0,1% y 5,7%, pero se ha encontrado en autopsias de pacientes con neurofibromatosis entre 3,3-13%. Según una revisión de 148 pacientes, el promedio de edad de diagnóstico de Feo es de 42 años: el 84% de los pacientes presentó tumor solitario adrenal, 9,6% enfermedad adrenal bilateral y el 6,1% Feos extraadrenales. Se identificaron tumores malignos en el 11,5%. La actividad secretora del feocromocitoma en la NF1 se asemeja a la presentada por los tumores producidos en la Neoplasia Endócrina Múltiple con predominio adrenérgico.<sup>19,20</sup>

La mayoría de los feocromocitomas y para-

gangliomas familiares son causados por una única mutación de la línea germinal, lo que significa que son tumores altamente heredables. Por esta razón es que se recomienda realizar pruebas genéticas en todos los pacientes, independientemente de una historia familiar comprobable. Dada su alta heterogeneidad genética se han descrito hasta la actualidad más de 15 genes susceptibles que han sido implicados en casos familiares, aunque dado el permanente hallazgo de nuevas alteraciones genéticas y por lo tanto la escasa cantidad de pacientes descritos todavía no ha sido posible definir con certeza los síndromes para estos genes: KIF 1B, TMEM 127, MAX, EGLN 1, FH, EPAS1, MET.<sup>21-23</sup>

Los algoritmos de pruebas genéticas basadas en características clínicas (localización tumoral, malignidad, características sindrómicas acompañantes), perfil bioquímico (perfil de catecolaminas secretadas por el tumor) o inmunohistoquímica, han sido desarrollados para ayudar a priorizar las pruebas genéticas, cuando se estudia un solo gen (minoría de los casos) o más de un gen susceptible de Feo/Pgl Familiar (mayoría de los casos).

Aunque este enfoque es útil para los pacientes en los que se identifica rápidamente una mutación patogénica responsable del fenotipo del paciente, resulta complicado cuando esta rápida identificación es negativa. El uso de nuevos métodos de secuenciación utilizando las plataformas NGS (Secuenciación de Nueva Generación) mejorará la capacidad de pruebas genéticas por muchos órdenes de magnitud. La implementación de NGS ha sido un cambio de paradigma en la investigación genética y ahora se considera el estándar de oro para el diagnóstico genético.

Actualmente el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" dispone del estudio molecular de los genes, RET, VHL, SDHB y SDHD, frecuentemente involucrados en el desarrollo de Feo/Pgl. La implementación del uso de paneles, utilizando las nuevas plataformas de nueva generación, mejorará el diagnóstico de estos síndromes por la incorporación de más de 15 genes susceptibles, permitiendo aumentar la sensibilidad de detección de las enfermedades hereditarias involucradas acortando además el tiempo de trabajo necesario.

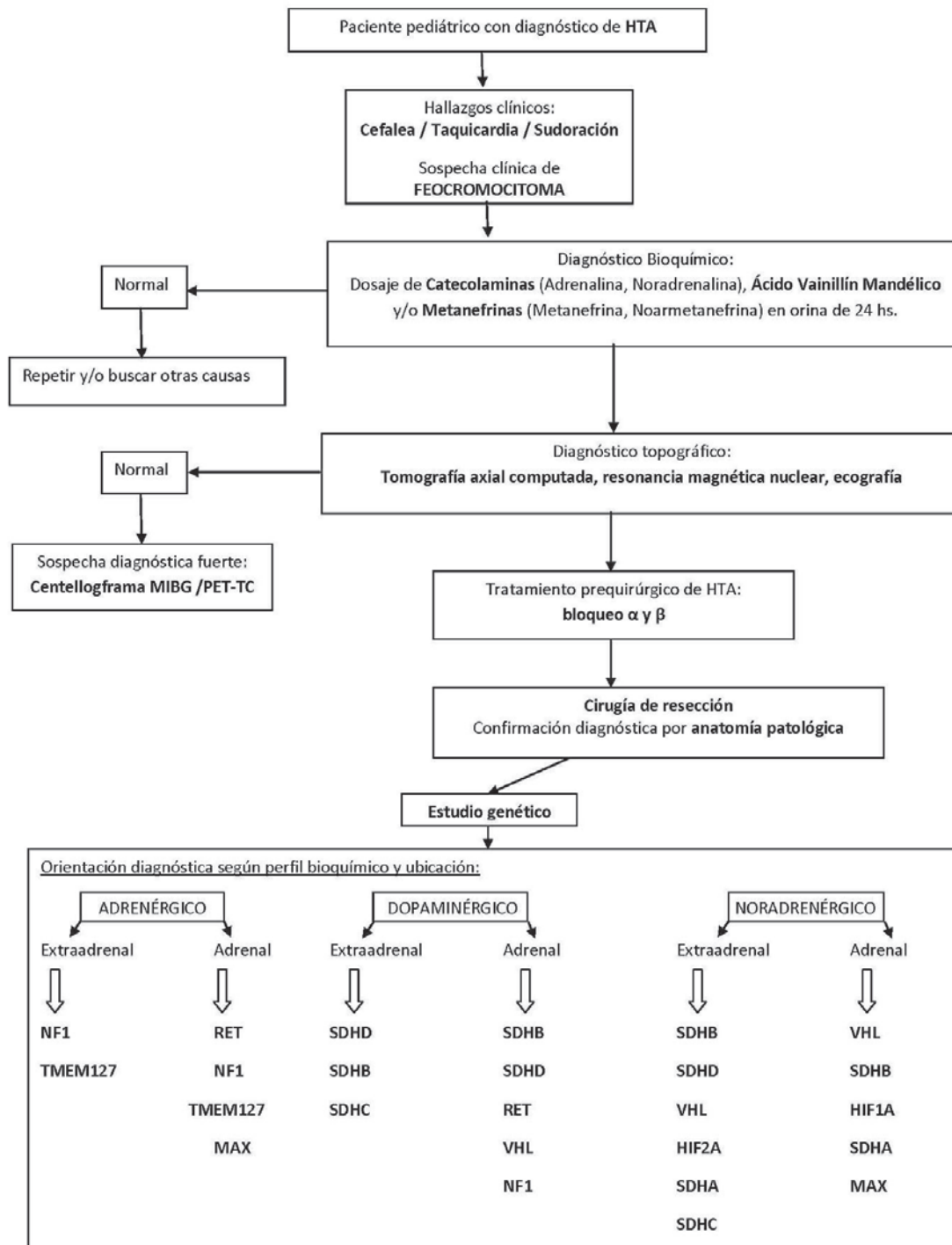
El estudio de biología molecular modifica sustancialmente el seguimiento clínico del paciente y su familia. Por un lado, permite descartar controles engorrosos en los pacientes que son considerados negativos por no encontrarse alteraciones en los genes susceptibles para el feocromocitoma.

Al confirmarse una mutación comienzan los controles clínicos periódicos en el caso índice, con el objetivo de diagnosticar probables recurrencias o recidivas del feocromocitoma, o de las comorbilidades en el caso que correspondiera según la enfermedad diagnosticada.

Además, la identificación de la variante genética patológica en un caso índice nos da la posibilidad de arribar al diagnóstico de certeza y comenzar

el seguimiento familiar. Se extiende el estudio a todos los familiares de primer grado (padres, hermanos) de cada caso identificado. Esto permite evitar todos los controles en los que se descarte la patología, considerados negativos, y comenzar los controles clínicos en los que resulten positivos, con el objeto de poder hacer diagnóstico en etapa preclínica y evitar posibles complicaciones.

**Algoritmo de orientación diagnóstica ante la sospecha de feocromocitoma**





## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de hipertensión arterial. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. Arch Argent Pediatr 2005;103(4):348-55.
2. Karagiannis A, Mikhailidis D, Athyros V, et al. Pheochromocytoma: an up to date on genetics and management. Endocr Relat Cancer 2007;14(4):935-56.
3. Bravo E. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. Endocr Rev 1994;15 3):356-68.
4. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev 2004;25(2):309-40.
5. Kopetschke R, Sliko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. Eur J Endocrinol 2009;161(2):355-61.
6. Barontini M, Levin G, Sansó G. Characteristics of Pheochromocytoma in 4 to 20 year old population. Ann N Y Acad Sci 2006;1073:30-7.
7. Neumann H, Bausch B, Mc. Whinney S. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002;346(19):1459-66.
8. Barontini M, Dahia PL. VHL disease. Best Pract. Res Clin Endocrinol Metab 2010;24(3):401-13.
9. Bauters C, Vantyghem M, Leteurtre E. Hereditary pheochromocytoma and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. J Med Genet 2003;40(6):e75.
10. Maher ER, Webster AR, Richards FM et al. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations. J Med Genet 1996;33(4):328-32.
11. Heshmati HM, Hofbauer LC. Multiple endocrine neoplasia type 2: recent progress in diagnosis and management. Eur J Endocrinol 1997;137(6):572-8.
12. Bryant J., Farmer J, Kessler LJ, et al. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. J Natl Cancer Inst 2003;95(16):1196-204.
13. Ilias I, Pacak K. Diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma in MEN 2 syndrome. Endocr Regul 2009;43(2):89-93.
14. Maher ER. Genetics of pheochromocytoma. Br Med Bull 2006;79-80:141-51.
15. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. Fam Cancer 2005;4(1):55-9.
16. Schiavi F, Savvoukidis T, Tralbalzini F, et al. Paraganglioma Syndrome SDHB, SDHC and SDHD mutations in head and neck paragangliomas. Ann N Y Acad Sci 2006;1073:190-7.
17. Boedeker CC, Neumann HP, Offergeld C, et al. Clinical features of Paraganglioma syndromes. Skull base 2009;19(1):17-25.
18. Burnichon N, Brière JJ, Libé R et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. Hum Mol Genet 2010;19(15):3011-20.
19. Bausch B, Borozdin W, Neumann HP. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Neurofibromatosis. N Engl J Med 2006;354(25):2729-31.
20. Opocher G, Conton P, Schiavi F, et al. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. Fam Cancer 2005;4(1):13-6.
21. Schlisio S, Kenchappa RS, Vredeveld LC et al. The kinesin KIF 1β acts Downstream from EglN3 to induce apoptosis and is a potential 1p36 tumor suppressor. Genes Dev 2008;22(7):884-93.
22. Dahia PL, Hao K, Rogus J, et al. Novel pheochromocytoma susceptibility loci identified by integrative genomics. Cancer Res 2005;65(21):9651-58.
23. Neumann HP, Sullivan M, Winter A. et al. Germline mutations of the TMEM 127 gene in patients with paraganglioma of head and neck and extra adrenal abdominal sites. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(5):1279-128.

*Texto recibido:* 12 de julio de 2018.

*Aprobado:* 13 de setiembre de 2018.

*No existen conflictos de interés a declarar.*

*Forma de citar:* Vieites A, Sansó G, Bergadá I. Feocromocitoma: nuevas perspectivas en diagnóstico y seguimiento. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2018;60 (270):278-283.